

ENFERMEDADES RARAS METABÓLICAS

Procedimientos de Urgencias

y de Situaciones de Riesgo

Editores

L. Aldámiz-Echevarría Azuara
M.L. Couce Pico
D. González-Lamuño Leguina
M.C. García Jiménez

ENFERMEDADES RARAS METABÓLICAS
Procedimientos de Urgencias
y de Situaciones de Riesgo

ENFERMEDADES RARAS METABÓLICAS

Procedimientos de Urgencias y de Situaciones de Riesgo

Editores

L. Aldámiz-Echevarría Azuara

M.L. Couce Pico

D. González-Lamuño Leguina

M.C. García Jiménez

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores. Algunas de las referencias que, en su caso se realicen sobre el uso y/o dispensación de productos pueden no ser acordes en su totalidad con su correspondiente ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos la consulta de dichas fichas.

Con la colaboración de:



Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2017 ERGON
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16732-13-5
Depósito legal: M-XXXXX-2016

Autores

Alcalde Martín, Carlos

Unidad de PKU y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Aldámiz-Echevarría Azuara, Luis

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario Cruces. CSUR Enfermedades Metabólicas. GCV-CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Barakaldo.

Almeida Campos, Teresa

Unidade de Doenças Metabólicas. Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

Álvarez Escudero, Julián

Jefe de Servicio y Catedrático de Anestesiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Andrade Lodeiro, Fernando

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario Cruces. CSUR Enfermedades Metabólicas. GCV-CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Barakaldo.

Arrieta Blanco, Francisco

CSUR de Enfermedades Metabólicas (Niños y Adultos). Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Barbosa Gouveia, Sofía

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Barrio Carreras, Delia

Dietista nutricionista. Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Belanger Quintana, Amaya

CSUR de Enfermedades Metabólicas (Niños y Adultos). Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Belda Hofheinz, Silvia

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Belmont-Martínez, Leticia

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz. Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

Bravo Jiménez, Paulina

Profesor Adjunto. Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Bueno Delgado, María A.

Unidad de Metabolopatías y Dismorfología Infantil. UGC Pediatría y sus áreas específicas. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Cabrera, Analía M.

Pediatra Especialista en Nutrición y Metabolismo. Servicio de Nutrición y Metabolismo. Hospital de Niños V.J. Vilela, Rosario. Santa Fe, Argentina.

Campos Martín, Paula

Dietista. Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

Cánovas Fernández, Araceli

Medicina Interna. Hospital Universitario Cruces. CSUR Enfermedades Metabólicas. GCV-CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Barakaldo.

Ceberio Hualde, Leticia

Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Cruces. CSUR Enfermedades Metabólicas. GCV-CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Barakaldo.

Contreras-Bolívar, Victoria

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Cornejo Espinoza, Verónica

Profesor Titular. Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Correcher Medina, Patricia

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe, Valencia.

Couce Pico, M^a Luz

Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

Dacruz Álvarez, David

Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

Dalmau Serra, Jaime

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe, Valencia.

de Castro López, María José

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

de las Heras Montero, Javier

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario Cruces. CSUR Enfermedades Metabólicas. GCV-CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Barakaldo.

del Toro Riera, Mireia

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitari General Vall d'Hebron, Barcelona.

Díaz Diez-Picazo, Luis

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma, Madrid.

Dios Fuentes, Elena

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. UGC intercentros de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

Eirís Puñal, Jesús

Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

Escobar-Sevilla, Joaquín

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Fons Estupiná, Carmen

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Neurometabólicas Congénitas. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

García Cazorla, Angels

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Neurometabólicas Congénitas. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

García Jiménez, María Concepción

Unidad de Metabolopatías. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

García López, Milagros

Servicio de Medicina Intensiva Pediátrica. Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

García Romero, Ruth

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

García Silva, María Teresa

Coordinador de la Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Instituto de Investigación i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre CIBERER-ISCI, CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Profesor Asociado. Universidad Complutense de Madrid.

Gil Ortega, David

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Gilsanz Rodríguez, Fernando

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma, Madrid.

Gómez-Lado, M^a Carmen

Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

González Quintela, Arturo

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

González Santana, Daniel

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

González-Lamuño Leguina, Domingo

Pediatría Universidad de Cantabria. Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

González-Meneses López, Antonio

Unidad de Metabolopatías y Dismorfología Infantil. UGC Pediatría y sus áreas específicas. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Grau Junyent, Josep M.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona y CIBERER, Barcelona.

Gros Herguido, Noelia

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. UGC intercentros de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

Hermida Ameijeiras, Álvaro

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Izquierdo Macián, M^a Isabel

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Jiménez Varo, Ignacio

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. UGC intercentros de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

Leão Teles, Elisa

Unidade de Doenças Metabólicas. Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

Llarena Fernández, Marta

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario Cruces. CSUR Enfermedades Metabólicas. GCV-CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Barakaldo.

López Rodríguez, Mónica A.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la SEMI. Medicina Interna. Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.

Martín Hernández, Elena

Médico Adjunto. Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad Complutense de Madrid.

Martínez-Pardo Casanova, Mercedes

Presidenta de INDEPF. Instituto de Investigación y Desarrollo Social de Enfermedades Poco Frecuentes, Madrid.

Monge Galindo, Lorena

Unidad de Metabopatías. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Morales Conejo, Montserrat

Unidad de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Moreno Villares, José Manuel

Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Nava Mateos, Juan José

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Núñez Ramos, Raquel

Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Ortiz Imedio, Juan

Unidad de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Peña-Quintana, Luis

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Pintos Morell, Guillem

Jefe Servicio de Pediatría. Sección de Nefrología Pediátrica, Genética y Metabolismo. Coordinador de Enfermedades Minoritarias. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Quijada Fraile, Pilar

Médico Adjunto. Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

Rausell Félix, Dolores

Laboratorio de Metabolopatías. Hospital La Fe, Valencia.

Rite Gracia, Segundo

Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Rodríguez Carrasco, Eva

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Tenerife.

Roncalés Samanes, Pilar

Unidad de Metabolopatías. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Ruiz Pons, Mónica

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Tenerife.

Sánchez-Pintos, Paula

Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

Sánchez-Valverde Visus, Félix

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

San Luis Calo, Eva

Especialista en Anestesiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Tomás Vila, Miguel

Sección de Neuropediatría. Hospital La Fe, Valencia.

Vela Amieva, Marcela

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz. Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

Venegas Moreno, Eva

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. UGC intercentros de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

Vitoria Miñana, Isidro

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe, Valencia.

Vives Piñera, Inmaculada

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Prólogo

Aunque las denominadas Enfermedades Raras Metabólicas (ERM) son entidades cuya historia natural suele ser de carácter crónico-progresivo, las situaciones agudas, como forma de inicio de la enfermedad o como descompensaciones que suceden a lo largo de su curso clínico, marcan el devenir pronóstico de los pacientes. Por ello, aunque habitualmente son expuestas en capítulos aislados y de una manera genérica en los escasos tratados sobre ERM merecen, a nuestro juicio, la acertada idea de elaborar un libro monográfico sobre el tema.

Este libro, que nos cabe el honor de prologar, consta de cuatro apartados (neonatal, pediátrico, de medicina del adulto y procedimientos quirúrgicos) y de un total de 44 capítulos que abarcan toda la problemática urgente de los principales grupos de ERM.

Los editores y autores de los diferentes capítulos tienen una solvencia tanto práctica como docente demostrada holgadamente en su cotidiano quehacer profesional, y son sobradamente conocidos por sus aportaciones científicas. Ello hace innecesario el elogio individualizado de cada uno de ellos, pero es obligado destacar que todos son referencia nacional e internacional en el complejo mundo de las enfermedades metabólicas.

Estamos seguros de que esta nueva herramienta será de mucha utilidad a todo el colectivo asistencial que se ocupa de la atención integral de las ERM y, sobre todo, redundará en mejorar el pronóstico final de los pacientes.

Pablo Sanjurjo Crespo
Catedrático de Pediatría
Universidad del País Vasco

Antonio Baldellou Vázquez
Exjefe de la Unidad de
Enfermedades Metabólicas.
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Jaime Dalmau Serra
Exjefe de la Unidad de
Nutrición y Metabolopatías.
Hospital La Fe. Valencia

Índice de capítulos

MEDICINA NEONATAL

1. Neonato con sospecha de padecer enfermedad de jarabe 3
de arce (MSUD)
*M.L. Couce Pico, P. Sánchez-Pintos, S. Barbosa Gouveia, M.J. de Castro López,
L. Aldámiz-Echevarría Azuara*
2. Neonato con sospecha de padecer acidemia orgánica 11
V. Cornejo Espinoza, P. Bravo Jiménez
3. Neonato con sospecha de padecer un defecto de la β -oxidación 21
de ácidos grasos
S. Rite Gracia, M.L. Couce Pico
4. Hiperamoniemia neonatal 31
E. Martín Hernández, P. Quijada Fraile, M.T. García Silva, S. Belda Hofheinz
5. Neonato con sospecha de padecer un trastorno del ciclo 45
de la urea (UCD)
M.I. Izquierdo Macián, M.L. Couce Pico
6. Neonato con acidosis láctica congénita 55
D. Dacruz Álvarez, M.C. Gómez-Lado, J. Eirís Puñal
7. Hipoglucemia neonatal persistente. 63
E. Leão Teles, T. Almeida Campos, M. García López
8. Neonato con convulsiones de origen metabólico 77
C. Fons Estupiná, A. García Cazorla

MEDICINA PEDIÁTRICA

Trastornos del metabolismo de los carbohidratos

9. Glucogenosis tipo Ia (déficit de glucosa-6-fosfatasa), tipo Ib 95
(déficit de glucosa-6-fosfato translocasa)
R. Núñez Ramos, J.M. Moreno Villares
10. Glucogenosis tipo III 105
I. Vitoria Miñana, D. Rausell Félix, F. Sánchez-Valverde Visus

11. Intolerancia hereditaria a la fructosa (déficit de aldolasa B, déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa) 111
M. Ruiz Pons
12. Déficit del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) 119
I. Vitoria Miñana, M. Tomás Vila
13. Hipoglucemia cetósica idiopática 123
I. Vives Piñera, D. Gil Ortega

Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos/cuerpos cetónicos

14. Déficit del transportador de carnitina 133
L. Belmont Martínez, M. Vela Amieva, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro
15. Trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena media: déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y déficit de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT 1) 141
R. García Romero, M.C. García Jiménez
16. Trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT 2), deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) 149
L. Peña-Quintana, D. González Santana
17. Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa) 165
M. Ruiz Pons, E. Rodríguez Carrasco
18. Déficit del metabolismo de los cuerpos cetónicos: déficit de succinil-CoA: acetoacetato transferasa [SCOT, déficit de succinil-CoA: 3-cetoácido (oxoácido) CoA transferasa] y déficit de metilacetoacetato tiolasa (MAT, déficit de β -cetotiolasa, déficit de acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial, déficit de T2 o déficit de 3-oxotiolasa) 173
M.C. García Jiménez, P. Roncalés Samanes, L. Monge Galindo

Acidemias orgánicas

19. Acidemia glutárica tipo I (déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa) 181
P. Quijada Fraile, E. Martín Hernández, P. Campos Martín, D. Barrio Carreras, M.T. García Silva
20. Acidemia isovalérica 189
J. de las Heras Montero, F. Andrade Lodeiro, C. Alcalde Martín, M. Llarena Fernández

21. Acidemia propiónica 195
*P. Quijada Fraile, E. Martín Hernández, P. Campos Martín, D. Barrio Carreras,
M.T. García Silva*
22. Acidemia metilmalónica 205
*J. de las Heras Montero, M. Llarena Fernandez, C. Alcalde Martín,
F. Andrade Lodeiro*
23. Enfermedad de jarabe de arce (*Maple Syrup Urine Disease, MSUD*) 211
*C. Alcalde Martín, J. de las Heras Montero, M. Llarena Fernández,
F. Andrade Lodeiro*

Trastornos del ciclo de la urea

24. Trastorno del ciclo de la urea (transportadores): síndrome HHH 221
(hiperornitinemia, hiperamoniemia, homocitrulinuria), LIP (lisinuria
con intolerancia a las proteínas)
G. Pintos Morell, M. del Toro Riera
25. Trastornos del ciclo de la urea (mitocondrial): déficit de carbamil 231
fosfato sintetasa I (CPS I) y déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC)
*M.A. Bueno Delgado, A. González-Meneses López, E. Dios Fuentes,
E. Venegas Moreno*
26. Déficit de N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS) 241
*L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro,
M.L. Couce Pico, D. González-Lamuño Leguina , A.M. Cabrera*
27. Trastornos del ciclo de la urea (citosol): citrulinemia tipo I 255
(deficiencia de argininosuccinato sintetasa I, CIT I) y aciduria
argininosuccínica (ASA)
*M.A. Bueno Delgado, A. González-Meneses López, E. Dios Fuentes,
E. Venegas Moreno*
28. Deficiencia de citrina. 265
I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina, J. Dalmau Serra

Episodios sin diagnóstico

29. Síndrome de vómitos cíclicos (o recurrentes) y enfermedad metabólica . . . 273
D. González-Lamuño Leguina
30. Hipoglucemia recurrente 277
D. González-Lamuño Leguina

MEDICINA DEL ADULTO

31. Glucogenosis tipo I 285
L. Ceberio Hualde

32. Glucogenosis tipo III	291
<i>L. Ceberio Hualde</i>	
33. Trastorno de la oxidación de los ácidos grasos	297
<i>M.A. López Rodríguez</i>	
34. Defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena	303
media (MCAD)	
<i>N. Gros Herguido, E. Venegas Moreno, E. Dios Fuentes,</i>	
<i>M.A. Bueno Delgado</i>	
35. Acidemia glutárica tipo I (déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa).	311
<i>M. Morales Conejo, P. Quijada Fraile, J. Ortiz Imedio, E. Martín Hernández,</i>	
<i>D. Barrio Carreras, M.T. García Silva</i>	
36. Acidemia metilmalónica	319
<i>I. Jiménez Varo, E. Dios Fuentes, E. Venegas Moreno, M.A. Bueno Delgado</i>	
37. Acidemia propiónica	329
<i>F. Arrieta Blanco, A. Belanger Quintana, M. Martínez-Pardo Casanova</i>	
38. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	339
(Maple Syrup Urine Disease, MSUD)	
<i>J. Escobar-Sevilla, V. Contreras-Bolívar, J.J. Nava Mateos, J.M. Grau Junyent</i>	
39. Trastornos del ciclo de la urea con hiperamoniemia	347
<i>F. Arrieta Blanco, M. Martínez-Pardo Casanova, A. Belanger Quintana</i>	
40. Homocistinuria	367
<i>A. Cánovas Fernández</i>	

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

41. Anestesia en pacientes con mucopolisacaridosis	375
<i>E. San Luis Calo, J. Álvarez Escudero</i>	
42. Cirugía en defectos de la oxidación de los ácidos grasos	389
<i>L. Díaz Díez-Picazo, F. Gilsanz Rodríguez</i>	
43. Cirugía en las acidemias orgánicas	399
<i>J. Álvarez Escudero, E. San Luis Calo</i>	
44. Cirugía en trastornos del ciclo de la urea	403
<i>A. González Quintela, A. Hermida Ameijeiras</i>	

APÉNDICE	411
--------------------	-----



MEDICINA NEONATAL

1.

Neonato con sospecha de padecer enfermedad de jarabe de arce (MSUD)

M.L. Couce Pico, P. Sánchez-Pintos, S. Barbosa Gouveia, M.J. de Castro López, L. Aldámiz-Echevarría Azuara

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La enfermedad del jarabe de arce (MSUD, MIM 248600) es una enfermedad metabólica rara de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia en la actividad del complejo deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDC, EC 1.2.4.4), que cataliza la des-

carboxilación oxidativa de los α -cetoácidos de cadena ramificada en el segundo paso de la ruta catabólica de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) (leucina, isoleucina y valina) (Fig. 1). BCKDC es un complejo multienzimático compuesto de tres componentes catalíticos: E1, una descarboxilasa heterotetramérica (compuesta de dos subunidades α y β) que requiere pirofosfato de tiamina como una coenzima; E2, una dihidrolipoil transaci-

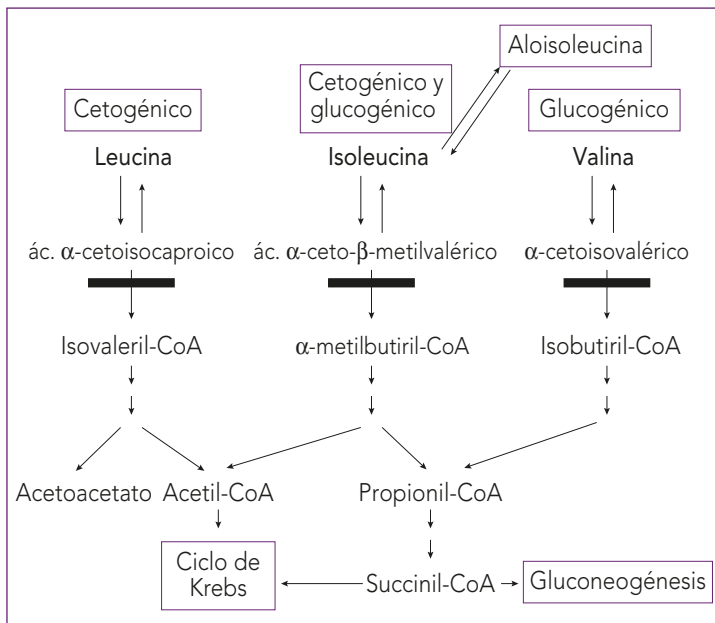


FIGURA 1. Vías metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). En la enfermedad de jarabe de arce se produce un bloqueo en esta vía debido a la deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex, BCKDC) (indicado mediante una barra negra).

lasa homo-24-mérica; y E3, una dihidro-lipoamida deshidrogenasa homomérica. La deficiencia de los componentes E1 o E2 puede causar MSUD, mientras que la deficiencia del componente E3 produce un síndrome específico (deficiencia de dihidro-lipoamida deshidrogenasa) con acidosis láctica congénita. Tradicionalmente, el fenotipo metabólico de MSUD en función de la actividad enzimática residual BCKDC se denomina clásico (< 3%) o intermedia (3-30%). En raras ocasiones, las personas afectadas tienen BCKDC parcial que solo se manifiesta de forma intermitente o responde a la terapia dietética de tiamina.

En la forma clásica con < 3% de actividad enzimática, los síntomas se presentan prontamente después del nacimiento. En los no tratados, el olor de jarabe de arce en cerumen comienza a las 12-24 horas y, en la orina, a las 48-72 horas después del nacimiento. Ya manifiestan elevadas concentraciones de aminoácidos plasmáticos a las 12-24 horas, y rechazo de la alimentación, irritabilidad y cetonuria a las 24-72 horas con progresiva letargia e hipotonía que se van intensificando progresivamente, bradicardia, bradipnea y fallo respiratorio. Puede haber hipotonía troncular con hipertonia de extremidades, movimientos de boxeo o pedaleo, tremulaciones y postura en opistótonos. El cuadro clínico progresa a coma y muerte si no se inicia el tratamiento. La deshidratación es infrecuente.

En el curso evolutivo de la enfermedad pueden surgir complicaciones como el edema cerebral, hipertensión intracraneal, pancreatitis, trastornos oculares (despigelización corneal) o dermatológicos (dermatitis eruptivas no sensibles a corticoides tópicos), todas ellas relacionadas al mal control de las concentraciones sanguíneas de BCAA.

1.2. Situaciones a considerar

1. Recién nacido con riesgo de padecer MSUD.
2. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de MSUD.
3. Neonato con sintomatología clínica en cuyo diagnóstico diferencial se diagnostica MSUD.

1.2.1. Recién nacido con riesgo de padecer MSUD

Generalmente, por tener algún hermano diagnosticado de enfermedad de jarabe de arce (MSUD). El embarazo debe ser seguido normalmente. Se debe realizar una preparación antes del nacimiento:

Si él/los hermanos tienen una forma clásica con sintomatología de inicio en los primeros días/semanas de vida

Valoración inicial

- Se debe trasladar a la embarazada a un Centro que sea de Referencia en Enfermedades Metabólicas Hereditarias.
- En cuanto nace se debe ingresar en la Unidad de Neonatología.

Analítica de urgencia

- Se debe realizar a las 12-24 horas de vida una determinación de aminoácidos plasmáticos, que permita un diagnóstico rápido de la enfermedad. Se debe agilizar para tener el resultado de esta prueba en menos de 24 horas.

Medidas farmacológicas o de fluidos

El catabolismo endógeno proteico causado por el estrés del parto y el ayuno durante las primeras horas de vida pueden ser suficientes para provocar un progresivo aumento de la leucina, por lo cual, se aconseja iniciar infusión intravenosa de glucosa a 6 mg/kg/min en los primeros 30 minutos desde el nacimiento. Puede no

ser necesario si el resultado de los aminoácidos plasmáticos está en el primer día de vida.

Alimentación

- Si, por los resultados de aminoácidos plasmáticos se sabe que el neonato tiene enfermedad de jarabe de arce, se debe iniciar ya con fórmula especial libre de aminoácidos de cadena ramificada.
- Si aún no se tiene el diagnóstico pero su hermano enfermó en la primera semana de vida, se debe iniciar también, con fórmula libre de aminoácidos de cadena ramificada.
- Si no se sabe el resultado y el hermano enfermó después de la primera semana de vida, se puede esperar al resultado si va a estar prontamente o si no darle también la alimentación especial.
- Si los resultados están dentro de los límites normales, iniciar la alimentación de leche normal y repetir aminoácidos plasmáticos 12-24 horas después.
- Si los valores están en el límite, continuar con fórmula exenta de aminoácidos de cadena ramificada y repetir aminoácidos plasmáticos en 12-24 horas.
- Se debe animar a la madre a que intercale la leche de fórmula especial con lactancia materna.

Criterios de alta

Se dará el alta:

- Si con dos muestras de aminoácidos plasmáticos (separadas por 24 horas), recibiendo alimentación con lactancia materna y/o leche de fórmula para su edad, se comprueba que son normales.
- Si los aminoácidos de cadena ramificada están elevados se dará el alta cuando estos estén en rango adecuado y la

familia ya conozca bien la alimentación que debe recibir: leche de fórmula especial sin aminoácidos de cadena ramificada complementada con lactancia materna o leche de fórmula.

Si el/los hermanos enfermaron después del período neonatal

Valoración inicial, analítica, medidas farmacológicas o de fluidos, criterios de alta

- Si hay complicaciones al nacimiento (asfixia al nacer, etc.) se aconseja ingreso en la Unidad Neonatal y se debe iniciar una infusión de glucosa lo más pronto posible después del nacimiento.
- Si todo sucede normalmente, iniciar la alimentación de leche (materna o fórmula infantil).
- Entre las 24 y 48 horas, realizar la determinación de aminoácidos en plasma. Si los resultados son anormales y/o el niño está enfermo en cualquier momento (rechazo de toma, vómitos, taquipnea, somnolencia, etc.), iniciar tratamiento.
- Si los resultados son normales, continuar con su alimentación habitual. Se debe realizar en 2 o 3 días un nuevo control de aminoácidos plasmáticos junto con el estudio genético.
- Se da el alta al comprobar que los aminoácidos plasmáticos están en rango adecuado.

1.2.2. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de MSUD

Por cribado se detecta la elevación de la suma de leucina+isoleucina y la elevación de valina (Fig. 2).

Valoración inicial

Se debe contactar ya telefónicamente con la familia y que acuda al Centro pron-

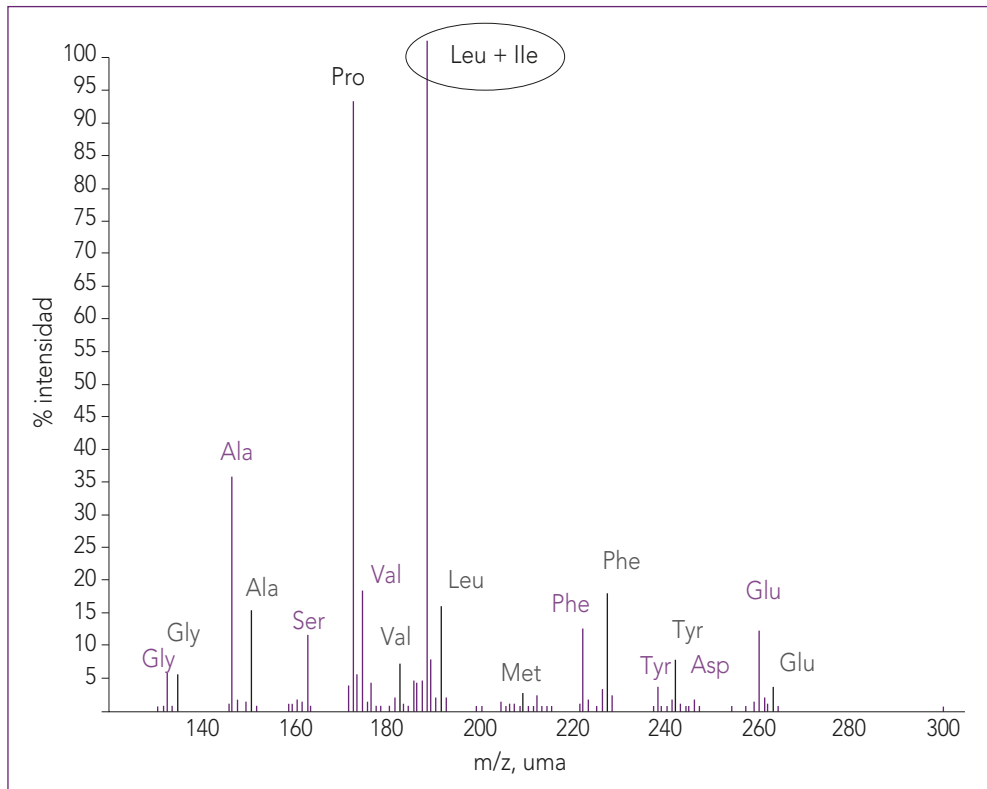


FIGURA 2. Detección de jarabe de arce por cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem.

tamente donde se debe valorar:

- ¿Cómo está su nivel de conciencia?: si está orientado, si está somnoliento o si ya está en coma.
- Si hay o no compromiso respiratorio, si ventila espontáneamente o es necesaria su intubación.
- Si presenta rechazo de tomas, si tiene menos diuresis, menos deposiciones.
- Si presenta movimientos involuntarios de boxeo, pedaleo,... si tiene convulsiones.
- Si su orina presenta ese olor dulzón.

Analítica de urgencia

Le realizaremos de urgencia, tenga o no sintomatología clínica, aminoácidos plasmáticos y, dado que la forma clásica

representa el 75% de los casos, se debe dejar en la Unidad Neonatal monitorizado hasta tener el resultado. Es importante saber cuáles son los niveles de leucina, valina e isoleucina, y ver si hay aloisoleucina, y también los niveles de alanina y de tirosina.

En la analítica inicial también se debe incluir:

- **Hemograma:** pueden presentar anemia, leucopenia/leucocitosis. Es importante, ante sospecha de sepsis, cubrir rápidamente con antibióticos ya que una sepsis añadida hace que se descompensen.
- **Gasometría:** aunque estos pacientes no suelen presentar esa marcada acidosis de las acidurias orgánicas clási-

cas, sí tienen una descompensación metabólica severa presentan, generalmente, acidosis metabólica que es necesario corregir.

- **Coagulación:** pueden presentar la coagulación alterada.
- **Bioquímica:** pueden presentar hipoglucemia, alteraciones de electrolitos.
- **Amonio:** si la afectación es severa, es frecuente que presenten una moderada hiperamoniemia (entre 100-200 $\mu\text{mol/L}$ de amonio, 180-360 $\mu\text{g/dl}$ de amonio).
- **Aminoácidos plasmáticos:** niveles de leucina, valina, isoleucina, aloisoleucina, alanina y tirosina.
- Ver si hay **cetosis**, lo podemos determinar ya con Optium Xceed®, que valora el β -hidroxibutirato o con la tira de orina (Multistix®) para ver si hay cetonuria.

La cetosis y la ausencia de acidosis, de hiperlactacidemia y de hiperamoniemia constituyen la forma más frecuente de presentación. Sin embargo, en las formas más graves pueden presentar también acidosis e hiperamoniemia moderada (entre 100-200 $\mu\text{mol/L}$ de amonio, 180-360 $\mu\text{g/dl}$ de amonio).

Medidas farmacológicas o de fluidos

Es la misma que está indicada en el apartado 1.2.1

- Si presenta síntomas neurológicos graves y/o niveles de leucina $> 2.500 \mu\text{mol/L}$, se debe recurrir a la hemodiafiltración o, en su defecto, a la diálisis peritoneal junto con aporte intravenoso de glucosa (10 mg/kg/min) y lípidos (3 g/kg/día) que genere anabolismo. Administrar tiamina a dosis elevada (300 mg/día) y carnitina (150 mg/kg/día). Se debe mantener una concentración sérica de sodio entre 140-145 mEq/L. A las 24-48 horas se debe añadir, si hay disponible, mezcla intravenosa

de aminoácidos exenta de aminoácidos de cadena ramificada. Si tolera, iniciar prontamente la alimentación con la fórmula exenta de aminoácidos de cadena ramificada.

- Si hay **sintomatología neurológica incipiente** y la concentración plasmática de leucina es entre 1.000 y 2.500 $\mu\text{mol/L}$, el tratamiento puede iniciarse únicamente con las medidas para conseguir el anabolismo proteico y evitar la instauración del edema cerebral, junto con la administración de tiamina.
- Si, en 24 horas, no hay ni mejoría clínica ni analítica, se deben valorar técnicas de diálisis.
- Hay que controlar las concentraciones de isoleucina y valina porque puede ser necesaria su suplementación a partir del segundo-tercer día. También suplemento de alanina y tirosina, tratando de mantener los cocientes leucina/alanina entre 0,1-0,5 y leucina/tirosina entre 0,5-3,5.
- Si **no hay sintomatología neurológica** y los niveles de leucina son $< 1.000 \mu\text{mol/L}$, suelen presentar una buena evolución con fórmula restringida en aminoácidos de cadena ramificada y la suplementación de tiamina, controlando los suplementos de los otros aminoácidos a partir del segundo-tercer día.

Criterios de alta

- Cuando ya reciba su alimentación adecuada para mantener niveles de leucina inferiores a 200 $\mu\text{mol/L}$.

1.2.3. Neonato con sintomatología clínica en cuyo diagnóstico diferencial se diagnostica MSUD

Valoración inicial

Es muy importante tener en cuenta que hay un intervalo libre de síntomas,

que nació sano y, al cabo de horas o días, inicia "síntomatología de intoxicación" con predominio de síntomas, primero, digestivos y, después, también neurológicos y que estos se pueden confundir con una sepsis, hemorragia cerebral u otra enfermedad metabólica, sobre todo acidemia orgánica.

Ayuda mucho en su detección el olor de la orina fresca, que es un olor dulzón a jarabe de arce.

Se debe valorar:

- ¿Cómo está su nivel de conciencia?: si está orientado, si está somnoliento o si ya está en coma.
- Si hay o no compromiso respiratorio, si ventila espontáneamente o es necesaria su intubación.
- Si presenta rechazo de tomas, si hace menos diuresis, menos deposiciones.
- Si presenta movimientos involuntarios de boxeo, pedaleo,... si tiene convulsiones.
- Si su orina presenta ese olor dulzón.

Analítica básica

En la analítica inicial:

- **Hemograma:** pueden ser normal o presentar también datos de infección. Es importante ante sospecha de sepsis (que puede ser concomitante) cubrir rápidamente con antibióticos ya que una sepsis añadida hace que se descompensen.
- **Gasometría:** estos pacientes no suelen presentar acidosis pero si tienen una descompensación metabólica severa presentan generalmente acidosis metabólica que es necesario corregir con bicarbonato.
- **Coagulación:** pueden presentar la coagulación alterada.
- **Bioquímica:** pueden presentar hipoglucemia.

- **Amonio:** si la afectación es severa, es frecuente que presenten una moderada hiperamonemia (entre 100-200 $\mu\text{mol/L}$ de amonio, 180-360 $\mu\text{g/dl}$ de amonio).
- **Cetosis/cetonuria:** generalmente presentan cetosis/cetonuria sin acidosis.
- **Lactato:** es generalmente normal en estos pacientes.

Ante la duda o sospecha, se debe realizar un análisis de aminoácidos plasmáticos que es diagnóstico: niveles elevados de leucina, isoleucina, valina y presencia de aloisoleucina.

Medidas farmacológicas o de fluidos

Es la misma que ya está reflejada en el apartado 1.2.2.

- Soporte vital y estabilización clínica:
- Asistencia respiratoria y mantenimiento hemodinámico.
- Control hidroelectrolítico y del equilibrio ácido-base.
- Corregir acidosis si $\text{pH} < 7,15$ o bicarbonato $< 10 \text{ mEq/L}$. Na entre 140-145 mEq/L .
- Control infeccioso.
- Depuración de metabolitos tóxicos endógenos generando anabolismo.
- Cese de alimentación oral/enteral (no más de 48-72 horas para evitar catabolismo). Con enfermedad grave, tienen alto riesgo de intolerancia gástrica.
- Parenteral con aporte hídrico y alto aporte calórico intravenoso: glucosa al 10% o más que le suponga 10 mg/kg/min (60-70% aporte calórico) + lípidos (30-40% aporte calórico). No más de 48 horas sin aporte proteico. Iniciar este aporte proteico escalonado.
- Insulina si glucosa $> 180 \text{ mg/dl}$ (10 mmol/L) o glucosuria.
- Si son necesarias medidas dialíticas.
- Tener presente, asimismo, que la terapia con fenilbutirato, aunque no hay

demasiados estudios en ese sentido, puede ser también un valioso tratamiento durante la fase aguda.

- Es importante la administración de tiamina a dosis elevada (300 mg/día).

Criterios de alta

Cuando tenga los niveles en rango óptimo (leucina < 200 $\mu\text{mol/L}$). La familia debe saber administrar los productos dietéticos que precise. Puede que necesite alguna toma por sonda nasogástrica. En ese caso debe, previamente, enseñársele a la administración por esta vía.

1.3. Valoración de la evolución

El objetivo principal es mantener los niveles de leucina por debajo 200 $\mu\text{mol/L}$ dentro de los primeros 6 años, en adelante, mantener esos niveles por debajo de 300 $\mu\text{mol/L}$. Para ello debe ser controlado en una Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

El tratamiento va a consistir en la restricción dietética de leucina, con alimentos médicos-BCAA libre, la suplementación juiciosa con isoleucina y valina, y el seguimiento clínico y bioquímico frecuente, asistiendo o alertando ante una posible descompensación metabólica que puedan presentar. Recibirá, por tanto, en los primeros meses el producto dietético especial sin los aminoácidos de cadena ramificada, complementada, si es posible, con lactancia materna y si no con otra leche de fórmula adaptada. El suplemento de isoleucina y valina es individual pero suele ser suficiente, inicialmente, con 100 mg/tres veces a la semana.

Para su control riguroso, es importante que, además de los análisis que realice periódicamente cuando acude a control a la Unidad de Seguimiento, se puedan realizar controles de aminoácidos de cadena ramificada en muestra de sangre

impregnada en papel, inicialmente una vez a la semana y, después, una vez cada 15 días según la evolución.

El trasplante hepático ortotópico puede ser una terapia eficaz para MSUD clásica.

La leucina y el ácido 2-cetoisocaproico parecen ser los más metabolitos neurotóxicos. La ocurrencia de estrés oxidativo en MSUD, probablemente secundaria a la alta producción de radicales libres y bajo estatus total de oxidante durante el tratamiento, también contribuye a las secuelas neurológicas presentes en la mayoría de los pacientes. Por ello, es importante que también reciban complejo vitamínico con vitamina A, vitamina E y aporte de selenio.

Se recomiendan además suplementos, de por lo menos, 50 mg/día de tiamina para todas las formas de la enfermedad.

1.4. Recomendaciones al alta

Deben saber sus padres que presenta una alteración crónica en la que un tratamiento dietético riguroso es básico para prevenir complicaciones graves de la enfermedad.

Se debe realizar cálculo exacto de su aporte dietético según las recomendaciones dadas, con báscula que pese gramo a gramo. Los requerimientos energéticos pueden ser mayores que lo normal para asegurar que los aminoácidos esenciales no son degradados, para aportar energía o nitrógeno para la biosíntesis de metabolitos nitrogenados. Hay que evitar el ayuno prolongado.

Hay que estar alerta ante la mínima sospecha de alerta de descompensación:

- Alerta ante riesgo programado: vacunación, intervención quirúrgica (preparación previa).
- Alerta ante clínica de riesgo: rechazo de tomas, clínica de infección, fiebre, signos neurológicos de intoxicación.

Ante clínica de riesgo, deben saber que deben reducir el aporte de proteínas naturales al 50%, manteniendo un alto aporte calórico, pueden ser útiles como suplemento los módulos energéticos de hidratos de carbono. También si precisa una intervención quirúrgica programada; se debe reducir en los 2-3 días previos el aporte de proteínas al 50%.

Ante la persistencia o empeoramiento del cuadro, contactar rápidamente con la Unidad Metabólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Barschak AG, Sitta A, Deon M, Barden AT, Dutra-Filho CS, Wajner M, et al. Oxidative stress in plasma from maple syrup urine disease patients during treatment. *Metab Brain Dis.* 2008; 23: 71-80.
- Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, Ananieva EA, Islam M, Marini JC, et al. Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet.* 2011; 20: 631-40.
- Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1971-2006.
- Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab.* 2011; 104: 470-5.
- Díaz VM, Camarena C, de la Vega A, Martínez-Pardo M, Díaz C, López M, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 636-9.
- DiGeorge AM, Rezvani I, Garibaldi LR, Schwartz M. Prospective study of maple-syrup-urine disease for the first four days of life. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1492-5.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014; 112: 210-7.
- Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative united network for organ sharing experience. *J Pediatr.* 2012; 160: 116-21.
- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002; 109: 999-1008.
- Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4^a ed. Madrid: Ergon; 2014.
- Scaini G, Mello-Santos LM, Furlanetto CB, Jeremias IC, Mina F, Schuck PF, et al. Acute and chronic administration of the branched-chain amino acids decreases nerve growth factor in rat hippocampus. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 581-9.
- Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress. *Cell Mol Neurobiol.* 2014; 34(2): 157-65.
- Strauss KA, Puffenberger E, Morton D. Maple syrup urine disease. In: Pagon R, Adam M, Bird T, et al. (eds.). *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington; 2006. p. 1993-2013 [Updated 2013 May 9].
- Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Lazarow A, et al. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr.* 2005; 135: 1531S-8S.
- Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, et al. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. *Brain.* 2009; 132(Pt 4): 903-18.

2.

Neonato con sospecha de padecer acidemia orgánica

V. Cornejo Espinoza, P. Bravo Jiménez

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El término de acidemia orgánica o aciduria orgánica (AO) se aplica a un grupo diverso de trastornos caracterizados por la excreción de ácidos orgánicos en la orina. Son ocasionadas por un defecto enzimático en el catabolismo de los aminoácidos, generando y acumulándose ácidos orgánicos que serán tóxicos para el cerebro, hígado, riñón, retina y otros órganos. La herencia de cada una de las patologías es autosómica recesiva. Las AO más frecuentes son la acidemia propiónica (AP), acidemia metilmalónica (AMM) y acidemia isovalérica (AIV).

- *Acidemia propiónica* (AP): se produce por déficit del enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (MIM #606054), dodecámero (compuesto por la subunidad α (PCCA, MIM #232000) ubicada en el cromosoma 13q32.3 y la subunidad β (PCCB, OMIM# 232050) en el cromosoma 3q22.3 y catalizan la conversión reversible de propionil-CoA a D-metilmalonil-CoA que es dependiente de biotina. Se ha estimado una incidencia

general de 100.000 a 1:150.00 recién nacidos (Fig. 1).

- *Acidemia metilmalónica* (AMM): se produce por la deficiencia o ausencia del enzima metilmalonil-CoA mutasa (MIM #251000), gen *MUT* ubicado en el cromosoma 6p12.3 y existen dos formas de presentación: mut (0) y mut (-). También se produce por alteración del sistema cofactor adenosilcobalamina dependiente de vitamina B₁₂ (Fig. 1). La tipo *cblA* (MIM #251100) ocasionada por el defecto en la reductasa de cobalamina intramitocondrial, ubicado en el cromosoma 4q31.21. La tipo *cblB* por déficit del enzima adenosilcobalamina transferasa, cuyo gen está localizado en 12q24.11. Los defectos en el metabolismo de la cobalamina, también se puede manifestar como AMM combinada con homocistinuria (defectos *cblC*, *cblD*, *cblF* y *cblJ*). Se ha estimado una incidencia general de 1:50.000 a 1:500.000 recién nacidos. En Arabia Saudita es de 1:2.000 a 1:5.000 recién nacidos debido a la alta consanguinidad. En Chile se han diagnosticado 11 casos con AMM por clínica, de los cuales 5 son tipo *cblA* y responden a megadosis de vitamina B₁₂ (Tabla 1).

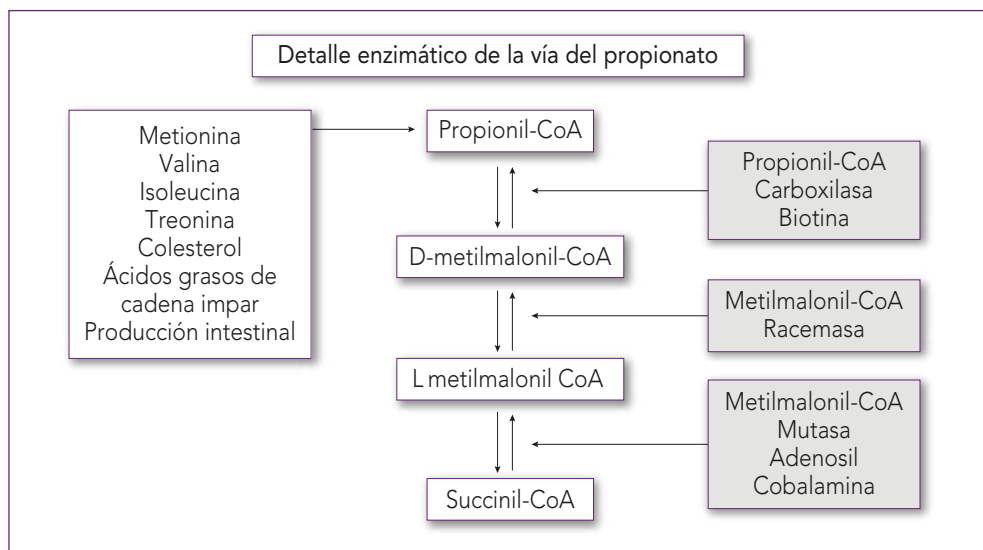


FIGURA 1. Fuentes de ácido propiónico. El origen principal del ácido propiónico deriva, por parte de las proteínas, de cuatro aminoácidos esenciales: valina, isoleucina, metionina y treonina y, por parte de los lípidos, de los ácidos grasos impares y la cadena lateral del colesterol. Una vez formado el propionato, el organismo lo metaboliza hacia el ciclo de Krebs, mediante la síntesis de los ácidos metilmalónico y succínico, pasos metabólicos que precisan de la actuación sucesiva de dos apoenzimas: propionil-CoA carboxilasa y metilmalonil-CoA mutasa y de dos coenzimas: biotina y vitamina B₁₂. Toda alteración molecular que impida o dificulte la síntesis o adecuada función de cualquiera de estas dos enzimas o coenzimas, generará un trastorno del metabolismo del propionato que implicará un acúmulo, bien sea exclusivamente del propio ácido propiónico (en el caso de alteración de la propionil-CoA carboxilasa o de la biotina) o bien de ácido metilmalónico, preferentemente, y ácido propiónico (en los defectos de metilmalonil-CoA mutasa y vitamina B₁₂).

- **Acidemia Isovalérica (AIV):** es producida por el déficit del enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa (MIM #243500), una flavoproteína que transfiere electrones a la cadena respiratoria por medio de la flavoproteína transportadora de electrones (ETF) y corresponde al tercer enzima en la vía catabólica de la leucina. El gen *IVD* se ubica en 15q14-15 (Fig. 2).

1.2. Situaciones a considerar

1. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de acidemia orgánica.

2. Neonato con sintomatología clínica en cuyo diagnóstico diferencial se diagnóstica de acidemia orgánica.

1.2.1. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de acidemia orgánica

En varios países se realiza cribado neonatal ampliado, para el diagnóstico neonatal de estas AO a través de la técnica de espectrometría de masa en tándem. En la AP y AMM se sospecha frente al incremento del propionilcarnitina (C3), pero esta técnica no diferencia ambas patologías, razón por lo cual se recomienda su

TABLA 1. Genética y fenotipo en 11 casos con acidemia metilmalónica de Chile

Casos	Mutaciones	Tipo	Nivel de ác. MM (µg/mg creat)	Nivel de C3 en sgto (µM/L) (x anual)	Tto
MQ	E199fs/E199fs	cbl A	266	10,8	s/dieta
LV	Q120X/L272fs	cbl A	996	2,8	s/dieta
DA	p151fs/S189fs	cbl A	150	6,9	s/dieta
CCV	Q120X/c.733G>A	cbl A	865	11,3	c/dieta
AMM	G188R/G188R*	cbl A	5 734	52,4	c/dieta
JOB	R191W y S174fs	cbl B	1.465	10,2	c/dieta
CZP	c.271dupA/c.271dupA	cbl C	ND	30	c/dieta*
JNM	C.655A>T/C.655A>T	Mut ⁰	3.393	33,6	c/dieta*
PVM	p.N219Y/p.A197fs	Mut ⁰	9 814	69,4	c/dieta
FSR	p.Q624R/p.Q624R	Mut ⁻	3 393	26,5	c/dieta
MCC	c.424A>G/C.655A>T	Mut ⁰	ND	30	c/dieta

x: promedio; Tto: tratamiento; s/dieta: sin dieta; c/dieta: con dieta.

confirmación a través de ácidos orgánicos. Si no se cuenta con esta técnica, se recomienda medir ácido metilmalónico por cromatografía, que permitirá diferenciar, de forma rápida, una AMM de una AP. Para la AIV, la elevación del nivel de isovalerilcarnitina (C5) y las razones entre C5-octanoil-butiril, y propionilcarnitina alteradas, permiten determinar el diagnóstico.

1.2.2. Neonato con sintomatología clínica en cuyo diagnóstico diferencial se diagnostica de acidemia orgánica

La presentación clínica habitual en el período neonatal es con una encefalopatía tóxica y una grave descompensación metabólica. Los síntomas aparecen en un recién nacido a término y después de un período sin síntomas. Al segundo día, hay deterioro agudo con vómitos, deshidratación, pérdida de peso, temperatura inestable, irritabilidad muscular, síntomas

neurológicos, como convulsiones y tono anormal y letargia que progresa al coma. Se deben descartar estas patologías frente a sospecha de sepsis, traumas del recién nacido, obstrucción intestinal o asfisia neonatal.

Analítica de Urgencias

- Gasometría.
- Cuerpos cetónicos.
- Anion GAP.
- Amonio.
- Glucemia.
- Ácido láctico.
- Hemograma.

Los hallazgos de laboratorio incluyen acidosis metabólica grave (bicarbonato < 17 mmol/L), cetosis, anión gap elevado (> 20), hiperamonemia (> 150 µg/dl, > 80 µmol/L), hipoglicemia (< 40 mg/dl), aumento del ácido láctico, trombopenia, leucopenia y anemia. La hiperamonemia es uno de los principales síntomas bioquí-

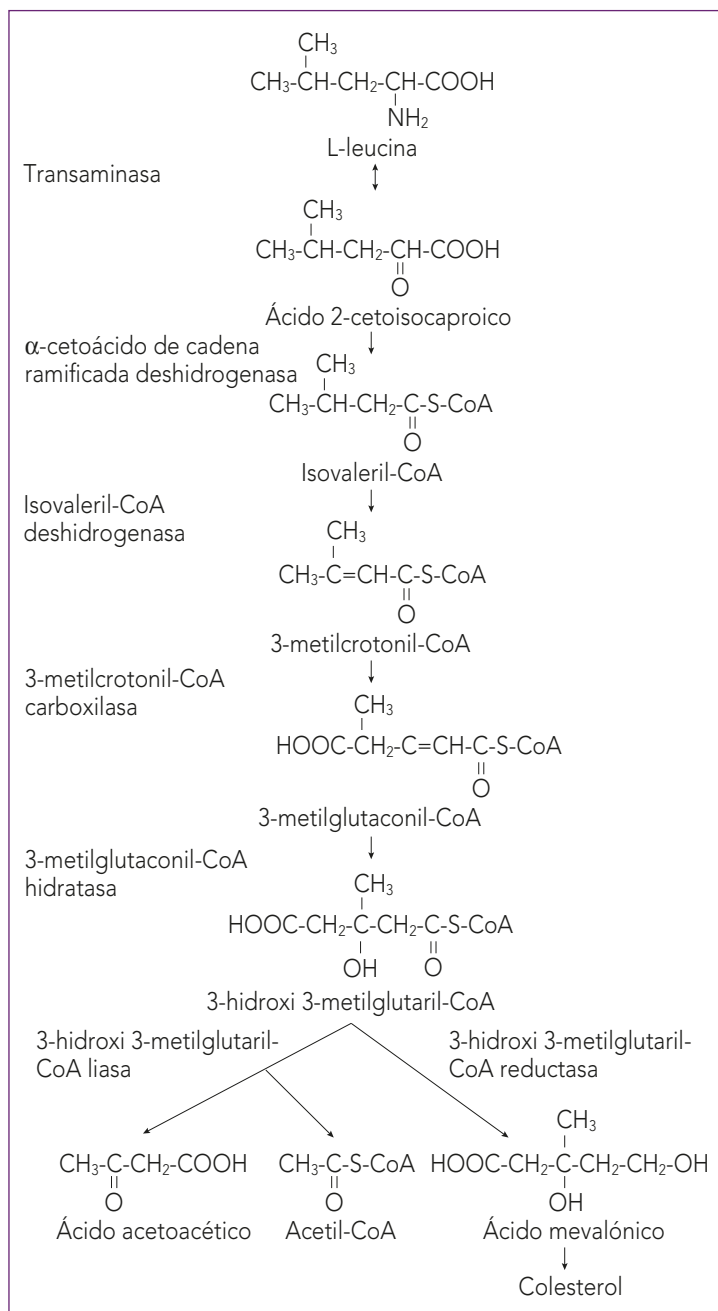


FIGURA 2. Acidemia isovalérica: catabolismo de la leucina. La acidemia isovalérica está causada por la deficiencia de la flavoenzima homotetramérica mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa, que cataliza la conversión de isovaleril-CoA en 3-metilcrotonil-CoA, el tercer paso en la ruta de degradación de la leucina.

micos de descompensación metabólica y se produce de forma secundaria ocasionada por la acumulación en la mitocondria, de cualquiera de los ácidos orgánicos generados por el defecto metabólico.

Exámenes confirmatorios

En las AP y AMM: el perfil de aminoácidos en sangre (plasma extraído 3 a 4 horas en ayuno), detecta aumento de glicina y lisina. Conjuntamente, medir

homocisteína plasmática total, para diferenciar los tipos de AMM. Los ácidos orgánicos en orina en la AP muestran ácido 3-hidroxi propiónico, N-propionil glicina, N-tigililglicina, 2-metil-3-oxovalérico, 3-hidroxi-2-metilbutírico, 2-metil-3-oxobutírico, 3-hidroxi-n-valérico, 3-oxo-n-valérico. En la AMM hay ácidos metilmalónico, 3-hidroxi propiónico y elevación del isómero metilmalonil-carnitina (C4DC).

En la AIV se acumulan los derivados de isovaleril-CoA, incluyendo ácido isovalérico libre, ácido 3-hidroxi-isovalérico, isovaleril carnitina (C5) e isovalerilglicina que, en parte, ejerce una alta neurotoxicidad.

1.3. Medidas farmacológicas o de fluidos

Estas patologías, si no son diagnosticadas y tratadas oportunamente, causan daño neurológico severo o la muerte. Debido a que la prevención del daño neurológico se asocia fuertemente con la edad de diagnóstico, duración del coma, grado de hiperamoniemia. La confirmación diagnóstica y el tratamiento nutricional debe ser iniciado lo más precozmente posible y de forma paralela, razón por la cual se recomienda estabilizar al paciente, suspender el aporte de proteínas, iniciar aporte con glucosa intravenosa, contactar con un experto en errores innatos del metabolismo, iniciar tratamiento nutricional agudo y tomar muestras de sangre, plasma, orina, para confirmar el diagnóstico.

La acumulación de los ácidos orgánicos inhiben la piruvato deshidrogenasa, la N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS) y del sistema de clivaje de glicina, lo que explica la hipoglicemia, hiperlactatemia, hiperamoniemia e hiperglicinemia que pueden presentar estos pacientes y se inhiben enzimas del ciclo de Krebs disminuyéndose la síntesis de ATP.

Es, por ello, que en esta fase aguda de descompensación metabólica, es necesario:

- Suspender proteínas e iniciar terapia agresiva con el propósito de mantener funciones vitales, evitar catabolismo endógeno.
- Aplicar hemodiafiltración continua veno-venosa (HFCVV) de preferencia, cuando amonio está sobre los 400 $\mu\text{mol/L}$ ($> 720 \mu\text{g/dl}$). Se debe aplicar también con un nivel inferior de amonio, pero con una mala respuesta al tratamiento agudo después de 4 horas (tiempo estimado para la preparación de diálisis). El tipo de diálisis a elegir estará determinada por las instalaciones locales, ya que la hemodiálisis es difícil de aplicar en los recién nacidos y debe ser ejecutada por equipos experimentados y la diálisis peritoneal es menos eficaz que otros métodos.
- De forma paralela y para favorecer el anabolismo, proporcionar por vía parenteral central soluciones hipertónicas (glucosa al 15 o 20%) y/o enteral (polímeros de glucosa) con aporte entre 120 a 150 kcal/kg/día.
- Si el valor de glicemia se incrementa sobre 180 mg/dl (10 mmol/L), usar insulina (0,01-0,02 UI/kg/h), se debe ir ajustando al nivel de glicemia. La normalización de la glicemia es un marcador indirecto de anabolismo y es una señal para suspenderla. Tener precaución cuando hay acidosis láctica (lactacidemia mayor de 5 mmol/L).
- Los lípidos vía parenteral al 20% (2 a 3 g/kg/día) se deben introducir después de 12 horas de estar recibiendo glucosa, para descartar defectos de oxidación de ácidos grasos. Se deben evaluar niveles de plaquetas y triglicéridos.

- Dar aporte de líquidos 150 ml/kg/día por 48 horas. La acidosis evoluciona al hidratar y extraer los ácidos orgánicos. Puede ser corregido con bicarbonato intravenoso, pero con precaución, ya que bolos repetidos pueden inducir hipernatremia, edema cerebral e, incluso, hemorragia cerebral. Se considera acidosis grave cuando $\text{pH} < 7,1$ y el nivel de amonio sobre $\geq 400\text{-}500$ $\mu\text{mol/L}$ (720-900 $\mu\text{g/dl}$).
- Debido a la presencia de los ácidos orgánicos, se produce una deficiencia secundaria de carnitina, razón por lo cual debe ser suplementada desde el inicio. Se recomienda partir con dosis altas de L-carnitina (300 mg/kg/día) y posteriormente, una vez que se ha logrado la compensación metabólica, dar dosis menores (100 mg/kg/día) vía endovenosa o por sonda nasogástrica, en lo posible distribuida 3 veces al día.
- El uso de fármacos quelantes de amonio, como fenilacetato o benzoato de sodio, aún no es conclusivo, ya que podría aumentar la acumulación de ésteres de CoA intramitocondrial y agotar la disponibilidad de CoA libre. Sin embargo, el benzoato de sodio es seguro y eficaz para tratar la hiperamoniemia.
- Se ha utilizado con éxito el N-carbamilglutamato; análogo de N-acetilglutamato, que activa alostéricamente la carbamil fosfato sintetasa (CPS I), fármaco utilizado en el tratamiento de deficiencia en N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS), que es un defecto del ciclo de la urea. Se recomiendan dosis de 100-150 mg/kg/día (Carbaglu®) en bolo por sonda nasogástrica (25-62,5 mg/kg cada 6 horas). Se ha descrito que la aplicación precoz durante períodos de descompensación metabólica graves, ha logrado evitar el uso de hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- En la AP se recomienda aportar biotina entre 10-20 mg/día y en todas las formas de presentación de AMM se debe suplementar con vitamina B₁₂, hidroxicobalamina (5-20 mg/día, vía oral) o (1 mg/día, intramuscular), pero son respondedoras solo las formas cblA y cblB. En la AIV se recomienda suplementar con L-glicina (150-300 mg/kg/día), que se une al ácido isovalérico, generando el complejo no tóxico isovalerilglicina, excretado en orina. Mantener el nivel en plasma entre 200-400 $\mu\text{mol/L}$.
- Una vez estabilizado metabólicamente y tan pronto como lo permita la condición clínica (óptimo antes de las 48 horas), comenzar con la alimentación enteral, de forma paralela con la parenteral. El objetivo es proporcionar niveles seguros de proteínas y promover anabolismo. Si ya se ha establecido el diagnóstico del tipo de acidemia orgánica, introducir la fórmula especial sin el aminoácido tóxico (0,2 g de proteína/kg/día), en un volumen bajo, vigilar la osmolaridad, ya que estas fórmulas son hiperosmolares. Ir incrementando la cantidad de fórmula especial según tolerancia digestiva. Si no se ha usado la vía enteral partir, primero, probando con soluciones con maltodextrina al 5 a 10% y, si es bien tolerado, agregar la fórmula especial.
- Cuando el amonio esté cercano a 50 $\mu\text{mol/L}$ (90 $\mu\text{g/dl}$), se deben introducir, de forma progresiva, las proteínas intactas o naturales, provenientes de leche humana o fórmulas infantiles (0,3-0,6-1,0 g/kg/día). El diagnóstico neonatal ha permitido el uso de lactancia materna en estas patologías, con muy buena respuesta metabólica.

- Evaluar amoniemia, gasometría y electrolitos plasmáticos una o dos veces al día. Si el nivel de amonio se mantiene bajo, 50 $\mu\text{mol/L}$ (90 $\mu\text{g/dl}$), significa buena tolerancia a las proteínas recibidas. Es importante señalar que, cuando se introducen proteínas naturales, el amonio tiende a subir bruscamente, se sugiere mantener el aporte por 24 horas y volver a evaluar amonio. Si baja la amoniemia, volver a incrementar aporte de proteínas naturales.
- El aporte de energía estará de acuerdo al requerimiento normal y debe ser ajustado por edad, sexo, actividad física y la condición clínica del niño. Durante la descompensación metabólica o enfermedad intercurrente, especialmente con fiebre, las necesidades de energía se incrementan y se debe incrementar el aporte en un 10 a 20% del requerimiento para evitar el catabolismo y favorecer el anabolismo.

1.4. Recomendaciones al alta

- Se recomienda mantener un crecimiento normal, prevenir los episodios de descompensación metabólica, evitar ayunos prolongados, mantener una adecuada hidratación. Lograr una mejor calidad de vida, previniendo los efectos secundarios y complicaciones que la patología ocasiona si es mal controlada.
- La ingesta de proteína natural varía entre 0,8-1,5 g/kg/día (lactantes: 1,2-1,7 g/kg/día), completando a 2,0-2,5 g/kg/día con fórmula especial sin aminoácidos tóxicos. Estas leches, al ser mezclas de aminoácidos, tienen una alta osmolaridad, recomendándose mantenerla en 450 mOsm/L en lactantes y de 750 mOsm/L en niños mayores. La suplementación con L-carnitina (100-200 mg/kg/día, distribuidos en 2 a 4 dosis al día), vitamina B₁₂, biotina y glicina, se deben mantener durante toda la vida.
- Mantener la carnitina libre sobre 30 μM , relación carnitina esterificada/libre inferior a 1:2 y crecimiento ponderal entre percentiles 10 y 90, según Tabla de referencias de la Organización Mundial de la Salud.
- Después del primer año de vida, los niños con estas acidemias orgánicas presentan inapetencia debido al aumento de síntesis de serotonina por incremento del paso del triptófano a través de la barrera hematoencefálica, requiriendo ser alimentados por sonda nasogástrica o gastrostomía.
- Durante el primer año de vida se evaluarán cada dos semanas gasometría en sangre con electrolitos plasmáticos y determinar anión gap; si este es superior a 20, implica acumulación de ácidos orgánicos. Medir amonio, ácido láctico y ácidos orgánicos o acilcarnitinas. Controlar albúmina, hemograma con recuento de leucocitos y trombocitos, aminoácidos preprandial y proteínas totales, ácido úrico, urea, creatinina, calcio, fosfato, magnesio. Realizar electroencefalograma, densitometría, elementos trazas, especialmente selenio y opcionalmente resonancia nuclear magnética o tomografía computarizada del cráneo.
- En AP o AMM se puede aportar metronidazol (10-20 mg/kg/día, repartidos en 2 a 3 veces), y alternarlos con otro antibiótico (amoxicilina o cotrimoxazol), para no inducir resistencia, debe existir un descanso de 2 a 3 semanas. Es útil complementarlo con probióticos (evitando aquellos que contienen

- bacterias productoras de ácido propiónico) para restaurar el equilibrio de la flora intestinal.
- Se utiliza benzoato de sodio (150-250 mg/kg/día) para disminuir el amonio e incrementar la tolerancia a proteínas naturales. También se ha utilizado la hormona de crecimiento con resultados variables, ya que el anabolismo induce lipólisis y, con ello, síntesis de ácidos grasos de cadena impar. Su uso es reservado para retrasos severos del crecimiento, distrofias e insuficiencia renal.
 - El trasplante hepático en la acidemia metilmalónica no evita el daño renal progresivo aunque se realice precozmente en la vida.
 - Se deben evitar los fármacos que contengan propionato, valproato, ácido piválico, fármacos nefrotóxicos y para quimioterapia o ser usado con mucha precaución. Se deben evitar los medicamentos que prolongan el intervalo QT (p. ej., fármacos procinéticos).
 - Durante el seguimiento, la descompensación metabólica aparecen síntomas como: vómitos, hiperventilación, hipotonía muscular, cetoacidosis (ketostick color morado), anemia, neutropenia, lactato > 2,5 mmol/L, amonio sobre 80 μ mol/L (144 μ g/dl), aumento de 2 a 3 veces la relación carnitina esterificada/libre (80% carnitina esterificada). En este caso, disminuir el aporte de proteínas naturales en un 50%; si hay un compromiso severo, suspender totalmente, aumentar L-carnitina a 150 o 300 mg/kg/día.
 - La educación alimentaria entregada a la familia y al niño debe ser clara, frecuente y por escrito, ya que el correcto entendimiento del tratamiento favorecerá el éxito del manejo nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta P. Propionic or methylmalonic acidemia. En: Acosta P, Yannicelli S (eds.). Nutrition Support Protocols. Protocols 13. EE.UU.: Editorial Abbott Laboratories; 2001. p. 230-61.
- Baulny O, Saudubray J. Branched-chain organic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G (eds.). Inborn metabolic disease. Diagnosis and treatment, IV Disorders of amino acids metabolism and transport. Chapter 16. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 2000. p. 195-212.
- 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.
- Chapman KA, Summar ML. Propionic acidemia consensus conference summary. Mol Genet Metab. 2012; 105: 3-4.
- Cornejo V, Colombo M, Durán G, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al. Diagnóstico y seguimiento de 23 niños con acidurias orgánicas. Rev Méd Chile. 2002; 130: 259-66.
- Cornejo V, Raimann E. Dietoterapia en algunos errores innatos del metabolismo. En: Cornejo V, Cruchet S (eds.). Nutrición en el ciclo vital. Capítulo 16. Santiago, Chile: Editorial Mediterránea; 2013. p. 375-403.
- Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E (eds.). Errores innatos en el metabolismo del niño. Capítulo 3. Santiago, Chile: Editorial Universitaria; 2010. p. 65-132.
- de las Heras J, Andrade F, Llerena M, Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P. Acidemias metilmalónica y propiónica. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 543.

- Deodato F, Boenzi S, Santorelli F, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142C(2): 104-12.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29(2-3): 383-9.
- Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemöller B, Röschinger W, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. *Clin Chem.* 2011; 57(4): 623-6.
- Gokcay G, Baykal T, Gokdemir Y, Demirkol M. Breast feeding in organic acidemias. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29(2-3): 304-10.
- 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.
- Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Hasanoglu A. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(6): 799-801.
- Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, Youssef NG, Harfi H, Rahbeeni Z, et al. Unusual presentations of propionic acidemia. *Brain Dev.* 1994; 16 Suppl: 46-57.
- Pérez B, Angaroni C, Sánchez-Alcudia R, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Specola N, et al. The molecular landscape of propionic acidemia and methylmalonic aciduria in Latin America. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33 (Suppl 2): S307-14.
- Pérez-Cerdá C, Merinero B. Acidemia isovalérica y otras alteraciones en el catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* Cap. 25. Madrid: Ergon; 2001. p. 263-74.
- Seashore MR. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (eds.). *The Organic Acidemias: an overview.* Editorial, GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2001.
- Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142C(2): 95-103.
- Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, Baumgartner MR, Bodamer OA, Burlina AB, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 361-7.

3.

Neonato con sospecha de padecer un defecto de la β -oxidación de ácidos grasos

S. Rite Gracia, M.L. Couce Pico

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos (EOAG) son enfermedades metabólicas raras de carácter autosómico recesivo cuyo pronóstico es muy variable, dependiendo del déficit enzimático y de la edad del paciente, habiendo mejorado, en la actualidad, gracias a las medidas terapéuticas apropiadas.

Los ácidos grasos (AG) representan una fuente importante de energía, sobre todo en ayuno y en otras situaciones de estrés metabólico, como las infecciones, la fiebre... En estas circunstancias, el organismo comienza a obtener la energía a partir de la glucosa que, a su vez, proviene del glucógeno. Si la situación se mantiene, se consume el glucógeno y, para seguir obteniendo energía, se movilizan los AG depositados en el tejido adiposo, para su utilización en un proceso metabólico conocido como β -oxidación.

La β -oxidación de los ácidos grasos (OAG) de 20 carbonos de longitud o menos ocurre en la mitocondria, mientras que, para los mayores ocurre, preferentemente en los peroxisomas. Más de 25 enzimas y transportadores están implicadas en la vía de la β -oxidación (Fig. 1). El

producto final de la OAG es el acetyl-CoA, que puede ser utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos o, a través del ciclo de Krebs, formar CO_2 y H_2O .

El corazón, el músculo esquelético y el hígado son particularmente dependientes de esta vía. Los AG son el fuel preferido del corazón (60-70% de la energía) después del nacimiento. En el hígado, la oxidación de los AG provee energía para la gluconeogénesis y ureagénesis y los cuerpos cetónicos formados son conducidos a otros tejidos como combustible auxiliar. Así el cerebro, en períodos de ayuno prolongado, usa como principal fuente de energía los cuerpos cetónicos. Por este motivo, característicamente los EOAG en períodos de descompensación metabólica presentan miopatía cardíaca o esquelética, y/o afectación hepática. Debido al déficit enzimático, no se produce acetyl-CoA, no se activan ni la gluconeogénesis, ni la ureagénesis, ni la formación de cuerpos cetónicos, con el consiguiente déficit energético, lo que puede provocar hipoglucemia sin formación de cuerpos cetónicos (hipocetósica), acidemia láctica e hiperamonemia.

Los principales defectos de la β -oxidación mitocondrial en los que se puede producir afectación y descompensación metabólica más grave en el neonato son:

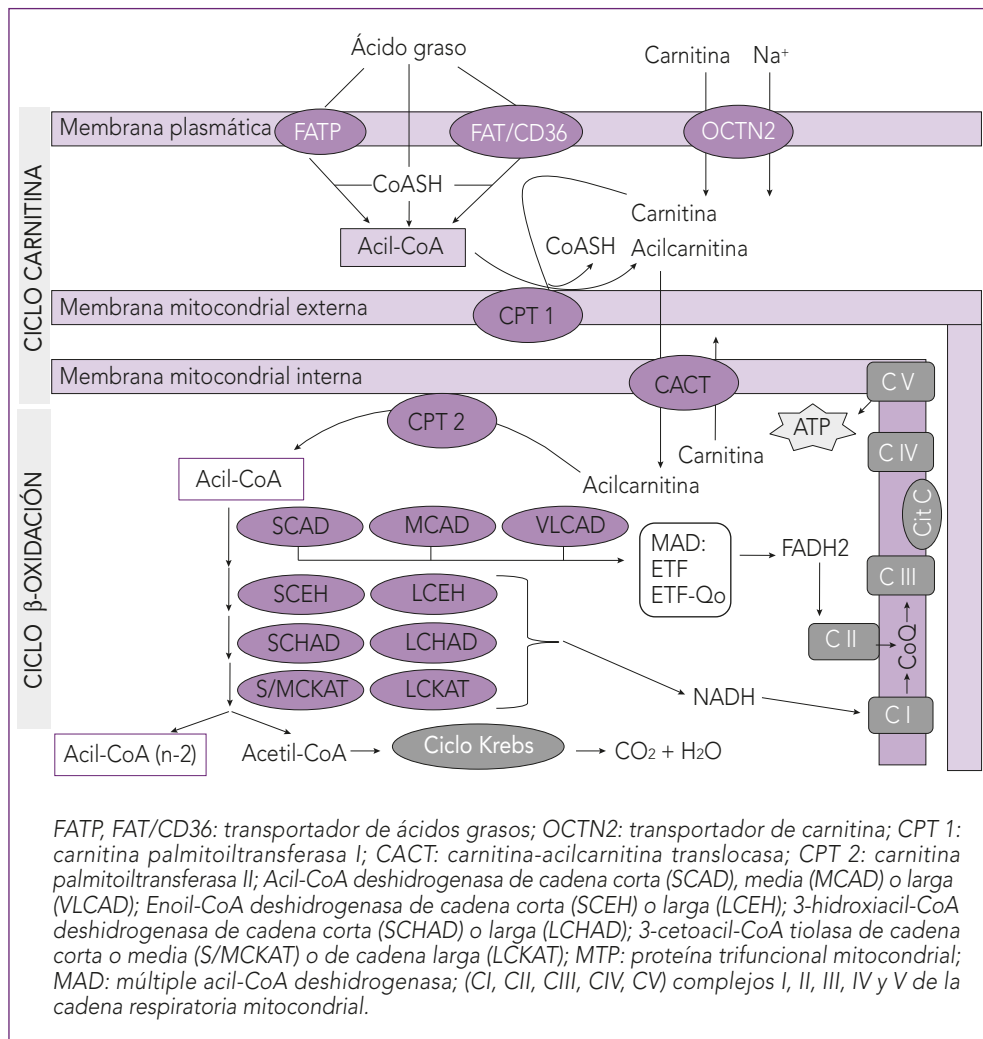


FIGURA 1. Ciclo de la carnitina y de la β -oxidación.

- Deficiencia de proteína trifuncional.
- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).
- Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT 1).
- Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT 2).
- Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT).
- Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MAD) (también llamada aciduria glutárica tipo II).

1.2. Situaciones a considerar

1. Recién nacido con riesgo de enfermedad por defecto de la β -oxidación de ácidos grasos.
2. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de defecto de la β -oxidación de ácidos grasos.

3. Neonato con sintomatología clínica cuyo diagnóstico diferencial se etiqueta de defecto de la β -oxidación de ácidos grasos.

1.2.1. Recién nacido con riesgo de enfermedad por defecto de la β -oxidación de ácidos grasos

Generalmente, por tener algún hermano diagnosticado de un defecto de la β -oxidación de ácidos grasos.

El embarazo debe ser seguido normalmente. Vigilar si la madre desarrolla hígado graso agudo o síndrome de HELLP, que implica que hay un mayor riesgo de que tenga un hijo con un defecto de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga.

Al nacimiento:

Si el/los hermanos tienen una forma severa con sintomatología de inicio en los primeros dos meses de vida

Valoración inicial

- Se debe ingresar en la Unidad Neonatal. También si la madre tuvo hígado graso agudo o síndrome de HELLP durante el embarazo.
- Se vigilará si presenta o no sintomatología clínica: letargia, vómitos, taquipnea, hipotonía, cardiomiopatía. Puede haber hipoglucemia hipocetósica, elevación de lactato, de amonio, acidosis metabólica y/o respiratoria.

Analítica de urgencia

- Se debe tomar muestra en sangre impregnada en papel absorbente poco después del nacimiento y a las 12 horas de vida para la determinación de acilcarnitinas. Se repetirá la muestra a las 36-48 horas de vida.
- También se debe recoger orina para ácidos orgánicos a las 24 horas de vida, aproximadamente.

- Se debe medir el lactato, pruebas de función hepática, amonio y realizar una gasometría en las primeras horas de vida.
- La concentración de glucosa en sangre no es un método en el que podamos confiar para predecir problemas potenciales pero se debe monitorizar.
- Realizar ecocardiografía (tener presente que un resultado normal no excluye el diagnóstico). Si un hermano anterior murió repentinamente a los 2-3 días de edad, se realizará monitorización cardiaca durante los primeros 4 días o hasta que su alimentación normal se establece y el bebé está ganando peso.
- El análisis de mutaciones es muy útil cuando se conocen las mutaciones en el caso índice. No utilizar la sangre del cordón para el estudio genético por la posibilidad de contaminación materna.

Medidas farmacológicas o de fluidos

- Si presenta sintomatología clínica (letárgica, somnolienta, con vómitos) iniciar de urgencia en la Unidad Neonatal, una infusión intravenosa de glucosa al 10% a 100 ml/kg/día. Se monitorizará la glucosa en la sangre pero el tratamiento debe basarse en el estado clínico (dado que la hipoglucemia se produce generalmente más tarde).
- Si la infusión intravenosa debe continuar y no hay ingesta oral, el volumen debe aumentarse a 150 ml/kg/día en 3 días. Asegurar siempre una adecuada ingesta de energía.

Alimentación

- La alimentación recomendada depende del defecto preciso y puede necesitar ser alterada.

- La lactancia materna puede representar un problema debido a que:
 - Contiene grasas de cadena larga que están contraindicadas en algunos trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga.
 - La madre puede tardar varios días en tener leche abundante, de forma que para el niño sea un poco de ayuno y se vuelva sintomático.
 - Si la lactancia materna no está contraindicada, se puede dar leche materna y complementar con leche de fórmula especial después de cada toma hasta que se conozca el diagnóstico.
 - Si se considera que la lactancia está contraindicada, dar leche de fórmula especial hasta que se sepa si el bebé está o no afectado y animar, mientras tanto, a la madre a sacarse la leche.

Leche de fórmula especial:

- *Déficit de proteína trifuncional, deficiencia de LCHAD y deficiencia de VLCAD:* las grasas de cadena larga están contraindicadas en el déficit de proteína trifuncional y en la deficiencia de LCHAD. Se recomienda alimentar al neonato con Monogen® (Nutricia-SHS), leche de fórmula infantil en la cual la mayoría de la grasa de cadena larga es reemplazada por triglicéridos de cadena corta. En la deficiencia de VLCAD es probablemente seguro dar un 50% de Monogen® y un 50% de lactancia materna.
- *Deficiencias de MAD, CPT 1 (severa) CPT 2 y de translocasa:* dar al neonato una alimentación modular con muy bajo contenido en

grasa (por lo general, leche desnatada con polímeros de glucosa añadidos sin triglicéridos de cadena corta).

- *Deficiencia de CPT 1 (excepto aquellos con enfermedad grave de aparición muy temprana).* Al neonato se le puede dar la fórmula infantil normal o leche materna. Algunos pacientes pueden desarrollar hepatomegalia o hiperlipidemia o acidosis tubular renal, en cuyo caso se debe cambiar a Monogen®.
- Nos debemos asegurar de que el neonato recibe un adecuado aporte de leche con alimentación en tomas frecuentes cada tres horas y suplemento por sonda nasogástrica si no recibe el volumen adecuado (>15 ml/kg/toma).

Criterios de alta

- Si las acilcarnitinas en controles seriados y los ácidos orgánicos en orina son normales después de recibir la alimentación láctea adecuada, se da el alta y se sigue controlando hasta tener el estudio genético negativo.
- Si las acilcarnitinas están alteradas se dará el alta cuando el neonato esté estabilizado y la familia ya conozca bien la alimentación y medicación que debe recibir.

Si el/los hermanos enfermaron después del período neonatal

Si comenzó la sintomatología del hermano/os después de los 2 meses de vida y está asintomático, no es necesario ingreso pero se debe monitorizar estrechamente y hacer las determinaciones de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina a las 24-48 horas de vida.

1.2.2. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de defecto de la β -oxidación de ácidos grasos

Las 13 entidades que podemos detectar por un perfil alterado de acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem son: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), deficiencia de proteína trifuncional (TFP), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT 1), deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT 2), deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD), deficiencia del transportador de carnitina (CTD), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media y corta (M/SCHAD), deficiencia de 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga (LKAT), deficiencia de dienoil-CoA reductasa (DE-RED).

No todas ellas están recomendadas para su inclusión en los programas de cribado metabólico neonatal, y las recomendaciones varían según los países. En España se recomienda la deficiencia de MCAD y LCHAD; y, en muchas comunidades, también otras, sobre todo de cadena larga.

Si, por el cribado, se detecta una sospecha de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Valoración inicial

- Debemos tener presente que es frecuente detectar por cribado fenotipos

moderados que permanecen asintomáticos con el tratamiento de base.

- No se aconseja ingresar al neonato, salvo que tenga sintomatología clínica.

Analítica de urgencia

- Se realizará determinación de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina. Se mantiene con la alimentación que recibía, enfatizando en dar tomas frecuentes cada 3 horas de día y de noche a la espera de resultados.
- Si las pruebas bioquímicas son patológicas, se aconseja realizar estudio genético pues se ha observado correlación genotipo-fenotipo, los pacientes que presentan la mutación común c.985A>G en homocigosis deben ser monitorizados más estrechamente.

Medidas farmacológicas o de fluidos

- Se debe continuar con la alimentación que recibía, evitando el ayuno prolongado y, si presentan niveles de carnitina libre $< 12 \mu\text{M}$, dar suplemento de carnitina a 20-50 mg/kg/día en 3-4 tomas.

Si por el cribado se detecta una sospecha de deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Valoración inicial

- Se debe contactar telefónicamente de inmediato con la familia e ingresar en la Unidad Neonatal. El 50% tienen síntomas a la detección; con elevación de creatina fosfoquinasa (CPK), puede haber cardiomiopatía e hipoglucemia.

Analítica de urgencia

- Se deben tomar urgentemente, muestras para determinación de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina. Asimismo, determinar glucemia, ga-

simetría, ionograma, amonio, lactato, 3-hidroxi-butirato, transaminasas, CPK. Tomar muestra para estudio genético.

Medidas farmacológicas o de fluidos

- Si presenta sintomatología clínica: suero glucosado con un aporte de 7-12 mg/kg/min de glucosa con glucemias entre 110-120 mg/dl. Si existe acidosis metabólica, se debe corregir con bicarbonato. Si el amonio es superior a 200 μ mol/L (360 μ g/dl) se aconseja administrar N-carbamilglutamato (Carbaglu®) a 250 mg/kg/día. No administrar carnitina intravenosa por la posibilidad de producción de acilcarnitinas tóxicas.
- Si no presenta sintomatología clínica: se recomienda alimentar al neonato con Monogen®, leche de fórmula infantil en la cual la mayoría de la grasa de cadena larga es reemplazada por triglicéridos de cadena corta mientras no se tengan los resultados.

Criterios de alta

- Cuando el neonato esté estabilizado y la familia ya conozca bien la alimentación y medicación que debe recibir con las pautas de actuación en caso de situaciones de estrés (vómitos, fiebre).
- En las recomendaciones se debe aconsejar evitar el ácido pivalico, valproico, salicilatos y acetaminofen por consumir carnitina y la adrenalina por su efecto lipolítico.

1.2.3. Neonato con sintomatología clínica en cuyo diagnóstico diferencial se etiqueta de defecto de la β -oxidación de ácidos grasos

Valoración inicial

- Los pacientes con trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos pueden presentar:

- Encefalopatía (somnolencia, convulsiones, etc.) con hipoglucemia, provocada por infecciones, ayuno o vómitos.
- Muerte súbita, probablemente, debido a las arritmias cardíacas.
- Cardiomiopatía.
- Debilidad muscular o rabdomiolisis (particularmente, en pacientes con defectos leves).
- Se debe preguntar por el antecedente de hígado graso agudo o síndrome de HELLP en la madre, sobre todo si se sospecha déficit de LCHAD o deficiencia de proteína trifuncional, aunque ahora se sabe que están asociados con casi todos los defectos de la β -oxidación.

Analítica básica

- Ante un cuadro clínico de sospecha y, a ser posible, antes de instaurar cualquier tratamiento, se procederá a una extracción de sangre para realizar glucemia, gasometría, ionograma, amonio, 3-hidroxi-butirato, lactato, CPK, transaminasas, muestra de sangre impregnada en papel para acilcarnitinas. De la misma extracción, se separa una muestra de plasma (0,5 ml como mínimo) y se guarda en el congelador (-20°C), para posteriores estudios de ácidos grasos libres, carnitina y acilcarnitinas.
- La hipoglucemia en los pacientes con defectos de la β -oxidación mitocondrial es hipocetósica, aunque en las deficiencias de cadena corta y en ocasiones en las de cadena media puede detectarse cetonuria.
- Se deberá también recoger una muestra de orina para determinar ácidos orgánicos (guardar en el congelador de -20°C, hasta su envío al laboratorio).

rio). Dado que no siempre es posible recoger orina antes de iniciar el tratamiento, será importante que se recoja la primera micción después de iniciado.

- Realizar ecocardiografía, los síntomas cardiacos pueden resultar mortales, una intervención temprana e intensiva sobre la dieta puede revertir la disfunción cardiaca.

Medidas farmacológicas o de fluidos

- El tratamiento generalmente incluye una dieta baja en grasa, alimentación frecuente y, proporcionando amplia cantidad glucosa durante la enfermedad aguda, ya sea por vía oral o intravenosa. Los triglicéridos de cadena media son beneficiosos en las deficiencias de LCHAD y VLCAD pero están contraindicados en deficiencia de MCAD y formas graves de deficiencia de MAD.
- Por tanto, ante descompensación metabólica inicial con sospecha de un trastorno de la β -oxidación de los ácidos grasos, que suelen ser de cadena larga en el período neonatal:
 - Es fundamental manejar adecuadamente las crisis agudas de hipoglucemia con glucosa al 10% a 2 ml/kg y administrando 7-12 mg/kg/minuto de glucosa endovenosa, monitorizando la misma hasta estabilizar los niveles de glucemia alrededor de 110-120 mg/dl (5-6 mmol/L).
 - Si existe acidosis metabólica, se debe corregir con bicarbonato sódico intravenoso.
 - Inicialmente, no es necesario tratar la hiperlactacidemia o la hiperamoniemia, si ambas son leves o moderadas. Si los niveles de amonio son superiores a 100 μ mol/L (180 μ g/dl)

se debe tratar, pudiéndose utilizar N-carbamilglutamato a dosis de 250 mg/kg/día.

- En la actualidad, no se aconseja usar carnitina intravenosa durante las descompensaciones agudas por la posibilidad de producción de acilcarnitinas que pueden ser cardiomiótóxicas.
- Si hay miocardiopatía, es más frecuente que sea dilatada, pero también puede ser hipertrófica. El tratamiento del fallo cardiaco congestivo consistirá en el planteamiento clásico de medidas descongestivas y aumento del inotropismo, generalmente con digoxina y diuréticos como furosemida y/o espironolactona, o la tendencia progresiva a mejorar el llenado mediante bloqueantes adrenérgicos inespecíficos, como carvedilol, y la disminución de la postcarga del ventrículo izquierdo con vasodilatadores (fundamentalmente, IECAs como captopril o enalapril).

Como existen distintos patrones de miocardiopatía, con fisiopatologías distintas, el tratamiento debe ser individualizado. Por ejemplo, en aquellos casos con componente hipertrófico, es esperable la existencia (si no predominancia) de disfunción diastólica, en cuyo caso, el tratamiento betabloqueante debe ser uno de los pilares. Sin embargo, en el escenario más frecuente de la miocardiopatía dilatada los inotrópicos (digoxina), vasodilatadores y diuréticos serán las claves del tratamiento agudo. Como en el resto de miocardiopatías dilatadas, en caso de descompensación refractaria al tratamiento médico habitual, será necesario au-

mentar la escalada terapéutica con fármacos vasoactivos, inotrópicos de nueva generación, como levosimendan, ventilación mecánica e, incluso, asistencia ventricular. El tratamiento dietético también ayuda a corregir la disfunción miocárdica.

Criterios de alta

- Cuando esté controlado clínicamente. La familia debe saber administrar los productos dietéticos que precise. Puede que necesite alguna toma por sonda nasogástrica. En ese caso, debe previamente enseñar la administración por esta vía.

1.3. Valoración de la evolución

Hay que hacer revisión dietética en cada visita médica, prevenir los períodos de ayuno, con alimentación en el primer año cada 3-4 horas.

De forma regular se deben medir la CPK, transaminasas, carnitina libre y acilcarnitinas.

La mejor monitorización del tratamiento es la evaluación clínica. La efectividad del tratamiento viene indicada por la remisión de la sintomatología, la normalización de CPK y de transaminasas y la reducción de acilcarnitinas al inicio del tratamiento, siendo de ayuda para la evaluación de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, el valor de las acilcarnitinas en la monitorización a largo plazo es dudoso, considerándose un buen control si sus niveles se encuentran entre el rango de normalidad y hasta 3 veces superior. No obstante, hay pacientes asintomáticos y con normalización de CPK y transaminasas con niveles muy elevados de las mismas y viceversa.

Los defectos de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga (VLCAD,

LCHAD) pueden tener riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, por lo que deben monitorizarse sus niveles plasmáticos. Se aconseja suplementar con un complejo polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

Los pacientes con deficiencias de la β -oxidación de ácidos grasos cadena larga (VLCAD, LCHAD), MADD y deficiencia del transportador de carnitina (CTD) precisan de estudio cardiológico anual y ecocardiograma. Además, a los pacientes con trastornos del complejo proteína mitocondrial trifuncional, incluyendo LCHAD, se les deben realizar una exploración oftalmológica anual para evaluación de signos de retinopatía o control de la misma, si la tuviera. Según el estadio de la afectación ocular, se podría plantear electroretinografía y potenciales visuales evocados.

1.4. Recomendaciones al alta

Deben saber sus padres que presenta una alteración crónica en la que un tratamiento dietético riguroso es básico para prevenir complicaciones graves de la enfermedad.

En caso de enfermedades intercurrentes o situaciones que pudieran ocasionar ayuno, como vómitos, fiebre o rechazo de la alimentación, usar soluciones glucosadas orales o polímeros de glucosa y aumentar en frecuencia la ingesta de tomas. Deben acudir al hospital si las medidas recomendadas resultan insuficientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bennett MJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 533-7.

- Couce ML, Sanchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Santos H, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 102.
- Couce Pico ML, Peña-Quintana L. Alteraciones del metabolismo de los lípidos. En: Cruz M (ed.). *Tratado de Pediatría.* 11ª ed. Buenos Aires: Ed. Medica Panamericana; 2014. p. 1152-60.
- Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014.
- Sanjurjo P, García-Villoria J, Peña Quintana L, Merinero B, Couce ML, Ribes A. Protocolo de la AECOM. Deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69 (Supl.): S77.
- Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 555-61.
- Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 527-32.
- Waisbren SE, Landau Y, Wilson J, Vockley J. Neuropsychological outcomes in fatty acid oxidation disorders: 85 cases detected by newborn screening. *Dev Disabil Res Rev.* 2013; 17: 260-8.

4.

Hiperamoniemia neonatal

E. Martín Hernández, P. Quijada Fraile, M.T. García Silva, S. Belda Hofheinz

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Las manifestaciones clínicas de la hiperamoniemia neonatal son muy inespecíficas y el diagnóstico diferencial amplio, siendo las enfermedades del ciclo de la urea y las acidemias orgánicas las causas más frecuentes de las formas graves. El pronóstico neurológico de estos pacientes depende del inicio precoz del tratamiento que, en las primeras fases, es común y depende de los valores de amonio pero que posteriormente es específico para cada una de las etiologías. La hiperamoniemia neonatal es una urgencia médica que se ha de tratar de forma intensiva en Unidades especializadas. No obstante, la identificación de los pacientes en riesgo, la obtención de las muestras para el diagnóstico y las primeras medidas terapéuticas, se han de establecer en el hospital donde se encuentre el niño y, por ello, deben ser conocidas por todos los pediatras y neonatólogos. Deben existir fármacos de primera línea y protocolos del modo de actuación en todos los hospitales.

1.2. Situaciones a considerar

1. Hiperamoniemia neonatal sintomática.
2. Recién nacido con riesgo de hiperamoniemia.

1.2.1. Hiperamoniemia neonatal sintomática

Situaciones clínicas en las que solicitar amonio

- Recién nacido que, tras intervalo libre variable, comienza con rechazo del alimento, vómitos, letargia, polipnea y evolución rápida al coma y/o fallo multiorgánico.
- Sospecha de sepsis neonatal con mala respuesta al tratamiento antibiótico.
- Recién nacidos con letargia, hipotonía, apnea o convulsiones de causa inexplicada.
- Fallo hepático agudo.
- En cualquier recién nacido grave sin causa que lo justifique.

Extracción de la muestra para determinación de amonio

- Tubo con EDTA
- Arterial o venosa sin torniquete. Evitar hemólisis.
- Transporte en frío.

TABLA 1. Muestras para el diagnóstico en caso de hiperamoniemia aguda

Muestra	Muestras	Estudios
Estudios básicos	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
Estudios específicos*	Sangre en EDTA, y/o plasma Muestra en papel de filtro Orina	Aminoácidos Acilcarnitinas Ácidos orgánicos y orótico
Estudios <i>post-mortem</i> en caso de fallecimiento sin diagnóstico**	Suero (-20°C) Plasma (-20°C) Orina (-20°C) Sangre en EDTA (frigorífico sin congelar) Sangre en papel (temp. ambiente) Piel (frigorífico sin congelar) Hígado (-80°C, 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 al 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. Enviarlo 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 y mantener en frigorífico sin congelar hasta su procesamiento, máximo 48 horas. La biopsia hepática, mínimo 1 cm, se introducirá de inmediato en nitrógeno líquido y se conservará en congelador a -80°C hasta su procesamiento.

- Procesamiento inmediato, siempre antes de media hora.
- En otras condiciones, podremos obtener falsas elevaciones de los valores de amonio y tendremos que repetir el análisis si la clínica no es concordante.

- Hiperamoniemia grave > 400 $\mu\text{mol/L}$ (> 720 $\mu\text{g/dl}$).

Primeras medidas en caso de hiperamoniemia

Valores de amonio en el recién nacido

- Valores normales: < 110 $\mu\text{mol/L}$ (< 198 $\mu\text{g/dl}$).
- Hiperamoniemia leve 110-150 $\mu\text{mol/L}$ (198-270 $\mu\text{g/dl}$). Repetir para confirmar.
- Hiperamoniemia moderada 150-400 $\mu\text{mol/L}$ (270-720 $\mu\text{g/dl}$).

- Instaurar medidas de soporte vital si fueran necesarias: intubación, ventilación mecánica, drogas vasoactivas, etc.
- Retirar proteínas de la dieta 24-48 horas.
- Canalizar vía venosa y poner sonda vesical para obtención de muestras (Tabla 1).
- En caso de no concordar los valores de amonio con la sintomatología o

existir dudas sobre la extracción y/o procesamiento de la muestra, repetir amonio.

- Instaurar perfusión de suero glucosado al 10% a 10 mg/kg/min de glucosa (6 cc/kg/h) con iones.
- Iniciar tratamiento farmacológico de hiperamoniemia una vez extraídas las muestras para diagnóstico (Tabla 2).
- Iniciar tratamiento antibiótico en caso de sospecha de infección.
- Contactar con el Centro de Cribado Neonatal para preguntar por el resultado de las pruebas metabólicas, en caso de que el niño sea > 48 horas.
- Contactar con la Unidad de Neonatología en Centro de Referencia para Enfermedades Metabólicas.
- Estabilizar al paciente y trasladarlo.

Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia neonatal

Las causas más frecuentes de hiperamoniemia severa en el recién nacido son las enfermedades del ciclo de la urea (Fig. 1) y las acidemias orgánicas, aunque hay otras muchas entidades congénitas o adquiridas que pueden ocasionarla y que van a requerir un tratamiento específico. Para hacer el diagnóstico diferencial, es imprescindible extraer las muestras indicadas en la Tabla 1, a la vez que se instauran las primeras medidas terapéuticas. En caso de evolución desfavorable, hay que reservar muestras en las condiciones indicadas en la Tabla 1 para tratar de llegar al diagnóstico (Figs. 2, 3 y 4).

Hiperamoniemias primarias

- *Enfermedades del ciclo de la urea (UCD)*: al inicio suelen tener alcalosis respiratoria aunque, posteriormente pueden cursar con acidosis o alcalosis metabólica. La urea es baja y, a menu-

do, presentan alteración en la coagulación e hipertransaminasemia. Es característico el aumento de glutamina.

- *Acidemias orgánicas (OA)*: suele cursar con acidosis metabólica, hiperlactacidemia, cetosis y glutamina normal.
- *Defectos en la oxidación de los ácidos grasos (FAO)*: suelen cursar con acidosis metabólica, hipoglucemia hipocetótica, aumento de creatina fosfoquinasa (CPK) y glutamina normal.
- *Hiperinsulinismo-Hiperamoniemia (HI-HA)*: presentan hipoglucemia hipocetótica. El amonio no es tan alto como en los anteriores
- *Otros*: déficit de ornitín aminotransferasa (OAT); lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP); déficit de pirrolidín-5-carboxilato sintetasa (P5CS); déficit de piruvatocarboxilasa; enfermedades mitocondriales.

Hiperamoniemias secundarias

- *Fallo hepático agudo* debido a enfermedades metabólicas o infecciosas.
- *Hiperamoniemia transitoria* (persistencia del conducto venoso, *shunt* portosistémicos). La relación glutamina/amonio es < 1,6.
- *Hiperamoniemia en relación con actividad muscular* (distres respiratorio, convulsiones).
- *Otras*: hiperamoniemia secundaria a tratamiento con ácido valproico, infecciones congénitas, infecciones urinarias por gérmenes ureasa (+) y estasis urinario, etc.

Tratamiento del recién nacido con hiperamoniemia confirmada

1. **Principios generales del tratamiento**
El tratamiento hay que iniciarlo de modo inmediato, una vez extraídas las muestras para diagnóstico.

TABLA 2. Tratamiento farmacológico de la hiperamoníemia neonatal en pacientes sin diagnóstico etiológico

Fármaco	Primera dosis	Mantenimiento	Indicaciones	Consideraciones
N-carbamilglutamato (Carbaglu®, comp 100 mg)	100 mg/kg, oral	100-250 mg/kg/día, oral en 4 dosis	HA sin diagnóstico NAGS, algunas CPS I, OA, FAO, HI-HA, Fallo hepático agudo	-
Benzoato/Fenilacetato* (Ammonul®, amp de 50 ml, 1 ml: 100 mg de BZ y 100 mg de FA)	250 mg/kg (2,5 ml/kg) a pasar en 2 horas en 25 ml/kg de SG al 10%	250-500 mg/kg/día (2,5-5 ml/kg/día) a pasar en 24 horas disuelto en 25 ml/kg de SG al 10%	HA sin diagnóstico UCD, excepto NAGS	Vía central 250 mg de BZ y FA contienen 1,74 y 1,35 mmol de sodio, respectivamente
Arginina* (Fórmula magistral al 10% para uso i.v.)	250-400 mg/kg (2-4 ml/kg) a pasar en 2 horas en 25 ml/kg de SG al 10%	250 mg/kg/día (2,5 ml/kg) a pasar en 24 horas disuelto en 25 ml/kg de SG al 10%	HA sin diagnóstico UCD excepto déficit de arginasa	Retirar en el déficit de arginasa
Carnitina (Carnicor®, amp 1 g y sol 30%)	50 mg/kg, oral o i.v.	100 mg/kg/día en 4 dosis, oral	HA sin diagnóstico Acidemias orgánicas	No es necesario en las UCD
Biotina (Medebiotín Forte®, amp 5 mg/ml)	10 mg, oral	20-40 mg/día, oral	HA sin diagnóstico Propiónica, biotinidasa, déficit múltiple de carboxilasas	Una vez conocido el diagnóstico, retirar si no es necesario
Hidroxibalamina, B ₁₂ (Megamilbedoce®, amp 10 mg/2 ml)	1 mg, i.m.	1 mg/día, i.m.	HA sin diagnóstico Metilmalonica	Una vez conocido el diagnóstico, retirar si no es necesario

*En caso de no disponer de BZ/FA intravenoso, se puede utilizar fenilbutirato oral (Ammonaps® gránulos o comprimidos de 500 mg o Feburane® en polvo) a 250-500 mg/kg/día en 4 dosis. En caso de no disponer de arginina intravenosa, se puede utilizar arginina oral (L-arginina de Nutricia en polvo; Arginina NM® sobres de 7 g o ampollas de 5 g en 20 ml; Sorbenor® ampolla de 1 g en 10 ml). HA: hiperamoníemia; NAGS: N-acetil-glutamato sintetasa; CPS I: carbamil fosfato sintetasa I; OA: acidemias orgánicas; FAO: defectos en la oxidación de los ácidos grasos; HI-HA: hiperinsulinismo-hiperamoniemia; UCD: enfermedades del ciclo de la urea; SG: suero glucosado; BZ: benzoato; FA: fenilacetato; amp: ampolla; comp: comprimidos; i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular.

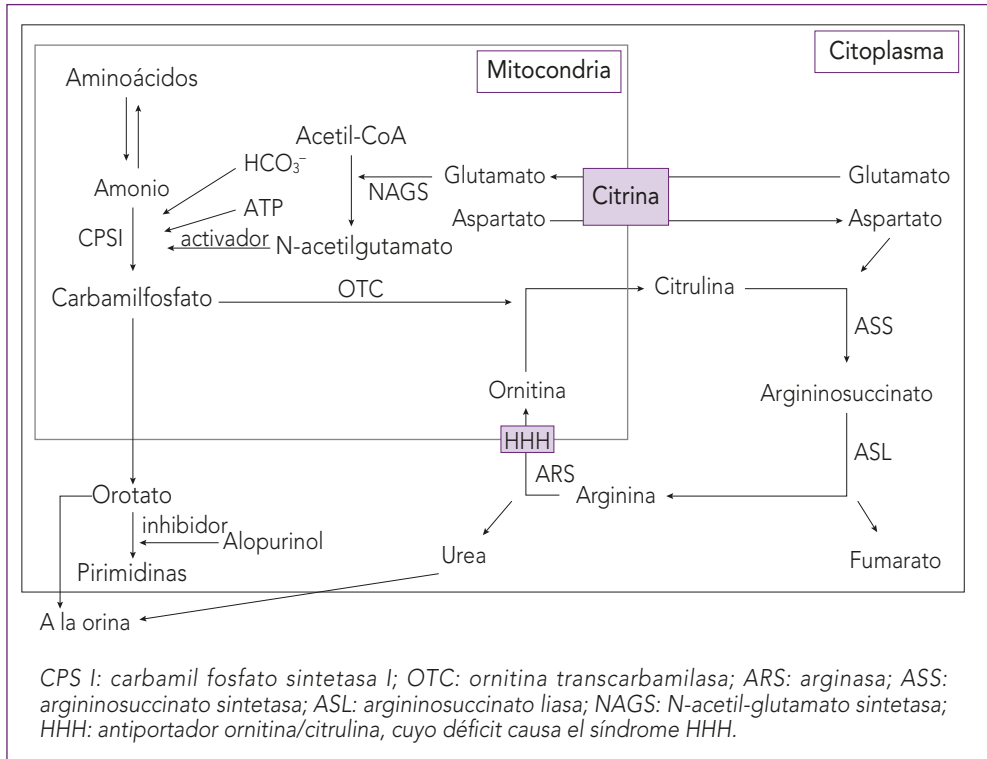


FIGURA 1. Ciclo de la urea. (Tomado de: Sanjurjo y Rubio, 2014).

- **Nutricional:** reducir la producción de amonio exógena (retirar proteínas durante 24-48 horas) y endógena (evitar el catabolismo proteico con un adecuado aporte calórico). Ya que el amonio se elimina por orina, es necesario dar un aporte suficiente de líquidos para establecer una buena diuresis.
- **Farmacológico:** eliminar amonio mediante fármacos que utilizan vías alternativas al ciclo de la urea, benzoato sódico (BZ) y fenilacetato de sodio (FA)/fenilbutirato sódico (FB) o que activan la función residual del ciclo de la urea (arginina, N-carbamilglutamato) y de otras vías metabólicas relacionadas (biotina, vitamina B₁₂, carnitina, etc.).

- **Depurador:** eliminar amonio mediante técnicas de depuración exógena.
 - **Protección cerebral:** hipotermia.
2. **Tratamiento en las primeras 24-48 horas en paciente sin diagnóstico etiológico** (Tabla 2).
- El tratamiento en estos casos depende de los valores de amonio:
- Canalizar vía venosa central y arteria.
 - Si amonio > 110 $\mu\text{mol/L}$ (> 198 $\mu\text{g/dl}$) (confirmado y clínica concordante):
 - **Fluidoterapia** (suero basal): suero glucosado al 10% con iones apropiados a un ritmo de 6 cc/kg/h (10 mg/kg/min). En caso de hiperglucemia, se puede utilizar insulina a 0,05-0,2 UI/kg/h. El ritmo de perfusión y los iones se irán modificando en función de la diuresis, el

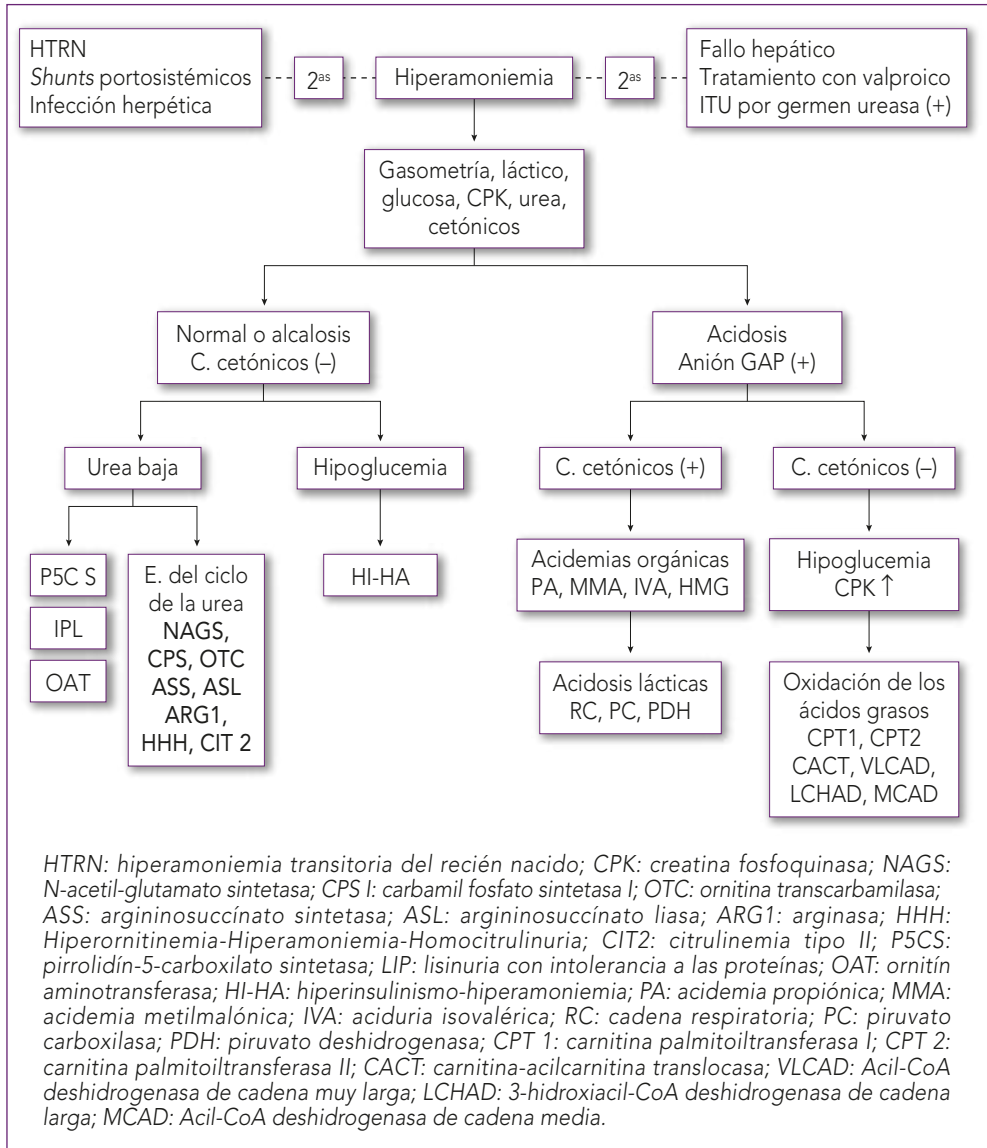


FIGURA 2. Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia con los estudios básicos urgentes.

- balance de líquidos y los controles analíticos.
- **Medidas farmacológicas:**
- N-carbamilglutamato: 100 mg/kg la primera dosis y, si hay respuesta, continuar a 100-250 mg/kg/día en 4 dosis (Carbaglu® comprimidos de 100 mg).

- Biotina: 10 mg vía oral y seguir con 20-80 mg/día vía oral (Medebiotín Forte® amp 5 mg/ml).
- Hidroxicobalamina: 1 mg/día, vía intramuscular (i.m.) (Megamilbedoce® amp de 2 ml = 10 mg).
- Carnitina: 50 mg/kg la primera dosis y seguir con 100 mg/kg/día en

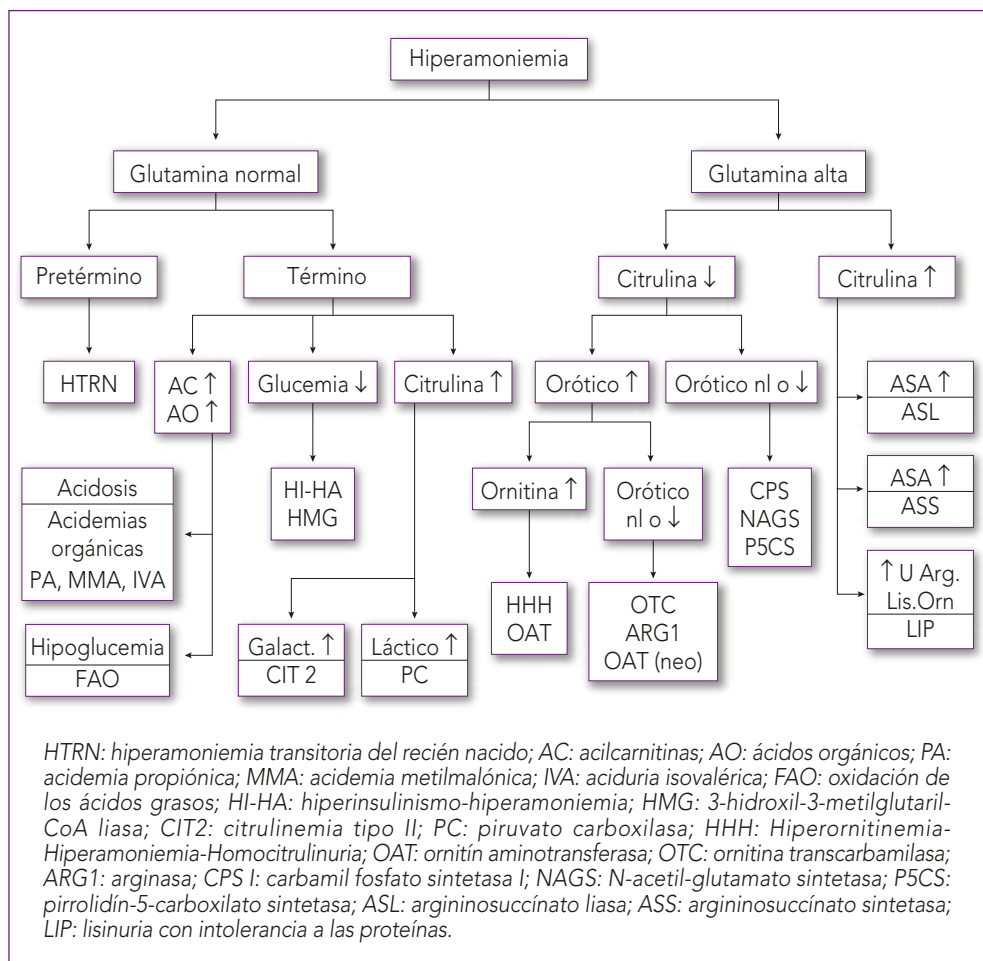


FIGURA 3. Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia con estudios específicos.

4 dosis vía oral o intravenosa (si sospecha déficit en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, poner a dosis de 15 mg/kg/día) (Carnicor® sol 300 mg/ml; vial 1 g/5 ml; amp 1 g/10 ml).

- Si amonio > 150 µmol/L (> 270 µg/dl):
 - Tratamiento durante las 2 primeras horas:
 - Suero glucosado al 10%: 25 ml/kg.
 - Arginina (amp de 10 ml al 10%): 250-400 mg/kg (2,5-4 ml/kg).
 - Benzoato sódico y fenilbutirato sódico intravenoso. Existe una forma

comercial combinada BZ/FA (Ammonul®, viales de 50 ml; 1 ml = 100 mg de BZ y 100 mg de FA). Solo se pueden administrar por una vía central. Considerar que 250 mg de BZ: 1,75 mmol de Na y 250 mg de FA: 1,35 mmol de Na.

- En caso de no disponer del BZ/FA intravenoso, se puede utilizar fenilbutirato oral (Ammonaps® o Feburane®) a dosis de 500 mg/kg/día repartido en 4 dosis.
- Si no se dispone de arginina intravenosa, se puede utilizar la argini-

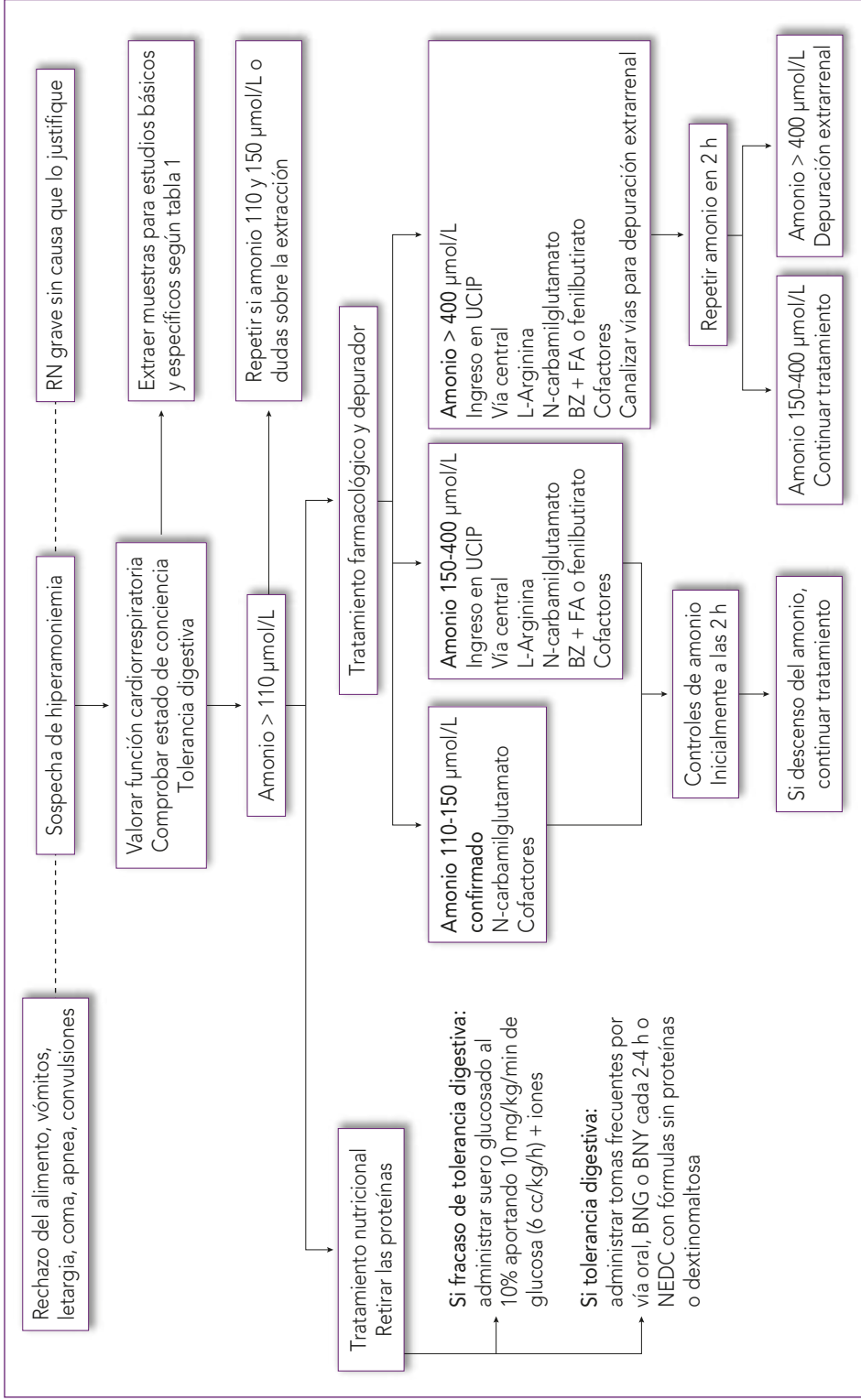


FIGURA 4. Actuación ante un caso de hiperamoniemia neonatal.

na oral (L-arginina de Nutricia en polvo; Arginina NM® sobres de 7 g o amp de 5 g en 20 ml; Sorbenor® amp de 1 g en 10 ml).

- **Tratamiento de mantenimiento (2-24 horas)** (conexión en Y con el suero basal):
 - Suero glucosado al 10%: 25 ml/kg.
 - Arginina: 250 mg/kg (2,5 ml/kg de arginina intravenosa al 10%).
 - Benzoato/Fenilacetato (BZ/FA) (Ammonul®, viales de 50 ml; 1 ml= 100 mg de BZ y 100 mg de FA): 250 mg/kg de cada fármaco (2,5 ml/kg).

Es muy importante valorar amonio a las 2 horas de tratamiento. Si hay buena respuesta y el amonio está por debajo de 400 $\mu\text{mol/L}$ (720 $\mu\text{g/dl}$), se continúa con el tratamiento farmacológico descrito y todos los cofactores hasta tener diagnóstico definitivo.

- Depuración exógena

Indicaciones: hiperamonemia > 400 $\mu\text{mol/L}$ (720 $\mu\text{g/dl}$). Se puede empezar a preparar antes (250-400 $\mu\text{mol/L}$) en caso de inicio muy precoz, subida rápida del amonio, o cuando no haya habido respuesta al tratamiento en las 4 horas previas.

Modalidad: se elegirá aquella con la que se tenga más experiencia en el Centro. La ideal en recién nacidos es la hemodiafiltración (CVHDF) y, en segundo lugar, la hemodiálisis (CWHD) o hemofiltración (CVHF). La diálisis depura preferentemente productos de peso molecular pequeño, como el amonio, mientras la filtración elimina mejor moléculas de tamaño intermedio. La hemodiálisis intermitente es peor tolerada en pacientes con inestabilidad hemodinámica y la diálisis perito-

neal es muy lenta y, en pacientes inestables, muchas veces poco eficaz. La exanguinotransfusión está contraindicada, ya que no es eficaz y retrasa la aplicación de la hemodiafiltración.

Técnica:

- Catéter de doble luz dependiendo del tamaño de las venas (aconsejable medir por ecografía). En neonatos de hasta 4 kg de 5,5 F y en lactantes mayores hasta de 6,5-7 F en vena femoral o yugular.
- Equipo de CVHDF con vías neonatales y filtro de 0,2-0,3 m^2 .
- 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) y hacer conexión doble con flujo de sangre lento hasta rellenar el sistema.
- Heparinizar a 10-15 UI/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 provoque presiones de entrada muy negativas, permitiendo un flujo constante).
- Flujo de diálisis inicial a alrededor de 1/3 del flujo de sangre (para un flujo de sangre de 10 ml/kg/min en un recién nacido de 3 kg sería 600 ml/h), 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%).

- **Medidas de protección cerebral**
 - *Hipotermia*: aún está en fase de investigación, aunque ya se ha utilizado con buenos resultados en niños con enfermedades del ciclo de la urea y acidemias orgánicas con hiperamoniemia. En caso de utilizarse, habría que seguir los protocolos establecidos en cada hospital.
 - *Tratamiento del edema cerebral*:
 - Colocar la cabeza elevada a 30° en posición neutra.
 - 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).
 - Evitar la hipertermia y la anemia.
 - Tratamiento agresivo de las crisis convulsivas, si aparecen.
 - Evitar hiponatremia.
 - Otros tratamientos para el edema cerebral se individualizarán en función del caso.
 - **Fármacos a evitar**: ácido valproico, esteroides.
 - **Datos de mal pronóstico neurológico**:
 - Amonio > 1.000 $\mu\text{mol/L}$ (1.800 $\mu\text{g/dl}$) sobre todo si se mantiene o se eleva en las siguientes 12 horas.
 - Coma hiperamoniémico de más de 24 horas.
- 3. **Tratamiento a partir de las 24-48 horas tras descenso de amonio (Tabla 2)**
 - **Tratamiento farmacológico**
 - Seguiremos con la perfusión de fármacos a dosis de mantenimiento.
 - Una vez tenemos el diagnóstico definitivo, el tratamiento será el específico de cada enfermedad.

Se retiran 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, pasándolos a la vía oral en cuanto la tolerancia del paciente nos lo permita y se retiran en el resto de los casos.

- **Tratamiento nutricional**

Tras la retirada de las proteínas 48 horas, o antes si tenemos valores de amonio normales, comenzaremos la administración de proteínas a 0,3 g/kg/día por vía parenteral junto a la perfusión de lípidos a 0,5-1 g/kg/día (si se excluye un defecto en la oxidación de los ácidos grasos), minerales y oligoelementos a las dosis habituales. El objetivo es conseguir un aporte calórico del 110% de las recomendaciones. En los días siguientes, las proteínas se irán aumentando de forma progresiva según tolerancia del paciente. Los requerimientos de proteínas naturales en el período neonatal son entre 1,5-2,5 g/kg/día, pero las formas graves de hiperamoniemia neonatal no suelen tolerar más de 1-1,5 g/kg/día. Se recomienda administrar la mitad de los aportes en forma de aminoácidos esenciales.

- **Vía de administración:**

- En cuanto el paciente lo permita, se introducirá la nutrición enteral continua a través de sonda nasogástrica o nasoyeyunal. En 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.

- **Aporte proteico** (dependerá del diagnóstico etiológico):
 - Hasta conocer el diagnóstico etiológico, comenzar con fórmulas de aminoácidos esenciales a 0,3 g/kg/día. Si los niveles de amonio son estables, subir en los días siguientes de forma progresiva hasta 0,7 g/kg/día y después introducir las proteínas naturales, preferentemente en forma de leche materna, hasta alcanzar el grado de tolerancia del paciente.
 - **Aporte calórico:** 110% de las recomendaciones.
 - **Diseño de la dieta:**
 - *Sospecha de enfermedad del ciclo de la urea.* El aporte proteico debe hacerse los primeros días con aminoácidos esenciales hasta llegar a 0,7 g/kg/día, utilizando fórmulas completas, bajas en proteínas y en las que el cuerpo proteico está en forma de aminoácidos esenciales [WND1® (Mead Johnson), UCD Anamix Infant® (Nutricia)]. Posteriormente, se van añadiendo proteínas naturales en forma de leche materna, hasta llegar a la cantidad de proteínas tolerada por el paciente, que suele ser entre 1-1,5 g/kg/día en las formas graves a esas edades. Para llegar a alcanzar el aporte calórico, se añade una fórmula exenta en proteínas [PFD-1® (Mead Johnson), Energivit® (Nutricia), KcalIP® (Orphan Europe)].
- En la práctica, lo que se hace es elaborar el preparado nutricional para todo el día. Primero, calculamos los gramos del producto con los aminoácidos esenciales, luego los gramos del producto con las

proteínas naturales y, por último, completamos con los gramos de producto exento en proteínas. Añadimos el agua necesaria para no sobrepasar una concentración del 15%. Durante los días que esté en el hospital, nos tendremos que asegurar de que la curva de peso es ascendente.

Al alta, el objetivo es que se vaya con la mitad de las proteínas en forma de aminoácidos esenciales y, la otra mitad, en forma de proteínas naturales, preferentemente, leche materna y con valores de amonio < 80 µmol/L (< 144 µg/dl) (< 50 µmol/L, < 90 µg/dl; en mayores de un mes) y de glutamina inferiores a 600 µmol/L.

- *Sospecha de acidemia orgánica.* Estos casos responden muy bien al N-carbamilglutamato, por lo que se ha de continuar con él hasta la fase de estabilidad. Si se sospecha acidemia propiónica o metilmalónica, utilizaremos fórmulas especiales exentas en metionina-treonina-valina e isoleucina [MMA/PA Anamix Infant® (Nutricia)] para aportar 1,5-2,5 g/kg/día de equivalente proteico y añadiremos proteínas naturales comenzando con 0,3 g/kg/día y subiremos hasta un máximo de 0,8-1,5 g/kg/día. En el resto de acidemias orgánicas, utilizaremos las fórmulas específicas para cada una.
- **Nutrición parenteral:** en caso de ausencia de tolerancia digestiva.
- *Aporte proteico:* comenzar con 0,3 g/kg/día e ir aumentando paulatinamente hasta 0,8-1 g/kg/día, siempre que lo tolere el paciente.

- **Aporte calórico:** distribuir las calorías no proteicas con 60-70% de carbohidratos y 40-30% de grasas. En caso de sospecha de defecto en la oxidación de los ácidos grasos con glucosa a 10 mg/kg/min + insulina si la precisara y no se añaden lípidos.

Recomendaciones al alta

Se darán las medidas específicas en función del diagnóstico definitivo.

1.2.2. Recién nacido con riesgo de hiperamoniemia neonatal

Correspondería a aquellos recién nacidos con hermanos fallecidos de hiperamoniemia sin diagnóstico etiológico.

Si el hermano falleció en el período neonatal

- Traslado de la madre a un Centro con experiencia en enfermedades metabólicas y depuración exógena.
- Solicitar y revisar la historia clínica del hermano.
- Considerar cesárea ya que hay menor estrés metabólico y se puede fijar la hora del parto.
- Contactar con farmacia y laboratorio y revisar que haya todo lo necesario para el diagnóstico y el tratamiento.
- En el momento del nacimiento, trasladar al niño a la Unidad Neonatal y empezar en la primera media hora con una perfusión de glucosa a 4 cc/kg/h (6,6 mg/kg/min) para evitar que la caída de la glucemia ponga en marcha las vías catabólicas.
- Si el niño sigue bien, a las 4 horas comenzar con lactancia materna o, en su defecto, fórmula baja en proteínas y con el cuerpo proteico en forma de aminoácidos esenciales [WND1®

(Mead Johnson), UCD Anamix Infant® (Nutricia)] y seguir con la perfusión. A las 6 horas, extraer muestra de amonio, gasometría y cuerpos cetónicos y comenzar tratamiento vía oral con fenilbutirato 50 mg/kg, arginina 100 mg/kg y N-carbamilglutamato 25 mg/kg. Continuar con las mismas dosis cada 6 horas hasta que se conozca el diagnóstico. A las 12-24 horas determinar amonio y recoger muestras de plasma, orina y sangre en EDTA para aminoácidos, acilcarnitinas, ácidos orgánicos, orótico y estudio molecular.

- Si amonio es < 110 $\mu\text{mol/L}$ (198 $\mu\text{g/dl}$): continuar con la medicación y la alimentación, haciendo controles de amonio cada 6 horas. Si son normales, se retira la perfusión a las 24 horas.
- Si amonio es 110-150 $\mu\text{mol/L}$ (198-270 $\mu\text{g/dl}$): 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 horas.
- Si amonio es > 150 $\mu\text{mol/L}$ (270 $\mu\text{g/dl}$) o el niño se pone mal: habrá que repetir, inmediatamente, el amonio, extraer las muestras para el diagnóstico, retirar proteínas, subir el ritmo de perfusión del suero glucosado a 6 cc/kg/h (10 mg/kg/min) e iniciar el tratamiento de la hiperamoniemia en función de los valores de amonio.

Si el hermano debutó fuera del período neonatal

- Si ha habido complicaciones en el parto, comenzar perfusión de suero glucosado al 10% a 4 cc/kg/h para evitar catabolismo.

- Si todo ha ido bien, iniciar alimentación, preferiblemente con lactancia materna.
- Monitorizar amonio, gasometría y cetonuria cada 6 horas las primeras 24 horas y después, si son normales, cada 8 horas.
 - Si amonio es < 110 $\mu\text{mol/L}$ (198 $\mu\text{g/dl}$): seguir con lactancia materna hasta tener resultados.
 - Si amonio es 110-150 $\mu\text{mol/L}$ (198-270 $\mu\text{g/dl}$) y el niño está bien: poner perfusión a 4 cc/kg/h y cambiar la leche por una fórmula sin proteínas. Cuando el amonio se normalice, introducir las proteínas en cantidades bajas, siguiendo las indicaciones del protocolo de hiperamoniemia sintomática. Obtener los resultados lo antes posible.
 - Si amonio es > 150 $\mu\text{mol/L}$ (270 $\mu\text{g/dl}$) o si el niño se pone mal: retirar proteínas, subir perfusión a 6 cc/kg/h y comenzar tratamiento de la hiperamoniemia según los valores de amonio.
- A las 24 horas recoger muestras de plasma, sangre y orina para aminoácidos, ácidos orgánicos, orótico, acilcarnitinas y estudio molecular.

BIBLIOGRAFÍA

- British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG). Emergency guidelines. Management of a baby at risk of hyperammonaemia (undiagnosed) at birth. Available in: <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines.asp> [Último acceso: mayo de 2013].
- 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.
- Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamoniemia neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70(2): 183-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Häberle J, Rubio V. Hyperammonemias and related disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Caro Dionisi-Vici (eds.). *In Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic disorders.* Springer, Heidelberg; 2014. p. 47-62.
- Häberle J. Clinical practice. The management of hyperammonemia. *Eur J Ped.* 2011; 170: 21-34.
- Jones S, Reed CAB, Vijay S, Walter JH, Morris AAM. N-Carbamylglutamate for neonatal hyperammonaemia in propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31 (Suppl 2): S219-22.
- Leonard JV, Morris AAM. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatrica.* 2006; 95: 6-14.
- 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.

- Lilliu F. Treatment of organic acidurias and urea cycle disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(S3): 73-5.
- Niemi AK, Enns GM. Sodium phenylacetate and sodium benzoate in the treatment of neonatal hyperammonemia. *NeoReviews.* 2006; 7(9).
- 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.
- 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.
- Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Cap. 50. Madrid: Ergon; 2014. p. 713-28.
- Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 880-7.
- 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.
- Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001; 138: S30-9.
- 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.
- Zschocke J, Hoffman GF eds. In: *Vademecum metabolicum. Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism.* Milupa Metabolics. 3rd ed. Germany, 2011.

5.

Neonato con sospecha de padecer un trastorno del ciclo de la urea (UCD)

M.I. Izquierdo Macián, M.L. Couce Pico

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los defectos del ciclo de la urea (UCD) son enfermedades metabólicas raras causadas por la deficiencia de uno de los 6 enzimas en este ciclo (Fig. 1). Tres de los

enzimas son mitocondriales: N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS), carbamil fosfato sintetasa (CPS I) y ornitina transcarbamilasa (OTC). Otros tres son citoplasmáticos: argininosuccinato sintetasa (ASS), cuya deficiencia causa la citrulinemia tipo I (CIT I), argininosuccinato liasa (ASL) cuya deficiencia causa la aciduria argininosuccínica,

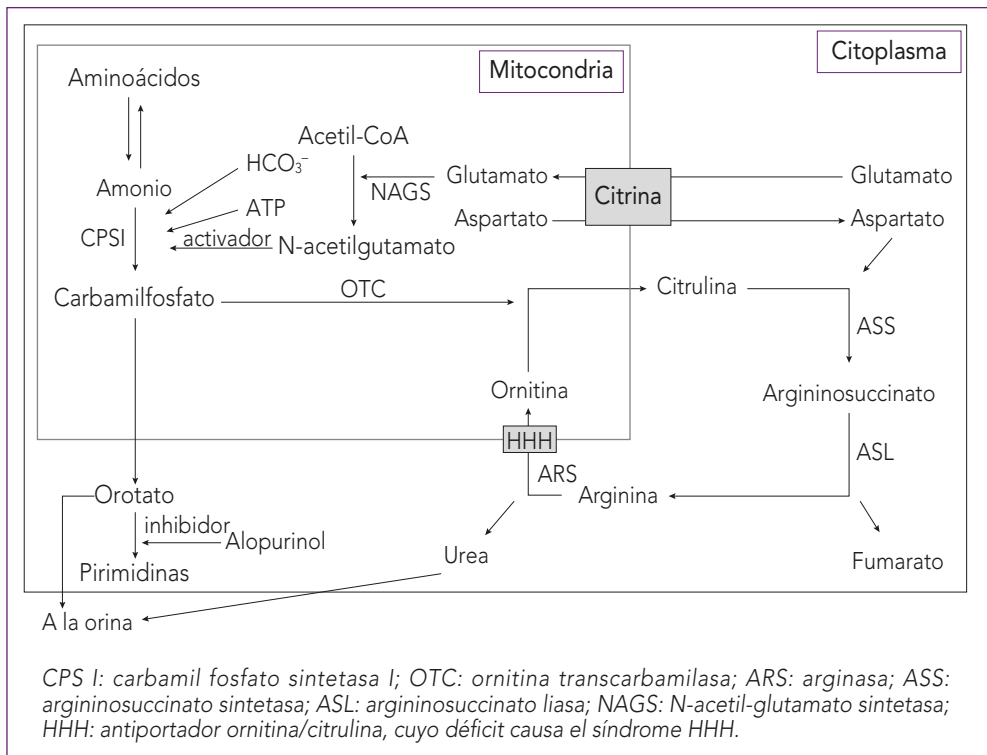


FIGURA 1. Ciclo de la urea. (Tomado de: Sanjurjo y Rubio, 2014).

y arginasa (ARG), cuya deficiencia causa la argininemia. El patrón hereditario de deficiencia de estas enzimas es autosómico recesivo, excepto la deficiencia de OTC, que es recesiva ligada a X. Su prevalencia es de 1/8.000 a 1/44.000 nacimientos, aunque probablemente podría ser más alta.

El ciclo de la urea convierte el amonio en urea y, en la actualidad, están bien documentados los defectos en todos sus pasos. Todos causan hiperamoniemia, aunque de diverso grado, asociada a otros trastornos metabólicos. Todos estos trastornos pueden producir graves complicaciones neurológicas y el tratamiento de la enfermedad aguda es urgente.

El comienzo de las formas severas, con deficiencia enzimática completa o casi completa es en el período neonatal, y se caracteriza por rechazo de tomas, vómitos, letargia, taquipnea y rápida progresión hacia el coma y fallo multiorgánico. El principal dato bioquímico que ayuda al diagnóstico es la hiperamoniemia junto con el patrón de aminoácidos y ácidos orgánicos característico de cada alteración. La mortalidad es del 50% en este tipo de pacientes y los que sobreviven tienen frecuentemente descompensaciones posteriores y peor pronóstico neurológico. Las deficiencias parciales tienen una presentación clínica más variable y un comienzo más tardío, a cualquier edad; en ellas hay también aumento de riesgo de muerte prematura.

El objetivo del tratamiento consiste en reducir la producción de amonio, por lo que los pacientes son tratados con una dieta de bajo contenido en proteínas y fármacos que potencian la eliminación del nitrógeno por vías alternativas.

1.2. Situaciones a considerar

1. Recién nacido con riesgo de enfermedad por defecto del ciclo de la urea.

2. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de defecto del ciclo de la urea.
3. Neonato con sintomatología clínica en cuyo diagnóstico diferencial se diagnostica de defecto del ciclo de la urea.

1.2.1. Recién nacido con riesgo de enfermedad por defecto del ciclo de la urea

Generalmente, por tener algún hermano diagnosticado ya de un defecto del ciclo de la urea. El embarazo debe ser seguido normalmente.

Preparación antes del nacimiento:

Si el/los hermanos tienen una forma severa con sintomatología de inicio en los primeros días/semanas de vida

Valoración inicial

- Se debe trasladar a la embarazada a un Centro de Referencia en Enfermedades Metabólicas Hereditarias.
- Se aconseja parto por cesárea para minimizar el estrés metabólico del nacimiento.
- Se debe considerar el administrar benzoato sódico a la madre desde la 38ª semana de gestación para que el tratamiento del futuro recién nacido sea más fácil pues, aunque no hay mucho conocimiento al respecto, se han obtenido buenos resultados.
- Se deben tener preparadas las medicaciones que se pueden precisar para un defecto del ciclo de la urea: arginina, benzoato sódico, fenilbutirato sódico y N-carbamilglutamato si la deficiencia de NAGS es una posibilidad.
- En cuanto nace se debe ingresar en la Unidad de Neonatología.

Analítica de urgencia

- Se debe realizar, a las 6 horas de vida, medición del amonio plasmático:
 - Si el amonio en plasma es $< 80 \mu\text{mol/L}$ ($144 \mu\text{g/dl}$), se debe repetir cada 6 horas.
 - Si el amonio en plasma está entre $80\text{-}150 \mu\text{mol/L}$ ($144\text{-}270 \mu\text{g/dl}$), se debe repetir en 4 horas y, si permanece en esta concentración, monitorizar a intervalos de 6 horas.
 - Si el amonio es $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($270 \mu\text{g/dl}$) o, si el neonato no está bien, se debe repetir inmediatamente, tomar las medidas farmacológicas y de infusiones intravenosas adecuadas y monitorizar, al menos, cada 4 horas.
- Además del amonio en plasma, se deben determinar urgentemente los aminoácidos plasmáticos a las 12 horas de vida. Independientemente de la concentración de amonio en plasma.
- Se realizará asimismo el estudio molecular, enviando también muestra para ello, no utilizar la sangre del cordón para el estudio genético por la posibilidad de contaminación materna.
- Si el amonio es $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($270 \mu\text{g/dl}$) también se debe monitorizar la glucosa y bicarbonato con la misma periodicidad que el amonio.

Medidas farmacológicas o de fluidos

- Se aconseja iniciar infusión intravenosa de glucosa a 6 mg/kg/min en los primeros 30 minutos desde el nacimiento, con el fin de prevenir que la caída de glucosa pueda provocar una activación del catabolismo.
- *Alimentación*: si el bebé permanece bien, 4 horas después se puede ofrecer una toma de leche (leche materna o de fórmula) además del suero glucosado intravenoso, que se debe

mantener. A continuación administrar benzoato sódico a 50 mg/kg y solución de arginina a 100 mg/kg oral. Continuar con la misma dosis hasta que el diagnóstico es conocido o se objetiva cualquier cambio.

- Si el amonio persiste $< 80 \mu\text{mol/L}$ ($144 \mu\text{g/dl}$), se continúa con la alimentación de leche cada 4 horas y se suspende la infusión intravenosa de glucosa a las 24 horas.
- Si el amonio está entre $80\text{-}150 \mu\text{mol/L}$ ($144\text{-}270 \mu\text{g/dl}$), se deja solo con la infusión intravenosa de glucosa, sin la alimentación láctea.
- Si el amonio es $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($270 \mu\text{g/dl}$):
 - Parar la alimentación.
 - Aumentar la infusión intravenosa de glucosa a 10 mg/kg/min .
 - Administrar benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina intravenosa.
 - Monitorizar, al menos cada 4 horas, los niveles de amonio, glucosa, bicarbonato, urea, electrolitos.
 - Si el amonio es $> 200 \mu\text{mol/L}$ ($360 \mu\text{g/dl}$), monitorizar amonio, glucosa, bicarbonato cada 3 horas. Si es $> 250 \mu\text{mol/L}$ ($450 \mu\text{g/dl}$), tener preparadas vías centrales pues, con toda probabilidad, va a precisar hemodiafiltración.
- *Dosis de fármacos*:
 - Para déficit de OTC y CPS I: benzoato sódico y fenilbutirato en dosis de carga a 250 mg/kg a pasar en 90 minutos. Después 250 mg/kg/día junto con arginina a 150 mg/kg/día .
 - Para citrulinemia tipo I (CIT I) y aciduria argininosuccínica: dosis de carga de arginina a 300 mg/kg y benzoato sódico a 250 mg/kg a pasar en 90 minutos. Después arginina a

- 300 mg/kg/día y benzoato sódico a 250 mg/kg/día.
- Para deficiencia de NAGS, administrar una única dosis de N-carbamilglutamato a 250 mg/kg a través de sonda nasogástrica.
- Si hay hiperglucemia (glucosa > 180 mg/dl), no se debe reducir la infusión de glucosa, sino administrar insulina, inicialmente a 0,05 UI/kg/h, y ajustar según sea necesario. Monitorizar la glucosa inicialmente cada hora porque algunos neonatos son muy sensibles a la insulina.
- No suele ser necesario añadir sodio a las infusiones en las primeras 24 horas porque los fármacos ya aportan gran cantidad de sodio (1 g benzoato y fenilbutirato sódico contiene 7 mmol de Na y 5,4 mmol de Na, respectivamente).
- La administración de arginina puede llevar a moderada acidosis hiperclorémica. Si hay acidosis metabólica, puede ser necesario infundir bicarbonato sódico.
- A menos que el amonio sea > 200 $\mu\text{mol/L}$ (360 $\mu\text{g/dl}$), algún pequeño aporte enteral debe ser iniciado a las 48 horas del nacimiento, mejor leche materna.
- Una vez esté más estable y tolere los fármacos, se deben cambiar de intravenosa a oral.
- Si los aminoácidos están alterados (elevación de glutamina, alteración de arginina, citrulina,..) se dará el alta cuando estos estén en rango adecuado y con el amonio < 60 $\mu\text{mol/L}$ (108 $\mu\text{g/dl}$) y la familia ya conozca bien la alimentación y medicación que debe recibir.

Si el/los hermanos enfermaron después del período neonatal

Valoración inicial, analítica de urgencia, medidas farmacológicas o de fluidos, criterios de alta

- Si hay complicaciones al nacimiento (asfixia al nacer, etc.) se aconseja ingreso en la Unidad Neonatal y se debe iniciar una infusión de glucosa lo más pronto posible después del nacimiento.
- Si todo sucede normalmente, iniciar la alimentación de leche (materna o fórmula infantil) que le aporte ≤ 2 g/kg/día.
- A las 24 horas, realizar la determinación de amonio y aminoácidos en plasma, tomar también muestra para el estudio genético.
 - Si el amonio es < 60 $\mu\text{mol/L}$ (108 $\mu\text{g/dl}$) repetir en 24 horas.
 - Si el nivel de amonio está entre 60-150 $\mu\text{mol/L}$ (108-270 $\mu\text{g/dl}$), repetir en 12 horas.
 - Si el amonio es > 150 $\mu\text{mol/L}$ (270 $\mu\text{g/dl}$) y/o el niño está enfermo en cualquier momento (rechazo de toma, taquipnea, alcalosis respiratoria, disminución del tono, de actividad, etc.), repetir inmediatamente el amonio, iniciar/continuar infusión de glucosa a 10 mg/kg/min e iniciar tratamiento farmacológico.
- A las 48 horas:
 - Si el amonio permanece < 80 $\mu\text{mol/L}$ (144 $\mu\text{g/dl}$), continuar ofreciendo la alimentación de leche y observar.

Criterios de alta

- Si continúa con el amonio < 60 $\mu\text{mol/L}$ (108 $\mu\text{g/dl}$) y se le han tomado dos muestras, separadas por 24 horas, de aminoácidos plasmáticos recibiendo alimentación con lactancia materna y/o leche de fórmula para su edad y se comprueba que son normales se da el alta.

- Si el amonio está entre 80-150 $\mu\text{mol/L}$ (144-270 $\mu\text{g/dl}$) y el bebé está bien, repetir el amonio cada 12 horas y tratar de tener los resultados de los aminoácidos plasmáticos lo antes posible. Dejar la alimentación láctea y utilizar polímeros de glucosa [Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica)] infusión de suero glucosado.
- Si el amonio es $> 150 \mu\text{mol/L}$ (270 $\mu\text{g/dl}$) y/o el neonato no está bien, repetir inmediatamente y:
 - Parar la alimentación de leche.
 - Infusión intravenosa de glucosa a 10 mg/kg/min.
 - Administrar benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina intravenosa.
 - Monitorizar, al menos, cada 4 horas los niveles de amonio, glucosa, bicarbonato, urea, electrolitos.
- Tener presente que, si la madre le da leche materna, es conveniente que se la continúe extrayendo hasta que su bebé la pueda recibir de nuevo.
- Tener también presente que los aminoácidos plasmáticos se pueden modificar si se inició el tratamiento cuando se obtuvo la muestra.
- Se da el alta al comprobar que el amonio y los aminoácidos plasmáticos están en rango adecuado con o sin tratamiento, según sea necesario.

1.2.2. Neonato detectado por cribado neonatal ampliado de sospecha de defecto del ciclo de la urea

Por cribado mediante espectrometría de masas en tándem es posible detectar la citrulinemia tipo I (CIT I), la aciduria

argininosuccínica y la argininemia al detectarse niveles elevados de citrulina, argininosuccinato y arginina en la muestra de sangre seca, respectivamente. No hay, por el momento, técnicas de cribado eficaces para los déficits de CPS I, OTC y NAGS debido a la inestabilidad de la glutamina y la baja especificidad y sensibilidad de la disminución del nivel de citrulina.

Valoración inicial

Se debe contactar telefónicamente de inmediato con la familia.

- En la *aciduria argininosuccínica*, se han detectado por cribado un alto porcentaje de deficiencias parciales que permanecen asintomáticas por lo cual, si están bien clínicamente, se les da una cita muy rápida sin necesidad de que ingresen, solicitando amonio de urgencia y aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina.
 - Si el amonio es $< 60 \mu\text{mol/L}$ (108 $\mu\text{g/dl}$) y están asintomáticos, continuarán con la fórmula láctea que recibía a la espera de los resultados de aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina.
 - Si el amonio está entre 60-110 $\mu\text{mol/L}$ (108-198 $\mu\text{g/dl}$), se repetirá un nuevo control en 24-48 horas y se solicitará tener el resultado de aminoácidos plasmáticos lo antes posible.
 - Si el amonio es $> 110 \mu\text{mol/L}$ (198 $\mu\text{g/dl}$) o presenta sintomatología clínica, se ingresará en la Unidad Neonatal y se procederá como en el apartado 1.2.1.

En estos pacientes se aconseja que la arginina en plasma sea $< 200 \mu\text{mol/L}$. Pueden precisar suplemento de potasio.

- En la *citrulinemia tipo I (CIT I)*, si es una forma severa iniciará sintomato-

logía clínica en los primeros días de vida y es muy importante el actuar lo más precozmente posible. Es también posible detectar formas mucho más moderadas. Tras contacto telefónico se aconseja, aunque estén clínicamente bien, que acudan pronto con el fin de determinar amonio y aminoácidos plasmáticos y a la vez una exploración clínica que nos asegure que están asintomáticos. Es orientativo, asimismo si hay alcalosis respiratoria o mixta.

- Si el amonio es $< 60 \mu\text{mol/L}$ ($108 \mu\text{g/dl}$) y está asintomático, continuará con la dieta que recibía y se le añade arginina a 50 mg/kg/día oral a la espera del resultado de los aminoácidos plasmáticos.
- Si el amonio está entre $60-110 \mu\text{mol/L}$ ($108-198 \mu\text{g/dl}$), se repetirá un nuevo control en 24-48 horas y se solicitará tener el resultado de aminoácidos plasmáticos lo antes posible. Se le añade arginina a 150 mg/kg/día oral a la espera del resultado de los aminoácidos plasmáticos.
- Si presenta un amonio $>110 \mu\text{mol/L}$, se ingresará en la Unidad Neonatal y se procederá como en el apartado 1.2.1.
- La *argininemia por déficit de arginasa* es muy rara y hay pocos casos descritos de debut neonatal. Al contrario que en otros defectos del ciclo de la urea, puede ser frecuente la acidosis metabólica y la hiperamoniemia, si está presente, es leve o moderada. Predominan en ella los síntomas neurológicos. Tras el contacto telefónico si el niño está asintomático, se les da cita muy rápido sin necesidad de que ingresen, solicitando amonio y gasometría de urgencia y aminoácidos

plasmáticos y ácidos orgánicos en orina. Si hay confirmación diagnóstica, se debe hacer restricción proteica y suplemento de benzoato sódico y fenilacetato sódico, tratando de mantener los niveles de arginina $< 200 \mu\text{mol/L}$.

Analítica de urgencia

En la analítica inicial, además del amonio y aminoácidos plasmáticos, se debe incluir:

- Urea: que suele estar disminuida.
- Hemograma: es importante ante sospecha de sepsis, cubrir rápidamente con antibióticos ya que una sepsis añadida hace que se descompensen.
- Gasometría: si presentan alcalosis respiratoria o mixta o acidosis metabólica en la argininemia.
- Coagulación: pueden presentar descenso del índice de protrombina.
- Bioquímica: presentan generalmente disminución de la urea y puede haber elevación de transaminasas.

Medidas farmacológicas o de fluidos

- Si son formas moderadas y están asintomáticas, se les debe permitir que continúen en los primeros meses con el aporte lácteo que estaban recibiendo. Generalmente reciben un aporte de arginina a 50 mg/kg/día según niveles (mantener los niveles de arginina entre $80-150 \mu\text{mol/L}$) y comprobar que la glutamina y el amonio está en rango normal. Alerta sobre todo en situaciones de catabolismo (infecciones) pues están descritos en estos pacientes algunos casos de hiperamoniemia fatal.
- Si es una forma severa, como puede suceder sobre todo en el caso de algunas citrulinemias tipo I (CIT I), se tratarán igual que si fuera un debut neonatal.

TABLA 1. Sintomatología (severidad clínica) en función de los niveles de amonio

Grado de severidad	Nivel de amonio ($\mu\text{mol/L}$)*	Síntomas clínicos
I	110-150	Rechazo de alimentación, vómitos, somnolencia
II	150-350	Hipotonía, letargia, coma con reacción a estímulos dolorosos
III	> 350	Hipotonía, letargia, coma sin reacción a estímulos dolorosos, midriasis
IV	> 700	Hipotonía, letargia, coma sin reacción a estímulos dolorosos, midriasis, apneas

*Cambio de unidades (amonio $50 \mu\text{mol/L} = 90 \mu\text{g/dl}$): grado I: $110-150 \mu\text{mol/L} = 198-270 \mu\text{g/dl}$; grado II: $150-350 \mu\text{mol/L} = 270-630 \mu\text{g/dl}$; grado III: $> 350 \mu\text{mol/L} = 630 \mu\text{g/dl}$; grado IV: $> 700 \mu\text{mol/L} = 1.260 \mu\text{g/dl}$.

Criterios de alta

- Si precisó ingreso en la Unidad Neonatal cuando ya reciba su alimentación y/o medicación adecuada para mantener niveles de amonio $< 80 \mu\text{mol/L}$ ($144 \mu\text{g/dl}$) y de glutamina $< 800-1.000 \mu\text{mol/L}$.

1.2.3. Neonato con sintomatología clínica, en cuyo diagnóstico diferencial se diagnostica de defecto del ciclo de la urea

Valoración inicial

El 60% de los defectos del ciclo de la urea se manifiestan en el período neonatal como consecuencia generalmente de déficits enzimáticos completos. Es muy importante tener en cuenta que puede no haber un intervalo libre de síntomas pero lo habitual es que la sintomatología se inicie entre las 24-72 horas de vida. Es "sintomatología de intoxicación" con succión débil, hipotonía, vómitos, somnolencia e hiperventilación progresando rápidamente a un cuadro de coma y convulsiones (Tabla 1). Se pueden confundir sobre todo con una sepsis neonatal, hemorragia cerebral u otra enfermedad metabólica, sobre todo acidemia orgánica.

Analítica básica

- En la analítica inicial, además de amonio $> 110 \mu\text{mol/L}$ ($198 \mu\text{g/dl}$) y que puede estar muy elevado dependiendo del grado de afectación, encontramos generalmente:
 - pH elevado, anión gap normal, glucosa normal, urea baja y no cetonuria.
 - Puede haber aumento de transaminasa y disminución del tiempo de protrombina.
- El 60% de las hiperamoniemias graves neonatales se deben a defectos del ciclo de la urea.
- Ante la sospecha, se debe realizar un análisis de aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina, donde nos importa sobre todo la glutamina, arginina y citrulina en plasma y el orótico en orina.

Medidas farmacológicas o de fluidos

- Si el amonio está entre $110-150 \mu\text{mol/L}$ ($198-270 \mu\text{g/dl}$) y con sospecha de un defecto del ciclo de la urea: prevenir catabolismo con cese de proteínas (no más de 48 horas para evitar catabolismo) e infusión de glucosa a 10 mg/

kg/min y si glucosa > 180 mg/dl (10 mmol/L), añadir insulina (inicialmente a 0,05 U/kg/h y después ajustar). Se pueden añadir grasas. Monitorizar niveles de amonio cada 3 horas. Control infeccioso.

- Si el amonio está entre 150-250 $\mu\text{mol/L}$ (270-450 $\mu\text{g/dl}$) y con sospecha de un defecto del ciclo de la urea: añadir además arginina (250 mg/kg en bolo en 90 minutos y después 250 mg/kg/día) y quelantes de amonio: benzoato + fenilacetato intravenoso (250 mg/kg en bolo a pasar en 90 minutos y después 250 mg/kg/día).
- Si el amonio está entre 250-500 $\mu\text{mol/L}$ (450-900 $\mu\text{g/dl}$): además de lo señalado preparar rápidamente para hemodiafiltración si encefalopatía significativa y/o altos niveles de amonio o muy precoz comienzo de la enfermedad (día 1° o 2°). Iniciar hemodiafiltración si no hay descenso rápido de amonio en 3-6 horas. Asistencia respiratoria y mantenimiento hemodinámico. Na entre 140-145 mEq/L.
- Si el amonio está entre 500-1.000 $\mu\text{mol/L}$ (900-1.800 $\mu\text{g/dl}$): iniciar hemodiafiltración lo más rápidamente posible.
- Si el amonio es > 1.000 $\mu\text{mol/L}$ (1.800 $\mu\text{g/dl}$): valorar si tratamiento específico o iniciar cuidados paliativos. En estas crisis de hiperamoniemia se debe añadir carnitina a 100 mg/kg/día.

Criterios de alta

Cuando tenga los niveles de amonio y glutamina en rango óptimo. La familia debe saber administrar los productos dietéticos que precise. Puede que necesite alguna toma por sonda nasogástrica. En ese caso debe previamente enseñársele a la administración por esta vía.

1.3. Valoración de la evolución

El amonio es el parámetro analítico esencial en el seguimiento de estos pacientes. Idealmente no debe exceder de 110 $\mu\text{mol/L}$ (198 $\mu\text{g/dl}$) en el período neonatal y de 80 $\mu\text{mol/L}$ (144 $\mu\text{g/dl}$) posteriormente. Para ello, debe ser controlado en una Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

El tratamiento va a consistir en la restricción dietética de proteínas administrando las calorías y proteínas necesarias para asegurar el balance metabólico positivo y un crecimiento adecuado, con estabilidad clínica y bioquímica. Cuando la situación clínica de los pacientes no permite el aporte mínimo proteico de seguridad en forma de proteínas naturales, es preciso suplementar la ración de proteínas con módulos de aminoácidos esenciales. Recibirán suplementación con arginina (en el déficit de OTC y CPS I se puede emplear citrulina en vez de arginina). Si precisan fenilbutirato o benzoato, suelen presentar deficiencia de aminoácidos de cadena ramificada y se aconseja su suplementación. Pueden precisar pequeños suplementos de carnitina. Suplemento de folato y piridoxina es también recomendado.

Para su control riguroso, es importante que el amonio se realice cada 15 días en las formas neonatales en el primer semestre y mensualmente en el segundo, además de los análisis que debe realizar periódicamente cuando acude a Control a la Unidad de Seguimiento.

1.4. Recomendaciones al alta

Deben saber sus padres que presenta una alteración crónica en la que un tratamiento dietético riguroso es básico para prevenir complicaciones graves de la enfermedad.

Se debe realizar cálculo exacto de su aporte dietético según las recomendaciones dadas, con báscula que pese gramo a gramo. Hay que evitar el ayuno prolongado. En el período de lactancia exclusiva, la dieta es una combinación de leche (materna o adaptada) con módulos dietéticos que no llevan proteínas pero sí otros nutrientes (hidratos de carbono y lípidos).

Hay que estar alerta ante la mínima sospecha de alerta de descompensación:

- Alerta ante riesgo programado: vacuación, intervención quirúrgica (preparación previa).
- Alerta ante clínica de riesgo: rechazo de tomas, clínica de infección, fiebre, signos neurológicos de intoxicación.

Ante clínica de riesgo, deben saber que han de reducir el aporte de proteínas naturales al 50%, manteniendo un alto aporte calórico; pueden ser útiles como suplemento los módulos energéticos de hidratos de carbono.

También si precisa una intervención quirúrgica programada, se debe reducir en los 2-7 días previos según cirugía menor o mayor, el aporte de proteínas un 25-50%, aumentando ligeramente el aporte calórico con un preparado especial sin proteínas. Es conveniente informar al anestésista del beneficio de la utilización de fármacos no hepatotóxicos y de acortar lo máximo posible el período de anestesia.

Ante la persistencia o empeoramiento del cuadro, contactar rápidamente con la Unidad Metabólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A; Newborn Screening Laboratory

Staff. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014; 113: 46-52.

- 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.* 2009; 70: 183-8.
- Couce ML, Bustos G, Lázaro M, Martínez-Pardo M, Molina A, Sáenz de Pipaón M, et al. Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 1-46.
- Das AM, Illsinger S, Hartmann H, Oehler K, Bohnhorst B, Kuehn-Velten N, et al. Prenatal benzoate treatment in urea cycle defects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2009; 94: F216-7.
- 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.
- Helman G, Pacheco-Colón I, Gropman AL. The urea cycle disorders. *Semin Neurol.* 2014; 34: 341-9.
- Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce M, 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(1): 187.
- Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Cap. 50. Madrid: Ergon; 2014. p. 713-28.

6.

Neonato con acidosis láctica congénita

D. Dacruz Álvarez, M.C. Gómez-Lado, J. Eirís Puñal

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La definición más aceptada de acidosis láctica consiste en un nivel de lactato > 5 mmol/L con un valor de pH < 7,35.

Según su origen, la acidosis láctica puede clasificarse en:

- Tipo A: cuando es debida a hipoxia tisular.
- Tipo B: cuando la oxigenación tisular está conservada. Se subdivide a su vez en:
 - Tipo B-1. Secundaria a patologías adquiridas.
 - Tipo B-2. Secundaria a fármacos.
 - Tipo B-3. Secundaria a errores congénitos del metabolismo (ECM) (Tabla 1).

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una acidosis láctica

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades que cursan con acidosis láctica son muy variadas, pero son síntomas comunes el fallo de medro, retraso psicomotor y descompensaciones en forma de episodios de letargia/coma.

Estos episodios pueden desencadenarse por diversas situaciones de-

pendiendo de la alteración metabólica concreta:

- Los aumentos en las demandas energéticas y la sobrecarga de glúcidos pueden empeorar los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial.
- La sobrecarga de lípidos descompensa los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos.
- El consumo excesivo de proteínas descompensa las acidurias orgánicas.
- El ayuno descompensa los trastornos de la glucogenolisis, neoglucogénesis, acidurias orgánicas y β -oxidación de los ácidos grasos.
- Las infecciones y la fiebre pueden descompensar cualquiera de los trastornos implicados en la acidosis láctica de origen metabólico.

La acidosis metabólica puede manifestarse en el recién nacido como rechazo de la alimentación, vómitos, distrés respiratorio, convulsiones, letargia y coma.

1.3. Valoración inicial *Consideraciones generales*

En primer lugar, debe tenerse en cuenta que en los recién nacidos el espectro de síntomas clínicos es limitado y común a una amplia variedad de procesos, entre ellos, la sepsis y la patología

TABLA 1. Clasificación de errores congénitos del metabolismo (ECM)*

- Déficit de α -cetoglutarato deshidrogenasa / aciduria oxoglúterica
- Déficit múltiple de carboxilasas:
 - Déficit de biotinidasa (precoz)
 - Déficit de holocarboxilasa sintetasa (neonatal)
- Trastornos en la síntesis del glucógeno:
 - Déficit de glucosa 6-fosfatasa (Von Gierke)
 - Déficit de amilo 1-6-glucosidasa (enfermedad De Cori)
- Trastornos en la gluconeogénesis:
 - Déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa
 - Déficit de glucosa 6-fosfatasa (Von Gierke)
- Alteraciones en el metabolismo del piruvato:
 - Déficit de piruvato carboxilasa (síndrome de Leigh por déficit de piruvato carboxilasa)
 - Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDH)
- Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial
- Acidurias orgánicas:
 - Deficiencia de propionil-CoA carboxilasa: acidemia propiónica (hiperglicinemia cetósica)
 - Déficit de metilmalonil-CoA mutasa: acidemia metilmalónica
 - Acidemia isovalérica
- Trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos

**Se incluyen solo algunos de los trastornos más frecuentes y representativos. Algunos grupos (como los trastornos de la cadena respiratoria) aglutinan múltiples síndromes y defectos particulares.*

hipóxico-isquémica perinatal, que son los dos principales diagnósticos diferenciales con la acidosis láctica relacionada con un ECM.

Habitualmente existirán datos en la historia clínica que orienten a uno de estos procesos; si no es así, debe investigarse la posibilidad de un ECM, especialmente si existen datos anamnésticos que los sugieran (Tabla 2).

Análítica de Urgencias

En primer lugar, se debe asegurar que la muestra para la determinación de lactato en plasma ha sido extraída y procesada en condiciones adecuadas. Idealmente debería canalizarse una vía que refluya y extraer la muestra sin torniquete y con el paciente en reposo (sin llanto).

En una situación de urgencia, se extraerán muestras de sangre para realizar las siguientes determinaciones:

- Gasometría.
- Ácidos láctico y pirúvico.
- Cuerpos cetónicos: β -hidroxibutirato y acetoacetato.
- Hemograma.
- Reactantes de fase aguda.
- Bioquímica sanguínea, incluyendo: función hepática y renal, electrolitos, glucemia.
- Creatina cinasa.
- Amonio.

Se deben extraer y conservar muestras de sangre y orina para procesar, cuando sea posible, para la determinación de:

- Aminoácidos en plasma.
- Aminoácidos en orina.

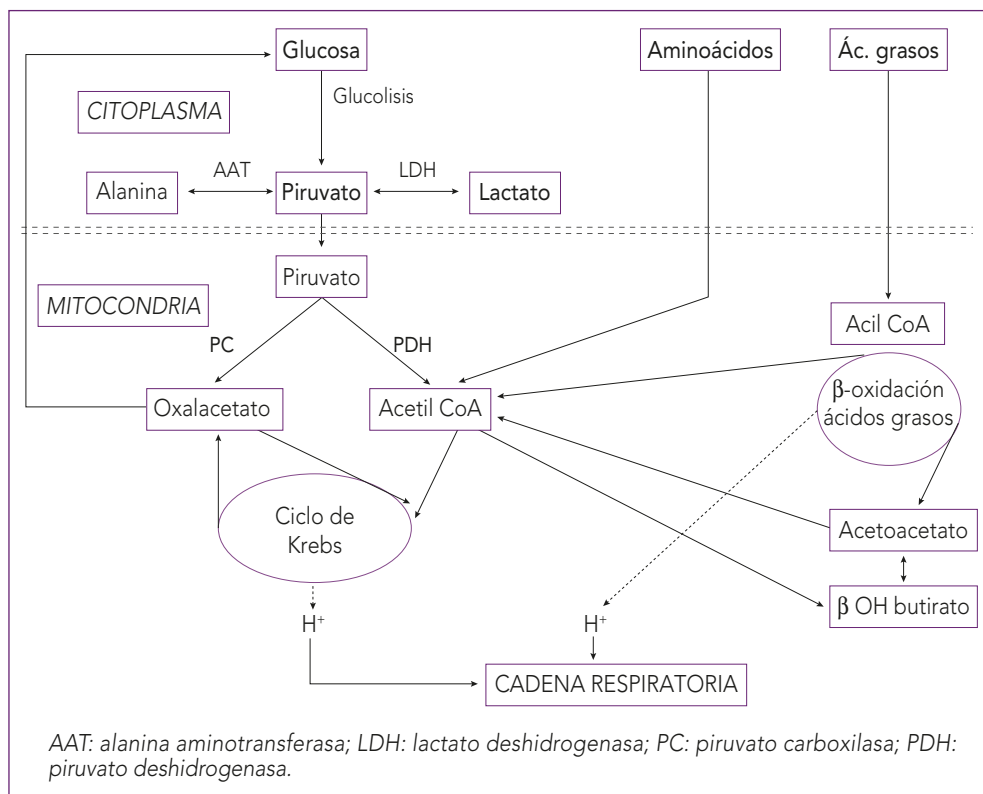


FIGURA 1. Principales vías metabólicas relacionadas con el lactato.

TABLA 2. Datos anamnésticos que sugieren errores congénitos del metabolismo (ECM)

- Consanguinidad
- Antecedentes de infertilidad o abortos de repetición
- Hermanos o familiares afectados por un ECM o con sintomatología compatible:
 - Fallecimientos a edades tempranas y/o de causa no aclarada. Muerte súbita
 - Episodios paroxísticos de letargia, ataxia, vómitos cíclicos
 - Patología muscular: hipotonía, debilidad muscular, rabdomiolisis. etc.
 - Retinitis pigmentaria/ceguera
 - Retraso mental/regresiones de causa no filiada
 - Malformaciones cerebrales/hallazgos en neuroimagen
 - Epilepsia/mioclónías
 - Neuropatía
 - Oftalmoparesia
 - Trastornos del movimiento; piramidales o extrapiramidales
 - Ictus (particularmente si no sigue una distribución vascular clara u ocurren a edad temprana)
 - Afectación multisistémica, con afectación preferente por órganos con alta tasa metabólica (hígado, riñón, corazón, intestino)
 - Rasgos dismórficos; micro/macrocefalia

TABLA 3. Valores normales

Lactato en plasma	0,4-1,8 mmol/L
Piruvato en plasma	0,03-0,1 mmol/L
Ratio lactato/piruvato en plasma	< 20
β -hidroxibutirato en plasma	15-700 μ mol/L
Acetoacetato en plasma	10-200 μ mol/L
Ratio β -hidroxibutirato/acetoacetato en plasma	0,05-4

- Ácidos orgánicos en orina.
- Perfil de acilcarnitinas en orina.
- Carnitinas en plasma.

Los resultados obtenidos a partir de estas exploraciones nos permitirán, al menos, clasificar el ECM en uno de los grupos mencionados; aunque el diagnóstico definitivo puede requerir exploraciones más exhaustivas (pruebas de provocación, biopsias, pruebas genéticas) que exceden el objetivo de este capítulo.

Valoración de los resultados analíticos. Los valores normales se indican en la Tabla 3.

- Una ratio lactato/piruvato < 10 sin hipercetonemia orienta hacia un déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH).
- Una ratio lactato/piruvato muy elevada (> 30) con hipercetonemia postprandial y ratio β -hidroxibutirato/acetoacetato normal o baja (< 1,5) sugiere un déficit de piruvato carboxilasa tipo B, α -cetoglutarato deshidrogenasa o succinato deshidrogenasa.
- Una ratio lactato/piruvato elevada, con hipercetonemia postprandial y ratio beta-hidroxibutirato/acetoacetato elevada sugiere un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque hay trastornos de la cadena respiratoria que cursan con ratio lactato/piruvato elevada, sin hipercetonemia.

- Las acidurias orgánicas (propiónica, metilmalónica, isovalérica) cursan con hiperamoniemia, a veces muy importante (> 500 μ mol/L, 900 μ g/dl), aunque no es exclusiva de estos procesos.

- Otras ECM se diagnosticarán a partir de un perfil característico de aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas.

En cualquier caso, la determinación definitiva del diagnóstico requerirá en muchas ocasiones de estudios más exhaustivos, como estudios anatomopatológicos, estudios de actividad enzimática y casi siempre pruebas genéticas.

1.4. Tratamiento

Existen dos grupos de ECM que cursan con acidosis láctica desde el punto de vista del tratamiento:

- En el primer grupo se incluyen aquellas patologías que disponen de un tratamiento específico: las alteraciones en la neoglucogénesis, glucogenolisis, β -oxidación de los ácidos grasos y las acidurias orgánicas (véanse capítulos específicos).
- En el segundo grupo se encuentran el déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) y los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial para los que no disponemos de un tratamiento específico eficaz.

TABLA 4. Fármacos empleados en neonatología que pueden producir acidosis láctica*

• Paracetamol
• Antirretrovirales
• Alcoholes (como excipientes)
• Agonistas β -adrenérgicos (adrenalina...)
• Hierro
• Linezolid
• Propofol
• Nutrición parenteral total
• Nutrición deficiente en tiamina y biotina
• Ácido valproico

*No se incluyen otros fármacos, por ser poco frecuente su uso en neonatología.

Es conveniente evitar en lo posible aquellos fármacos de los que se sabe que pueden producir acidosis láctica (Tabla 4).

Fluidoterapia y medidas nutricionales

- Resulta difícil recomendar un único abordaje dietético común para todas las acidosis lácticas congénitas.
- En general, un aporte de glucosa que cubra sobradamente las demandas energéticas (8-10 mg/kg/min), administrando insulina si se produce hiperglucemia, evitando el ayuno y el catabolismo y restringiendo los aportes de lípidos y aminoácidos, resulta beneficioso para la mayoría de procesos que cursan con acidosis láctica.
- Sin embargo, cuando el defecto se encuentra en el metabolismo del piruvato o la cadena respiratoria mitocondrial, puede resultar ineficaz o, incluso, empeorar la acidosis láctica.
- La dieta cetogénica podría ser beneficiosa en ciertos pacientes con

déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) o PDC al proporcionar un sustrato alternativo para la producción de energía. Por otra parte, es perjudicial y empeora el cuadro clínico en otros ECM con acidosis láctica, por lo que no se aconseja iniciar hasta disponer del diagnóstico.

- **Dieta anaplerótica:** la utilización de triheptanoína puede mejorar la disfuncionalidad del ciclo de Krebs a través del aumento en la producción de succinil-CoA, y puede ser de utilidad en el manejo dietético de los defectos de β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga.
- **Bicarbonato:** muchos pacientes requerirán aportes de bicarbonato para mantener niveles de pH por encima de 7,20. Deben considerarse cuidadosamente los aportes totales para evitar la deshidratación hipernatrémica. Otras soluciones tampón, como Carbicarb (mezcla de bicarbonato y Na_2CO_3), Tris-hidroximetil aminometano (THAM) o Tribonat (mezcla de bicarbonato y THAM), han sido ensayadas como alternativa al bicarbonato; sin haber demostrado ninguna de ellas beneficios en pacientes críticos con acidosis láctica.
- **Dicloroacetato:** es un fármaco inhibidor de la PDH quinasa y evita la degradación de la PDH estimulando su actividad. Se ha demostrado su eficacia para disminuir los niveles de lactato. La dosis habitual es de 25-100 mg/kg/día, vía oral o intravenosa. La asociación con tiamina a dosis de 100-200 mg/día, podría potenciar su actividad. Su administración en períodos prolongados puede producir polineuropatía, incluso asociado al tratamiento con tiamina.

- **Cofactores:** nos referimos con el término de cofactores a vitaminas, coenzimas, sustratos y metabolitos intermedios del metabolismo energético que pueden mejorar la patología metabólica, estimulando la vía deficitaria o proporcionando una vía metabólica alternativa.

La mayoría de cofactores resultan claramente eficaces solo en un pequeño porcentaje de pacientes, habitualmente cuando existe un déficit primario en el cofactor. En el resto de situaciones, el beneficio es muy variable y no está claramente demostrado (Tabla 5).

- *Biotina:* tratamiento específico en el déficit de biotinidasa y déficit de múltiples carboxilasas, a dosis de 20 mg/día (vía oral/por sonda nasogástrica).
- *L-carnitina:* es el tratamiento específico en los pacientes con déficit primario de carnitina: 100 mg/kg/día repartida en 4 dosis (antes de cada comida). En los defectos en los que la deficiencia de carnitina es secundaria, también podría resultar beneficiosa. A altas dosis (300-400 mg/kg/día), actúa como detoxificador en las acidurias orgánicas. Muchos pacientes con defectos en la cadena respiratoria mitocondrial mejoran al iniciar tratamiento con carnitina. Se emplea en la crisis de acidosis láctica vía intravenosa, al doble de la dosis oral. Es un fármaco relativamente inocuo y que puede usarse con tranquilidad.
- *Riboflavina:* dosis de 50-200 mg/día mejoran a los pacientes con déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MADD). La prueba terapéutica estaría indicada en todos los casos.

TABLA 5. Otros cofactores que han sido empleados en acidosis láctica debida a errores congénitos del metabolismo (ECM)

• Coenzima Q ₁₀ o ubiquinona e idebenona
• Vitamina C o ascorbato
• Vitamina K ₃ menadiona
• Tiamina-B ₁
• Riboflavina-B ₂
• Citocromo C
• Monohidrato de creatina
• Cobre
• Uridina
• Ácido fólico
• L-Arginina

- *Hidroxicobalamina:* incluida en los protocolos de tratamiento de las acidurias orgánicas a dosis de 1 mg/día (vía intramuscular).
- **Técnicas de depuración extrarrenal:** la hemodiálisis y hemofiltración han sido empleadas con éxito en pacientes con acidosis láctica secundaria a sepsis y por fármacos. El empleo de soluciones de diálisis y reposición basada en bicarbonato o lactato (como solución tampón) han demostrado ser beneficiosos, minimizando el riesgo de hipernatremia y sobrecarga de volumen de la administración directa.

1.5. Recomendaciones al alta

Las alteraciones metabólicas que pueden manifestarse como acidosis metabólica congénita son variadas, por lo que las recomendaciones al alta deben individualizarse en función de la causa o de la sospecha diagnóstica (es posible que no se llegue al diagnóstico definitivo en un primer ingreso).

Los padres de pacientes con ECM deben conocer las situaciones que pueden descompensar la enfermedad de su hijo; en general, aquellas que condicionen un incremento en las demandas energéticas, como infecciones, cirugías, etc. En estas situaciones, deben extremar la observación y en caso de que existan dudas, acudir a un centro médico. Del mismo modo, ante la aparición de alguno de los síntomas previamente mencionados, como rechazo de las tomas, intolerancia oral, vómitos, disnea, letargia o afectación del estado general, deben acudir de forma urgente a un centro médico para valorar al paciente y realizar las pruebas complementarias que permitan descartar la descompensación.

BIBLIOGRAFÍA

- Bakker J, Nijsten MW, Jansen T. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013; 3 (1): 12.
- Campistol J, Vilaseca MA, Ribes A, Riudor E. Biotinidase deficiency. Its form of presentation and response to treatment. *An Esp Pediatr*. 1996; 44(4): 389-92.
- Debray FG, Mitchell GA, Allard P, Robinson BH, Hanley JA, Lambert M. Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem*. 2007; 53(5): 916-21.
- Del Toro Riera M, Roig Quilis M. Acidemias lácticas. Hiperlactacidemia. Deficit de piruvato deshidrogenasa. Deficit de piruvato carboxilasa. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 849-60.
- Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*. 2005; 20(5): 255-71.
- Nicks BA, Khardori R. Acute lactic acidosis: overview, treatment overview, prehospital care [Monografía en Internet]. Medscape 2011. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/768159-overview>. [Acceso: julio de 2015].
- Sharman M, Sarnaik AP. Approach to the child with metabolic acidosis. [Monografía en Internet]. Uptodate 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>. [Acceso: julio de 2015].
- Sutton VR. Inborn errors of metabolism: Metabolic emergencies. [Monografía en Internet]. Uptodate 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>. [Acceso: julio de 2015].
- Toyoshima M, Oka A, Egi Y, Yamamoto T, Onozuka M, Nosaka K, et al. Thiamine-responsive congenital lactic acidosis: clinical and biochemical studies. *Pediatr Neurol*. 2005; 33 (2): 98-104.
- Vernón C, LeToruneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin*. 2010; 26(2): 255-83.

7.

Hipoglucemia neonatal persistente

E. Leão Teles, T. Almeida Campos, M. García López

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La hipoglucemia es la alteración metabólica más común en los recién nacidos, ocurre en 4:1.000 recién nacidos a término y 6:1.000 prematuros, de los cuales solo el 1% evoluciona a episodios repetidos y sustentados de hipoglucemia.

El feto recibe glucosa de forma pasiva a través de la circulación materna placentaria, siendo el valor fetal entre el 70-80% del valor de glucosa venoso de la madre. La insulina, como no atraviesa la placenta, tiene que ser segregada de manera independiente por el feto, lo que sucede a partir de la octava semana de gestación. En el momento del nacimiento se detiene el aporte de glucosa y la insulina fetal residual condiciona una caída rápida de la concentración de glucosa que alcanza valores mínimos durante las primeras 2-3 horas de vida. Los recién nacidos a término poseen glucógeno hepático suficiente para mantener el aporte de glucosa durante aproximadamente de 5 a 10 horas. Es de esperar que alrededor de 6 a 12 horas después del nacimiento se haya restablecido la homeostasis glucémica,

con valores entre 60 a 90 mg/dl, gracias al equilibrio entre los diferentes mecanismos reguladores.

En el período postprandial, el aumento de la concentración plasmática de glucosa y de algunos aminoácidos promueve la secreción de insulina que, a su vez, estimula la síntesis de glucógeno (glucogénesis hepática y muscular), proteínas (síntesis proteica muscular) y grasas (lipogénesis en el tejido adiposo), al mismo tiempo que es inhibida la gluco-genólisis (liberación de glucosa a partir del glucógeno), la cetogénesis (síntesis de cuerpos cetónicos) y la lipólisis. La insulina es segregada por las células β del páncreas, las cuales poseen canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), que son complejos funcionales compuestos por 4 subunidades del receptor de sulfonilurea 1 (SUR-1) y 4 subunidades del canal rectificador de entrada de potasio (Kir6.2). La glucosa entra en la célula por el transportador GLUT2 y, allí, se fosforila en glucosa-6-fosfato por la glucoquinasa, que es considerada el "sensor de la glucosa", para después ser metabolizada por la vía glucolítica, aumentando la *ratio* intracelular de ATP:ADP. Este aumento condiciona el cierre de los canales K_{ATP} y, así, la despolarización de la

membrana plasmática, con la abertura de los canales de calcio dependientes de voltaje y, consecuentemente, el aumento del calcio intracelular, lo que origina la secreción de insulina por exocitosis.

Durante el ayuno, para estabilizar los niveles glucémicos, se inhibe la producción de insulina y se activan las hormonas contrarreguladoras, principalmente, el glucagón, segregado por las células α pancreáticas pero también hormona del crecimiento, adrenalina, noradrenalina, hormona adrenocorticotrófica y cortisol, que fomentan la glucogenólisis hepática, así como la proteólisis muscular y la lipólisis del tejido adiposo, suministrando sustratos (aminoácidos, glicerol y lactato) para la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) y la producción de combustibles alternativo, como ácidos grasos, lactatos y cuerpos cetónicos.

Las necesidades energéticas están directamente relacionadas con el peso relativo del cerebro y, como tal, en el recién nacido, gran parte del consumo energético diario (60-80%) depende del consumo cerebral de glucosa, cuerpos cetónicos y lactato. Este hecho, junto con la escasez de reserva energética y la inmadurez funcional de estos sistemas, aspectos mucho más relevantes en los prematuros, hace que este grupo sea mucho más susceptible a la aparición de hipoglucemia y su consecuencia más temida, el daño cerebral.

A pesar de las controversias en relación con el límite de glucosa que define la hipoglucemia, de un modo general, se considera un valor sanguíneo inferior a 45 mg/dl (2,5 mmol/L), tanto en el recién nacido a término como en el pretérmino de cualquier edad gestacional, después de las 3 primeras horas de vida.

1.2. Hipoglucemia transitoria versus persistente

En el período neonatal, la principal causa de hipoglucemia, transitoria o persistente, es el hiperinsulinismo.

La **hipoglucemia transitoria**, que dura de horas a días, se presenta en hijos de madres diabéticas, en los cuales hay una hipersecreción de insulina inducida por el exceso de glucosa difundida a través de la placenta durante el embarazo, o asociada a procedimientos prenatales u ocurridos durante el parto, como administración de glucosa intravenosa o agentes hipoglucemiantes. También se puede verificar hiperinsulinismo transitorio, aunque más prolongado (hasta varias semanas), asociado a la prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso y estrés perinatal (asfixia, sepsis, enfermedad cardiopulmonar e incompatibilidad Rh grave). En estas situaciones, el mecanismo que subyace a la hiperproducción de insulina es desconocido, pero, en general, responde bien al tratamiento farmacológico.

La **hipoglucemia neonatal persistente** se relaciona sobre todo con cuadros de hiperinsulinismo congénito, aunque también se pueda deber a deficiencias hormonales y enfermedades hereditarias del metabolismo, o estar asociada a síndromes genéticos, entre otras causas.

1.3. Hipoglucemia neonatal persistente Hipoglucemia hiperinsulínica

La hipoglucemia hiperinsulínica representa un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de diferentes patologías, caracterizado por la secreción aumentada de insulina por las células β , que condiciona una relación glucosa/insulina alterada. El exceso de insulina estimula la utilización/captación periférica de glucosa e inhibe la producción

de sustratos energéticos alternativos, con la consiguiente hipoglucemia grave y persistente, pre y postprandial, con hipocetosis y un potencial elevado de lesión cerebral.

Hiperinsulinismo congénito

El hiperinsulinismo congénito (HIC) constituye la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido y su incidencia es aproximadamente 1:30.000-50.000 nacidos vivos, aumentando hasta 1:2.500-3.000 en zonas de mayor consanguinidad.

Existen diferentes mecanismos, controlados genéticamente, que están relacionados con el HIC, que se encuentran esencialmente ligados a los genes determinantes del proceso de secreción de la insulina (canalopatías) o a alteraciones del metabolismo intermedio de la glucosa y de otros factores relacionados con la producción de ATP (metabolopatías). Actualmente, se han identificado varias alteraciones genéticas: mutaciones inactivantes de los genes *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4A*, *HADH* y *UCP2* y mutaciones activantes de los genes *GUD1*, *GCK* y *SLC16A1*. Sin embargo, a pesar de la evolución ocurrida en los últimos años en la comprensión de las bases moleculares y la fisiopatología del HIC, en cerca de la mitad de los casos no se consigue establecer todavía su base genética.

A continuación, se describen las principales alteraciones genéticas que determinan el HIC en el período neonatal:

Canal de K_{ATP}

Los genes *ABCC8* y *KCNJ11* se localizan secuencialmente en el cromosoma 11 y codifican, respectivamente, las subunidades SUR-1 y Kir6.2 del canal K_{ATP} . Las mutaciones de estos genes son la causa

más común de HIC, correspondiendo el 50-60% de los casos al gen *ABCC8* y el 10-15% al *KCNJ11*. Hoy en día, se conocen más de 100 mutaciones del gen *ABCC8* y más de 20 del gen *KCNJ11*, mayoritariamente de transmisión recesiva, aunque ya se han descrito mutaciones dominantes en ambos genes.

Estas alteraciones genéticas condicionan la inactivación permanente del canal K_{ATP} , potenciando de esta manera la despolarización de la membrana y la entrada de calcio, con la subsecuente secreción sostenida de insulina.

Pueden aparecer dos formas histológicas diferentes que son clínicamente indistinguibles: la forma difusa, en la que todo el páncreas se encuentra afectado, y la forma focal, caracterizada por una o más lesiones de hiperplasia adenomatosa de las células β . Esta última presentación está relacionada con la pérdida de heterocigosidad de la mutación de los genes *ABCC8* o *KCNJ11* de transmisión paterna, por el *imprinting* de los alelos maternos en la región 11p15, con manifestación única del gen afectado. Más de la mitad de las lesiones focales están localizadas en la cabeza del páncreas. Existe también una forma atípica de hiperinsulinismo, causada por el mosaicismismo de las células pancreáticas.

Glutamato deshidrogenasa (GDH)

La deficiencia de glutamato deshidrogenasa, también llamada síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia, es la causa más común de HIC después de las mutaciones inactivantes del canal K_{ATP} .

La GDH es un enzima mitocondrial, codificado por el gen *GLUD1* localizado en el cromosoma 10, responsable de la oxidación del glutamato a α -cetoglutarato y,

consecuentemente, de la producción de amonio y la elevación de la *ratio* ATP:ADP, que promueve la secreción de insulina. Su actividad, estimulada por la leucina, ADP y NAD⁺ e inhibida por el GTP y NADH, es más marcada en el hígado, páncreas, riñones y cerebro.

Las mutaciones de *GLUD1* provocan alteraciones de la estructura enzimática que condicionan el aumento de su actividad, originando hiperinsulinismo e hiperamoniemia. Cerca del 80% de las mutaciones son *de novo*, mientras que el restante 20% presentan un patrón autosómico dominante.

Glucoquinasa

El HIC secundario a deficiencia de la glucoquinasa es raro y presenta gran variabilidad clínica y en la respuesta al tratamiento.

Este enzima, codificado por el gen *GCK* localizado en el cromosoma 7, es responsable por la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato y, en el páncreas, funciona como un "sensor", estableciendo el límite de glucosa para la secreción de insulina que, generalmente se sitúa en torno a los 90 mg/dl. En estos pacientes, la secreción de insulina puede ser estimulada por valores bastante más bajos.

Las mutaciones del gen *GCK* tienen transmisión dominante y originan una mayor afinidad del enzima por la glucosa, resultando un aumento de la glucólisis y, subsecuentemente, en la producción de ATP.

3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa

La 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) cataliza la penúltima reacción de la β -oxidación de los ácidos grasos y parece actuar como

un regulador negativo de la secreción de insulina a través de la inhibición de la GDH.

Este enzima es codificado por el gen *HADH* localizado en el cromosoma 4. Las mutaciones conocidas son recesivas y causan pérdida de la función enzimática, ocasionando hiperinsulinismo de presentación muy heterogénea.

Otros defectos genéticos de HIC

Recientemente, han sido identificados otros defectos genéticos asociados al hiperinsulinismo congénito: mutación dominante de los genes *HNF4A*, *UCP2* y *SLC16A1* (también denominado *MCT1*).

El gen *HNF4A* codifica el factor de transcripción *HNF4 α* (*hepatocyte nuclear factor 4 α*) que, en las células β pancreáticas regula varios genes implicados en la secreción de insulina. Las mutaciones en este gen originan hiperinsulinismo neonatal seguido por un fenotipo de diabetes (*MODY 1*) en la adolescencia.

El gen *UCP2* codifica la proteína desacopladora mitocondrial 2 que, probablemente regula el transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna, reduciendo la síntesis de ATP. Alteraciones en este gen llevan a la pérdida de función de la proteína, con aumento del ATP y, subsecuentemente, hiperproducción de insulina.

El gen *SLC16A1* es responsable por la codificación del transportador de monocarboxilato 1 (*MCT1*), existente en la membrana plasmática de las células β , y participa en el transporte de piruvato hacia el interior de la célula. Las mutaciones a este nivel causan aumento de la expresión del transportador. Esta forma de hiperinsulinismo está particularmente asociada a situaciones de ejercicio físico anaeróbico intenso, no siendo, por tanto,

esperado que se manifieste en el período neonatal.

Otras causas de hipoglucemia hiperinsulínica

En algunos síndromes, como el de Beckwith-Wiedemann, Simpson-Golabi-Mehmel, Perlman, Sotos, Kabuki, Costello, Thimoty, Ondine e Turner (mosaicismo), ha sido identificada hipoglucemia hiperinsulínica, a pesar del proceso subyacente, no estar aún totalmente esclarecido. El síndrome de Usher está también muchas veces asociado a hiperinsulinismo congénito por delección del gen *ABCC8* del canal K_{ATP} que se encuentra adyacente al gen *USH1C*, responsable de esta patología (delección de genes contiguos en 11p15).

Algunos errores hereditarios del metabolismo, aparte de los ya referidos anteriormente, pueden evolucionar a hipoglucemia hiperinsulínica, como sucede en la tirosinemia tipo 1, por hiperplasia de las células β , así como algunos defectos congénitos de la glucosilación (CDG-Ia, CDG-Ib, CDG-Ic) que presentan hiperinsulinismo, probablemente debido a una alteración en el anclaje de los canal K_{ATP} en la membrana plasmática.

Ante una presentación inconsistente o mantenida de hipoglucemia, se debe siempre considerar la hipótesis de la administración subrepticia de insulina o de otro tóxico en contexto de síndrome de Münchhausen por poderes.

Hipoglucemia no hiperinsulínica

En la deficiencia aislada o conjunta de hormonas contrarreguladoras (hormona de crecimiento, hormona adrenocorticotrófica, cortisol, glucagón, adrenalina e noradrenalina), por la reducción de substratos gluconeogénicos, ocurre hi-

poglucemia en ayunas. En este grupo, las alteraciones hormonales más comunes son la insuficiencia suprarrenal y la deficiencia de hormona del crecimiento.

Muchos errores innatos del metabolismo, principalmente los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, cetogénesis, gluconeogénesis y del metabolismo del glucógeno, condicionan hipoglucemia neonatal grave, generalmente desencadenada por el ayuno y el catabolismo. Algunas de estas patologías están integradas en el panel de enfermedades hereditarias del metabolismo que se rastrean en los programas de detección precoz.

Aunque extremadamente rara, se ha hecho referencia a una etiología autoinmune asociada a hipoglucemia persistente, en relación con anticuerpos estimulantes anti-insulina o anti-receptor de insulina.

1.4. Signos o síntomas que deben hacer pensar en hipoglucemia

Los signos y síntomas de hipoglucemia en el recién nacido son inespecíficos y reflejan el compromiso del sistema nervioso, tanto autónomo (taquicardia, diaforesis, palidez, temblor), como central (letargia, crisis tónico-clónicas generalizadas, apnea, coma).

Las manifestaciones surgen, generalmente, en las primeras 72 horas de vida y en más de la mitad de los casos de HIC, con síntomas severos, como convulsiones y coma. Paradójicamente, en cerca del 20% de los casos, la hipoglucemia es asintomática.

- Aproximadamente un tercio de los recién nacidos con HIC son macrosómicos, reflejando la exposición hiperinsulínica intrauterina. A estos pacientes se les atribuye una facies típica, caracterizada por una cara cuadrada, frente

alta, nariz ancha, columela corta y filtro y labio superior finos. También pueden presentar hepatomegalia de ligera a moderada.

- En el **hiperinsulinismo por deficiencia de GDH**, los episodios de hipoglucemia son, en general, menos graves que los que ocurren en la disfunción del canal K_{ATP} y pueden ser desencadenados por comidas ricas en proteínas. Estos pacientes, a pesar de los niveles altos de amonio (100-200 $\mu\text{mol/L}$, 180-360 $\mu\text{g/dl}$), se encuentran frecuentemente asintomáticos. También se ha descrito la posibilidad de aparición de epilepsia, que se supone sea independiente de los episodios de hipoglucemia y de los valores de amonio.
- En la **deficiencia de SCHAD**, al contrario de lo que sucede en los restantes defectos de la oxidación de los ácidos grasos, generalmente no se verifica disfunción hepática, cardiomiopatía o rabdomiólisis.
- En los **defectos congénitos de la glicosilación**, existe habitualmente un cuadro severo con afectación multisistémica variable, frecuentemente con manifestaciones neurológicas, intestinales, hepáticas y endocrinas, o, en el otro extremo, un cuadro más sutil caracterizado esencialmente por hipoglucemia hiperinsulínica.
- En los **defectos de la oxidación de los ácidos grasos**, la sintomatología es muchas veces grave, usualmente después de un período de ayuno, pudiendo instalarse en el recién nacido en las primeras horas/días de vida, incluso antes de la recogida de muestras sanguíneas para el rastreo neonatal de patologías metabólicas, por lo que el clínico tiene que estar sensibilizado para este tipo de presentación. Son un grupo de enfermedades potencialmente graves que pueden necesitar de reanimación. El recién nacido puede presentar algunos signos dismórficos, siendo el cuadro clínico dominado por la sintomatología derivada de la afectación de órganos y tejidos con mayor consumo energético, como el corazón (cardiomiopatía, arritmias), el músculo esquelético (rabdomiólisis) y el hígado (insuficiencia hepática). En los defectos de la cetogénesis, como la deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintetasa y 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, ocurre igualmente hipoglucemia severa, desencadenada por el ayuno o por el catabolismo, asociadas a hepatopatía y, posiblemente, a convulsiones y muerte súbita.
- En las **alteraciones de la gluconeogénesis**, como es el caso de la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis tipo I) y fructosa bifosfatasa (FBP), y del metabolismo del glucógeno, la hipoglucemia se instala tras un ayuno más (glucogenosis tipo I) o menos corto (FBP y glucogenosis tipo III), y se asocia a hepatomegalia persistente y, muchas veces, a una facies peculiar denominada de "muñeca".
- También otras **enfermedades hereditarias del metabolismo**, tales como la galactosemia y la leucinosis, pueden causar hipoglucemia en el período neonatal, asociado con presentaciones clínicas más típicas de intoxicación.
- La presencia de micropene, defectos de la línea media e ictericia prolongada, sugiere la existencia de hipopituitarismo, así como la presencia de hiperpigmentación cutánea, genitales ambiguos y cuadros de deshidratación y vómitos, debe hacernos pensar en alteraciones suprarrenales.

1.5. Características bioquímicas

El diagnóstico de hiperinsulinismo se confirma cuando los valores de insulina están inapropiadamente elevados. Aunque este presupuesto no es siempre fácilmente demostrable, en la medida en que la secreción de insulina puede ocurrir, de manera periódica, siendo rápidamente eliminada por el metabolismo hepático o por la presencia de enzimas en las muestras de sangre hemolizada que promueven la degradación hormonal, por lo que, actualmente, se recomienda que el diagnóstico de hiperinsulinismo se base en la conjunción de varios criterios:

- Hipoglucemia en ayunas y postprandial.
- Niveles de insulina y/o péptido C detectados inapropiadamente o altos para el valor de la glucemia.
- Necesidad de una tasa de infusión alta de glucosa (> 10-15 mg/kg/min) para mantener glucemia > 45-50 mg/dl.
- Respuesta glucémica a la administración de glucagón (> 30 mg/dl después de 20-40 minutos).
- Niveles disminuidos de ácidos grasos y cuerpos cetónicos, desajustados en relación al valor de glucemia.
- Niveles normales de lactato y alanina.
- Niveles disminuidos de IGFBP1.
- Concentración de cortisol y de hormona del crecimiento normal o aumentado.

Existen otros datos bioquímicos que pueden orientar hacia una etiología específica en un cuadro de hiperinsulinismo:

- Aumento de 3-hidroxi-butiril-carnitina, en el perfil de acilcarnitinas y del ácido 3-hidroxi-glutárico, en la cromatografía de ácidos orgánicos en orina, es indicativo de deficiencia de SCHAD.
- Valores elevados de amonio sugieren deficiencia de GDH.

- Valores disminuidos de péptido C en relación a los valores de insulina sugieren administración exógena de insulina.

Dependiendo del mecanismo subyacente, la **hipoglucemia no asociada a hiperinsulinismo** puede ser cetósica o no cetósica.

- La **hipoglucemia hipocetósica**, en ausencia de hiperinsulinismo, sugiere la presencia de un defecto de la oxidación de los ácidos grasos o de la cetogénesis o, incluso, en el recién nacido, deficiencia de hormona del crecimiento. En el defecto de la cetogénesis y de la oxidación de los ácidos grasos, coexiste también una acidosis metabólica de mayor o menor gravedad, respectivamente. La evaluación del perfil de acilcarnitinas en sangre seca y del patrón cromatográfico de los ácidos orgánicos en orina puede orientar el diagnóstico final que será confirmado por estudio enzimático específico o por caracterización mutacional. Como ya ha sido referido, la deficiencia de hormona del crecimiento puede presentar este perfil bioquímico, pero sin acidosis, siendo el diagnóstico orientado por la dosificación específica.
- Las causas más comunes de **hipoglucemia cetósica** son las deficiencias endocrinas, los defectos de la gluconeogénesis tipo 0 y III; sin embargo, hay que referir que algunos defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos [deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)] puede presentarse también con hipoglucemia cetósica. En las deficiencias de la gluconeogénesis, la hipoglucemia en ayunas se asocia a hiperlactacidemia y acidosis metabólica.

En la glucogenosis tipo III, existe una hiperlactacidemia moderada después de administrar glucosa (postprandial). En la hiperplasia suprarrenal congénita, la presencia de alteraciones iónicas, como hiponatremia e hipercaliemia, puede ser la clave para el diagnóstico y el enfoque terapéutico de sustitución.

1.6. Orientación diagnóstica

Valoración inicial

En todos los casos es esencial una anamnesis minuciosa evaluando:

- Antecedentes familiares: consanguinidad, historia de muerte súbita, convulsiones o atraso cognitivo de etiología no esclarecida, cardiomiopatía, diabetes, tóxico dependencia o cuadros depresivos.
- Antecedentes personales: embarazo (diabetes, restricción del crecimiento intrauterino, síndrome de HELLP materno), parto (prematuridad, estrés perinatal, fármacos), antropometría al nacimiento, evolución perinatal.
- Historia clínica: inicio de los síntomas y su evolución, episodios semejantes y condiciones de instalación, relación con el horario o tipo de comida, presencia de situaciones de catabolismo, asociación a otros signos de enfermedad (ictericia, vómitos, mala evolución ponderal, convulsiones, síntomas musculares, cardíaco, hepáticos, neurológicos), historia de medicación en curso o administrada.

El examen físico debe ser atento y cuidadoso, procurando signos que puedan orientar la etiología, como signos malformativos *minor*, defectos de la línea media, pigmentación cutánea, debilidad muscular/hipotonía, involucrimiento cardíaco, hepatomegalia o alteraciones genitales.

Analítica de Urgencias

Inmediata en hipoglucemia

- Extracción de sangre para confirmación del valor de glucemia capilar. Las tiras teste son útiles para evaluar a los recién nacidos con sospecha de hipoglucemia, sin embargo, los valores deben ser confirmados en el laboratorio, ya que la exactitud de las tiras teste disminuye cuando la glucemia es inferior a 40-45 mg/dl y el valor capilar es, en general, 13-18% inferior al valor sérico.
- Extracción de sangre para dosificación de insulina, péptido C, cortisol, hormona del crecimiento, cetonemia, ácidos grasos libres (AGL).
- Sangre en papel-filtro para análisis del perfil de acilcarnitinas.
- Muestra de orina para evaluar cuerpos cetónicos y de 5-10 ml para análisis del perfil cromatográfico de ácidos orgánicos.

Pruebas adicionales

- Gasometría, lactato, amonio, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), ácido úrico, creatinfosfoquinasa, ionograma, perfil cromatográfico de aminoácidos, carnitina.
- Consultar el cribado neonatal, si ya hubiese sido efectuado.

Los datos iniciales permiten orientar el diagnóstico, como se muestra en la Figura 1.

Estudio genético

El estudio genético puede realizarse en leucocitos o células pancreáticas y debe ser orientado de acuerdo con la sospecha clínica. Aparte de la confirmación diagnóstica, el estudio molecular es importante como auxiliar en la orienta-

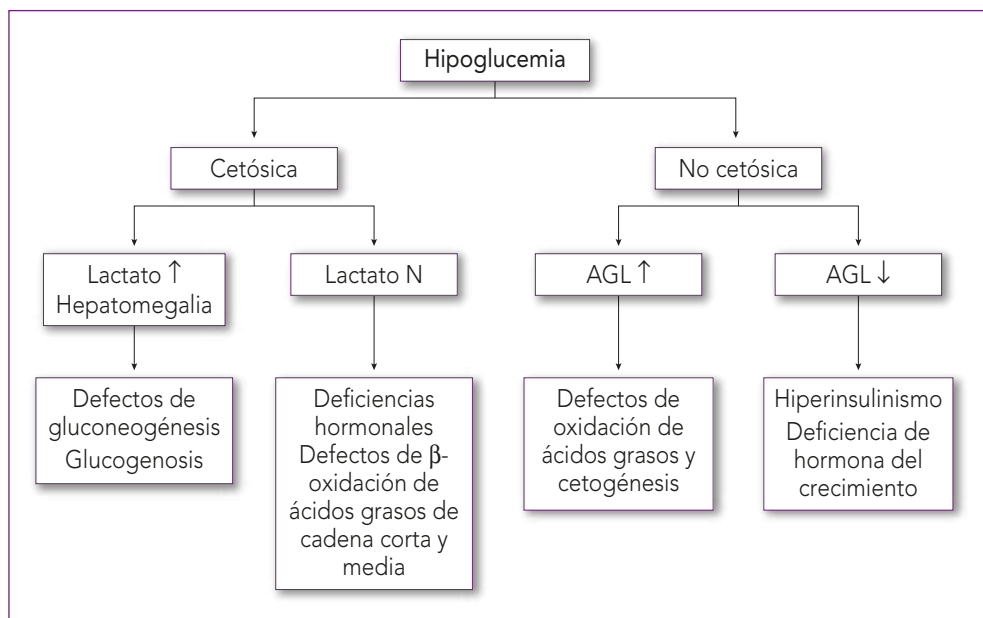


FIGURA 1. Algoritmo para el diagnóstico de la hipoglucemia basado en las determinaciones analíticas iniciales.

ción del estudio de lesión focal o difusa y fundamental para el consejo genético y diagnóstico prenatal.

Pruebas de imagen

Para orientar la terapéutica, es esencial distinguir entre patrón focal o difuso. Sin embargo, teóricamente esta cuestión solo se coloca si no son identificadas mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de *ABCC8* y *KCNJ11* y mutaciones de *HADH*, *GCK* o *GLUD1*, una vez que estas alteraciones genéticas están, en principio, asociadas a la forma difusa.

Las pruebas de imagen convencionales son generalmente poco informativas y las pruebas de radiografía de intervención, como la estimulación con calcio y determinación de insulina por cateterización selectiva, son complejas, muy invasivas y conllevan un alto riesgo de complicaciones.

Actualmente, la tomografía de emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-L-3,4-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA) es una prueba segura, con elevada sensibilidad y especificidad para diferenciar los dos tipos histológicos. Esta técnica se basa en la capacidad de las células β para captar la ¹⁸F-DOPA, descarboxilarla en dopamina y, posteriormente almacenarla en gránulos. El PET, a través de un análisis cuantitativo, identifica las células más activas y, cuando se combina con la tomografía computarizada (PET/TC), caracteriza y localiza anatómicamente la lesión. A pesar de todo, existen algunas limitaciones a su aplicación y eficacia, como la necesidad de suspensión de la medicación que interfiere con la función de las células β, el tamaño de la lesión (muy pequeña o muy grande que mimetice la enfermedad difusa) y su localización cerca de órganos de intensa captación, como son los sistemas biliar y urinario.

1.7. Tratamiento

Objetivos

Es esencial diagnosticar y tratar a tiempo la hipoglucemia del recién nacido, para garantizar su supervivencia y prevenir potenciales secuelas neurológicas. El objetivo es mantener la glucemia entre 60 y 80 mg/dl.

Tratamiento agudo de la hipoglucemia

Cualquiera que sea la etiología, la normoglucemia debe ser garantizada inmediatamente con:

- Administración en bolo intravenoso a 2-5 ml/kg de glucosa al 10% (200-500 mg/kg) en 5 minutos, seguida de infusión continua de glucosa al 10%: efectuar extracción de muestras e iniciar a un ritmo de 8-10 mg/kg/min (o 120-150 ml/kg/día).
- Si es difícil conseguir una vía venosa, administrar glucagón (intramuscular): 30-100 µg/kg/dosis hasta un máximo de 1 mg.
- Reevaluar la glucemia 20-30 minutos después del bolo inicial y después de hora a hora hasta estabilizar.

Tratamiento de mantenimiento

Después de corregir la hipoglucemia inicial, es fundamental prevenir su recurrencia, manteniendo un aporte frecuente y elevado de glucosa, por vía entérica y/o parenteral, y administrar fármacos inhibidores de la secreción de insulina cuando se sospeche la posibilidad de HIC.

Para administrar concentraciones de glucosa superiores al 12,5%, es necesario tener un acceso venoso central o, en caso de imposibilidad de su colocación inmediata, la perfusión de glucosa debe efectuarse por más de una vía periférica. En recién nacidos, es esencial la frecuente monitorización de los valores de glucemia, por lo que, si es posible, se debe colocar una línea arterial de manera a minimizar el dolor y la lesión tisular causados por múltiples punciones.

mia, por lo que, si es posible, se debe colocar una línea arterial de manera a minimizar el dolor y la lesión tisular causados por múltiples punciones.

Glucosa (aporte parenteral y entérico)

- Perfusión intravenosa de glucosa: aumentar gradualmente el aporte hasta estabilizar los valores glucémicos. En los pacientes con hiperinsulinismo congénito son habitualmente necesarias dosis > 15 mg/kg/min, pudiendo alcanzarse valores tan elevados como 30 mg/kg/min. En los pacientes con defectos de la oxidación de los ácidos grasos o de la cetogénesis, también es necesario administrar altas dosis de glucosa (10-12 mg/kg/min) pero, en ese caso, en combinación con insulina, de forma a inhibir la lipólisis y estimular el anabolismo.
- El aporte entérico de glucosa, fundamental para el trofismo intestinal y para reducir el aporte parenteral, se debe iniciar después de dos determinaciones adecuadas de glucemia. Se puede optar por aumentar la periodicidad de la ingesta o por la administración entérica continua.
- Superado el episodio agudo, el plan terapéutico se define de acuerdo con el diagnóstico etiológico. En las hipoglicemias debidas a enfermedades hereditarias del metabolismo, es decir de la oxidación de los ácidos grasos, cetogénesis, gluconeogénesis y metabolismo del glucógeno, el manejo terapéutico, esencialmente nutricional, se orienta de acuerdo con la deficiencia en cuestión, teniendo como punto en común evitar el ayuno y fraccionar las comidas versus un aporte entérico continuo rico en polímeros de glucosa/hidratos de carbono.

Tratamiento farmacológico

El límite para iniciar el tratamiento farmacológico no está bien definido, aunque se considera que los recién nacidos con hipoglucemias graves, recurrentes o que necesiten un aporte de glucosa > 25% se beneficiarían de un tratamiento adicional. En los restantes casos, se puede optar por mantener la perfusión de glucosa por un período de 7-10 días, de manera a evitar el inicio de fármacos en formas eventualmente transitorias y dar tiempo para obtener los resultados de las pruebas diagnósticas en curso.

Las opciones farmacológicas incluyen:

- Terapéutica hormonal acorde con la deficiencia hormonal en causa.
- Terapéutica dirigida al HIC:
 - **Diazóxido:** es el primer fármaco que se debe administrar en las hipoglucemias por hiperinsulinismo. Es un derivado de la benzotiazina que promueve la abertura del canal K_{ATP} de la célula β pancreática, inhibiendo la secreción de insulina. En el HIC por mutación de las subunidades del canal K_{ATP} , como el canal es disfuncional, generalmente la respuesta es nula o apenas parcial. Se exceptúan las formas debidas a una mutación dominante en que ha sido documentada una respuesta favorable. En el hiperinsulinismo secundario a deficiencia de GDH y SCHAD, el diazóxido es típicamente eficaz, en cuanto que, cuando se asocia a deficiencia de la glucoquinasa, síndromes genéticos y defectos congénitos de la glucosilación, la respuesta es muy variable.
 - Posología: administración oral. Iniciar con 5-15 mg/kg/día, repartido en 3 dosis. Dosis máxima de 30 mg/kg/día, pero no ha sido com-

probada la eficacia de dosis > 15 mg/kg/día.

- Eficacia: inicio de acción una hora después de su administración y tiene una semivida de 8 horas si la función renal es normal. La respuesta farmacológica se observa habitualmente 2-4 días después del inicio de la terapéutica, pero su fracaso solo se declara pasados 5-8 días.
- Efectos secundarios: hipertricosis, retención hídrica, hiperuricemia, taquicardia, insuficiencia cardiaca en pacientes con patología cardiaca, leucopenia y dificultades en la alimentación. En los pacientes con retención hídrica se puede asociar tratamiento diurético con hidroclorotiazida (2-10 mg/kg/día, repartido en 2 dosis).
- **Octreótido:** fármaco indicado en los pacientes que no responden al diazóxido. Análogo de larga duración de la somatostatina, que impide la secreción de insulina al hiperpolarizar las células β y al inhibir directamente los canales de calcio dependientes de voltaje. Puede ser usado aisladamente o en asociación con otros fármacos en el control a corto y largo plazos de los pacientes que no responden al diazóxido.
- Posología: administración por vía subcutánea o intravenosa (lenta). Iniciar con 5 μ g/kg/dosis, cada 4-6 horas. Dosis máxima de 40 μ g/kg/día. La administración puede ser intermitente (1-2 horas después de las comidas) o continua, usando una bomba de insulina.
- Efectos secundarios: taquifilaxia, hipoglucemia paradójica (dosis elevadas de octreótido supri-

- men la secreción de la hormona del crecimiento y del glucagón), atraso del crecimiento, síntomas gastrointestinales (se resuelven espontáneamente entre 7-10 días), esteatorrea (mejora con enzimas pancreáticas orales), barro biliar (vigilancia ecográfica).
- **Nifedipino:** fármaco alternativo en los pacientes que no responden al diazóxido. Bloquea los canales del calcio y la entrada de calcio en la célula, necesaria para la secreción de insulina. Aunque su eficacia sea muy variable, se puede verificar sinergismo cuando se asocia al octreótido.
 - Posología: administración oral. Iniciar con 0,25-0,3 mg/kg/dosis, repartido en 3-4 dosis, con incrementos diarios de 0,1 mg/kg/dosis hasta 2 mg/kg/día.
 - Efectos secundarios: hipotensión, mareos, náuseas, cefaleas, rubor y riesgo de muerte súbita. El aumento de la dosis debe ser gradual y estrechamente monitorizado.
 - **Glucagón:** estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis y está, generalmente, reservado al tratamiento de urgencia de la hipoglucemia, aunque también puede ser utilizado en el control a corto plazo (por ejemplo, en cuanto se espera tratamiento quirúrgico) de las formas de hiperinsulinismo resistentes a otros fármacos.
 - Posología: administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. Bolo de 5-200 µg/kg o perfusión de 10-20 µg/kg/h (o 20-40 µg/kg/h en prematuros y recién nacidos enfermos).
- Efectos secundarios: hiponatremia (monitorización del sodio), trombocitopenia, eritema necrolítico migratorio. Puede cristalizar cuando se infunde lentamente, ocasionando obstrucción de los catéteres, por lo que se debe diluir o cambiar frecuentemente la solución.
 - Otros fármacos:
 - Glucocorticoides: su uso es controvertido y su eficacia está solo probada en la hipoglucemia secundaria a insuficiencia suprarrenal.
 - Otros fármacos, como los nuevos análogos de la somatostatina, sirolimus, sulfonilureas, carbamazepina y exendina, han sido utilizados como tratamientos alternativos o adyuvantes en situaciones específicas.

Cirugía

La cirugía está indicada en el hiperinsulinismo congénito debido a lesiones focales o en los casos difusos en los que se verifique mala adhesión o fracaso del tratamiento médico.

En el patrón focal se preconiza la enucleación de los focos hiperplásicos, mientras que, en el difuso, se recomienda la pancreatometomía casi total (96-98%). La vía laparoscópica se asocia a una menor morbilidad y a una estancia hospitalaria más corta. Es aconsejable la confirmación histológica a través de la realización de una biopsia intraoperatoria e, incluso, si fuese necesario el recurso a técnicas de imagen intraoperatorias para identificar los focos. Algunos autores sugieren la criopreservación de células de los islotes que en un futuro podrán ser útiles en el tratamiento de la diabetes secundaria a la pancreatometomía.

Actualmente, la cirugía pancreática se realiza de forma más selectiva y con menor tasa de complicaciones, gracias a los progresos en el conocimiento de los procesos celulares y de biología molecular, con el advenimiento de nuevos fármacos eficaces en el tratamiento del hiperinsulinismo resistente al diazóxido y de nuevas pruebas de imagen (^{18}F -DOPA PET/TC).

1.8. Criterios de alta

Solo se debe considerar el alta cuando se demuestre la estabilidad glucémica, con aporte exclusivo entérico durante, al menos, 2-3 días.

Las secuelas neurológicas, como el retraso psicomotor, defectos cognitivos y epilepsia, son más frecuentes en la hipoglucemia persistente de inicio precoz (período neonatal) y principalmente cuando se asocia a episodios graves y recurrentes. A pesar de las nuevas terapias y de la mayor capacidad de monitorización, continua en las unidades de cuidados intensivos neonatales, la respuesta individual al tratamiento es heterogénea y algunos de estos recién nacidos van a presentar lesiones cerebrales a largo plazo, siendo fundamental mantener un seguimiento continuado para identificar y orientar, de forma precoz, las eventuales alteraciones del neurodesarrollo. El pronóstico depende, naturalmente, del diagnóstico final.

En los casos de HIC focal, la cirugía es curativa en 90% de los casos. De entre los casos de hiperinsulinismo difuso intratables sometidos a corrección quirúrgica, 25% se curan, cerca del 50% necesitan mantener el tratamiento médico para controlar la hipoglucemia y 25% desarrollan diabetes y, más raramente, insuficiencia exocrina. El hiperinsulinismo congénito, focal o difuso, también puede resolverse espontáneamente, por lo que se tienen

que tener en cuenta todos estos factores en el seguimiento posterior del paciente.

1.9. Recomendaciones al alta

Los cuidadores deben estar informados del tipo de alteración metabólica y de los riesgos asociados. Se debe alertar sobre situaciones clínicas potencialmente muy graves, el riesgo de recurrencia de hipoglucemias, los factores desencadenantes, la urgencia de su identificación y el tratamiento a administrar. Debe ser promovida la enseñanza de las manifestaciones clínicas, para permitir un rápido reconocimiento de un episodio de hipoglucemia, así como la técnica de evaluación de la glucemia capilar, siendo proporcionado el material necesario (glucómetro) para posibilitar esa monitorización.

También deben ser entrenados para, una vez confirmada la hipoglucemia, corregirla con soluciones glucosadas por vía oral o, si hubiese alteraciones del nivel de conciencia o persisten los síntomas después de tomadas las medidas iniciales, administrar glucagón intramuscular. El glucagón debe ser prescrito para domicilio y almacenarse en el frigorífico. Es fundamental que los cuidadores estén familiarizados con estos cuidados.

En cualquier circunstancia, lo fundamental es la adhesión al plan terapéutico, incluyendo el manejo nutricional, farmacológico u otro, manteniendo siempre un contacto estrecho con su médico.

BIBLIOGRAFÍA

- Ađladıođlu SY, Savař Erdeve S, Cetinkaya S, Bař VN, Peltek Kendirci HN, Onder A, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia: experience in a series of 17 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5(3): 150-5.

- Aso K, Okano Y, Takeda T, Sakamoto O, Ban K, Iida K, et al. Spectrum of glutamate dehydrogenase mutations in Japanese patients with congenital hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome. *Osaka City Med J.* 2011; 57: 1-9.
- Castaño González L, Vela Desojo A, Martínez Salazar E. Hiperinsulinismo persistente en el neonato. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 385-96.
- Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of β -oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001; 108: 457-65.
- Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M, Ellard S, Akcurin S, Bircan I. A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6(2): 119-21.
- García Jiménez MC, Beltrán García S, García Íñiguez JP, et al. Hipoglucemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 371-83.
- Goel P, Choudhury SR. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: an overview of current concepts. *Indian Assoc Pediatr Surg.* 2012; 17(3): 99-103.
- Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res.* 2008; 69: 2-13.
- Lonley P, Saudubray JM. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. En: Saudubray, van den Berghe, Walter (eds.). *Inborn Metabolic Diseases.* 5th ed. Springer; 2012. p. 167-74.
- Marles SL, Casiro OG. Persistent neonatal hypoglycemia: diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 1998; 3(1): 16-9.
- Mohamed Z, Arya V, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4(4): 169-81.
- Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes.* 2004; 53: 221-7.
- Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clinical Chemistry.* 2008; 54(2): 256-63.
- Rolim A, Lindsey SC, Kunii IS, Fujikawa AM, Soares FA, Chiamolera MI, et al. Ion channelopathies in endocrinology: recent genetic findings and pathophysiological insights. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54(8): 673-81.
- Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21(1): 45-50.
- Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013; 18(3): 199-208.
- Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dehydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2012; 42: 1372-9.
- Yorifugi T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19: 57-68.

8.

Neonato con convulsiones de origen metabólico

C. Fons Estupiná, A. García-Cazorla

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Las convulsiones neonatales (CN) constituyen la forma de expresión más frecuente de patología neurológica en el período neonatal (desde el nacimiento hasta los 28 días de vida). Consisten en una alteración paroxística de la función neurológica, pudiendo ser motora, de la conducta, autnoma, o una combinación de estas. La incidencia de convulsiones en el recién nacido (RN) a término se estima que es de 1-3:1.000.

El período neonatal es especialmente vulnerable para el desarrollo de convulsiones. Esto se debe a la combinación de factores específicos del cerebro en desarrollo, entre los que destacan:

- **Factores anatómicos** (sinaptogénesis y mielinización incompletas así como deficiente desarrollo de la sustancia negra).
- **Factores sinpticos** (predominio de sinapsis excitadoras, alta densidad de receptores excitadores (NMDA), acción excitadora paradójica del GABA por el acumulo de cloro intracelular por predominio de la expresión del co-transportador de cloro KCC2 y la

baja densidad de receptores inhibidores).

A menudo las CN son el reflejo de una disfunción o daño en el cerebro inmaduro y supone una urgencia neurológica que requiere un diagnóstico y tratamiento urgente puesto que asocian un aumento de la mortalidad neonatal o del riesgo de evolución neurológica adversa.

El diagnóstico de las CN se basa en el reconocimiento clínico y en la monitorización mediante electroencefalograma (EEG) o electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG), el uso de este último se ha generalizado en la mayoría de UCI neonatales.

1.2. Signos o síntomas de las convulsiones neonatales

En cuanto a la expresión clínica de las CN, Volpe propuso la clasificación que sigue siendo más aceptada en la actualidad, dividiéndolas en:

- **Crisis sutiles:** son la forma más frecuente y de más difícil identificación. Se caracterizan por fenómenos complejos y estereotipados, como signos oculares (nistagmo, mirada fija, desviación ocular sostenida, mirada no conjugada episódica y parpadeo), movimientos oro-buco-linguales (mastica-

ción, chupeteo y protrusión lingual), automatismos motores (pedaleo, bo-xeo) y signos autonómicos (cambios bruscos en la presión arterial y/o en la frecuencia cardíaca, cambios en el ritmo respiratorio incluyendo apnea e hipo, fenómeno cutáneo vasomotor y cambios en el tamaño pupilar).

- **Crisis tónicas:** se caracterizan por extensión tónica, mantenida y asimétrica del tronco o el cuello (focales) o extensión tónica de extremidades superiores e inferiores o bien flexión de extremidades superiores y extensión de las inferiores (generalizadas).
- **Crisis clónicas:** consisten en movimientos musculares rítmicos, lentos, focales o multifocales que afectan a la cara, extremidades superiores e inferiores, cuello y tronco. No suelen asociarse a desconexión ambiental.
- **Crisis mioclónicas:** sacudidas musculares rápidas, aisladas, frecuentemente bilaterales. Las podemos dividir en: mioclónicas focales (implican los músculos flexores de una extremidad superior), mioclónicas multifocales (implican diferentes grupos musculares de la cara y extremidades de forma asíncrona o errática) y mioclónicas generalizadas (implican, de forma sincrónica, músculos flexores de las extremidades superiores y, en ocasiones, también de las inferiores, semejantes a los espasmos en flexión). Hay que tener en cuenta que la encefalopatía mioclónica precoz y las crisis mioclónicas se suelen asociar a errores congénitos del metabolismo (ECM). Si las crisis mioclónicas dominan el cuadro clínico, el síndrome convulsivo se denomina epilepsia mioclónica precoz (EMP).

La etiología de las CN es muy heterogénea y no específica de un trastorno neurológico específico. En este capítulo vamos a detallar los ECM que se caracterizan por debutar en el período neonatal y cuyo síntoma neurológico principal son las convulsiones. Los ECM son una causa rara de CN < 1% de todas las causas de CN, aunque como causa de CN refractarias su frecuencia se eleva al 30%. La importancia de su diagnóstico se debe a que algunos de estos ECM son tratables, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para evitar una evolución catastrófica además de evitar el riesgo de recurrencia en futuros embarazos gracias a la posibilidad de realizar consejo genético.

En la Tabla 1 describimos los principales hallazgos clínicos, bioquímicos, electroencefalográficos y neurorradiológicos de los diferentes ECM que debutan en el período neonatal con convulsiones, así como las posibilidades terapéuticas. Entre los trastornos tratables encontramos las CN vitaminasensibles (convulsiones piridoxín sensibles, convulsiones piridoxal-fosfato sensibles, déficit de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa y el déficit de holocarboxilasa sintasa). Entre los ECM no tratables, destacamos enfermedades mitocondriales (el déficit del transportador mitocondrial de glutamato, el déficit de piruvato deshidrogenasa y el déficit de ácido lipoico sintasa), el déficit de GABA transaminasa, el déficit de sulfito oxidasa-cofactor molibdeno, la encefalopatía por glicina, los trastornos de biogénesis del peroxisoma, el déficit de adenilosuccinato liasa, la enfermedad de Menkes y algunos defectos de glicosilación de proteínas, y el déficit de catepsina D, entre otros.

TABLA 1. Descripción clínica, bioquímica y opciones terapéuticas de los errores congénitos del metabolismo (ECM) que debutan con convulsiones neonatales

Enfermedad (defecto enzimático)	Clínica principal	Alteraciones bioquímicas	Tratamiento	Evolución
		Tratables		
Convulsiones piridoxinofólicas sensibles (Mutaciones en gen <i>ALDH7A1</i>). Alteración del catabolismo de la lisina	CN refractarias, status epiléptico, EMP Hiperalerta Convulsiones fetales EEG: AB lenta o SS. Descargas focales, multifocales o difusas RMc: normal o hallazgos inespecíficos	Elevación AASA (P, O, LCR) Elevación ácido pipécólico (P, O)	Piridoxina (monitorización C-R) **Respondedores parciales: ácido fólico (antiguamente convulsiones fólicas sensibles)	Discapacidad intelectual
Convulsiones piridoxal-fosfato sensibles (déficit de PNPO)	CN refractarias, EMP Prematuridad Convulsiones fetales EEG: SS o descargas focales RMc: normal	Disminución HVA, 5-HIAA, PLP (LCR) Elevación vaniláctico (O), treonina y glicina (P) Acidosis láctica, hipoglicemia	PLP **Algunos casos responden a piridoxina	33% desfavorable
Defectos de la biosíntesis de serina (déficit de 3-PGDH)	CN refractarias, microcefalia EEG: hirsarritmia RMc: hipomielinización	Serina baja (P, LCR)	Suplementos de serina y glicina	Tratamiento controla las crisis Persisten déficits cognitivos y motores
Déficit de HCS	CN refractarias, hipotonía, rechazo alimento, vómitos, irritabilidad, letargia y coma Dermatitis exfoliativa, alopecia EEG: SS RMc: hipomielinización, edema cerebral	Cetoacidosis metabólica, hiperlactacidemia (P, LCR) hiperamoniemia, perfil AO típico: excreción 3-hidroxiisovalérico, 3-metilcrotonilglicina, metilcitrico y 3-hidroxiisovalérico (O)	Biotina	Desarrollo normal si tratamiento precoz

TABLA 1. (Continuación) Descripción clínica, bioquímica y opciones terapéuticas de los errores congénitos del metabolismo (ECM) que debutan con convulsiones neonatales

Enfermedad (defecto enzimático)	Clínica principal	Alteraciones bioquímicas	Tratamiento	Evolución
Enfermedad de Menkes (mutaciones en gen <i>ATP7A</i>)	CN refractarias (suelen debutar más tarde) Cefalohematoma, fracturas espontáneas, rechazo del alimento, hernias, inestabilidad térmica, pelo escaso e hipopigmentado Hipoglicemia neonatal EEG: descargas multifocales RMc: tortuosidad vascular, hipomielinización, hematomas subdurales	Disminución cobre y ceruloplasmina (P) **En RN pueden estar disminuidos Disminución de catecolaminas (P, LCR)	Cobre-histidina subcutáneo (250 µg cada 12 horas) en menores de 12 meses	Desfavorable
Déficit de biosíntesis de GPI-anchora (nueva categoría de CDG) Mutaciones en <i>PIGA</i> , <i>PIGM</i> , <i>PIGN</i> , <i>PIGV</i> , <i>PIGL</i> , <i>PIGO</i> , <i>PIGT</i> y <i>PGAP2</i>	CN refractarias, EMP, dismorfia facial, hipotonía, contracturas articulares EEG: SS RMc: hipomielinización, alteraciones en difusión en tronco y ganglios de la base	Elevación de fosfatasa alcalina (P)	Piridoxina (PIGO) Butirato (PIGM)	Desfavorable
Trastornos del ciclo de la urea (TCU)	Rechazo alimento, vómitos, taquipnea, letargia y coma CN mioclónicas EEG: AB lenta o SS. Punta onda multifocal RMc: edema cerebral	Hiperamoniemia Alcalosis respiratoria Alteración específica del perfil de AA (P) Ácido orótico (O), elevado en OTC	Tratamiento específico **Evitar VPA	Favorable con tratamiento adecuado

TABLA 1. (Continuación) Descripción clínica, bioquímica y opciones terapéuticas de los errores congénitos del metabolismo (ECM) que debutan con convulsiones neonatales

Enfermedad (defecto enzimático)	Clínica principal	Alteraciones bioquímicas	Tratamiento	Evolución
Acidemias orgánicas (AO)	Rechazo alimento, vómitos, letargia y coma CN mioclónicas EEG: AB lenta o SS. Punta onda multifocal RMc: edema cerebral. Hemorragias cerebrales	Hiperamonemia Acidosis metabólica Hiperlactacidemia Alteración específica del perfil de AO (O)	Tratamiento específico **Evitar VPA	Favorable con tratamiento adecuado
Enfermedad de jarabe de arce (MSUD)	Rechazo alimento, vómitos, letargia y coma. Apnea, bradicardia. Automatismos motores de pedaleo o boxeo Orina, olor característico CN EEG: actividad rítmica comb-like en región central o SS RMc: edema cerebral. Mielopatiavacuolizante RMle: pico de aminoácidos de cadena ramificada	Aumento de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) (P, O)	Tratamiento específico	Favorable con tratamiento adecuado
Hipoglicemia-hiperinsulinismo persistente (canalopatía SUR1 o KIR)	CN clónicas focales Tremulaciones, hipotonía, hipotermia Macrosoma, dismorfia facial Alteración de PEV EEG: SS o paroxismos generalizados RMc: T2. Hiperintensidad sustancia blanca occipital	Hipoglicemia persistente Aumento insulina y péptido C (P) Disminución de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres (P) ***Excluir hiperamonemia	Glucosa IV Diazóxido Octreotido Pancreatectomía **SI HI/HA dieta baja en proteínas (leucina)	

TABLA 1. (Continuación) Descripción clínica, bioquímica y opciones terapéuticas de los errores congénitos del metabolismo (ECM) que debutan con convulsiones neonatales

Enfermedad (defecto enzimático)	Clínica principal	Alteraciones bioquímicas	Tratamiento	Evolución
		No tratables		
Déficit de SO/CoMo	CN refractarias, EMP, estatus epiléptico, hipotonía, ectopia lentis, dismorfia facial, EEG: SS o descargas multifocales RMC: edema cerebral, encefalopatía multiquistica, ventriculomegalia	Elevación S-sulfocisteína (P, O) Baja homocisteína y cistina (P) Elevada taurina (P) Hipouricemia (CoMo) Elevadas Purinas (O)	Sintomático CoMo tipo A: cPMP*** en fase de ensayo clínico	Fatal
Hiperglicinemia no cetósica (defecto del metabolismo de la glicina)	CN refractarias, EMP, hipotonía, apnea, hipo, coma (<i>sleepy beauty</i>) EEG: SS o descargas multifocales RMC: disgenesia del CC RMe: pico de glicina	Elevación Glicina (P,O,LCR) Ratio glicina LCR/P >0.08	Sintomático Benzoato sódico Dextrometorfano PLP Dieta baja en glicina	Fatal
Déficit de ADSL	RCIU, hipocinesia, microcefalia, CN refractarias EEG: SS RMC: alteración difusa en la sustancia blanca	Elevación de SAICAR y S-Ado (O)	**Evitar VPA y VGB Sintomático	Hipotonía, encefalopatía epiléptica, TEA
Déficit de GABA transaminasa (mutaciones gen ABAT)	CN refractarias, hipotonía RMC: leucoencefalopatía RMe: aumento pico de GABA	Aumento de GABA (LCR)	Sintomático	Desfavorable

TABLA 1. (Continuación) Descripción clínica, bioquímica y opciones terapéuticas de los errores congénitos del metabolismo (ECM) que debutan con convulsiones neonatales

Enfermedad (defecto enzimático)	Clínica principal	Alteraciones bioquímicas	Tratamiento	Evolución
Trastornos de la biogénesis peroxisomal (síndrome Zellweger y adrenoleucodistrofia neonatal)	CN refractarias (clónicas o tónicas focales) Hipotonía, hipoactividad Ictericia, dismorfia facial, fontanela amplia, hipoacusia, catarata, disfunción hepática, quistes renales, condrodisplasia puntata y alteración del ERG EEG: paroxismos multifocales RMc: PMG biopercular, quistes germinolisis, retraso mielinización	Aumento de AGCML, fitánico, pristánico (P) Disminución de plasmalógenos (P)	Sintomático	Desfavorable Fatal
Defectos de O-glicosilación (síndrome W-W, DMC Fukuyama) alfa-distroglucanopatías	RCIU, microcefalia, dismorfia, hipotonía, anomalías oculares CN refractarias EEG: paroxismos multifocales RMc: trastornos de migración, atrofia del cerebelo	Isoelectroenfoque de la transferrina CPK Biopsia muscular	Sintomático	Desfavorable
Déficit de PDH	CN refractarias, EMP Hipotonía, taquipnea, estupor y coma Dismorfia, microcefalia Fallo multiorgánico EEG: no patrón específico reportado RMc: lesiones en ganglios de la base y tronco, disgenesia de CC, PMG RMe: pico de lactato	Hiperlactacidemia (P, O, LCR) Actividad enzimática PDH en músculo y fibroblastos	Sintomático Altas dosis de Tiamina Dieta cetógena (> 6 meses de edad) ** Evitar VPA	Desfavorable

TABLA 1. (Continuación) Descripción clínica, bioquímica y opciones terapéuticas de los errores congénitos del metabolismo (ECM) que debutan con convulsiones neonatales

Enfermedad (defecto enzimático)	Clínica principal	Alteraciones bioquímicas	Tratamiento	Evolución
Defecto del transportador de glutamato mitocondrial (mutaciones en gen SLC25A22)	CN refractarias, EMP Hipotonía, alteración de PEV y ERG EEG: SS RMc: aumento de espacios extra-axiales (frontal), atrofia cerebral	Defecto de oxidación de glutamato en fibroblastos	Sintomático	Desfavorable
Defectos del metabolismo del ácido lipoico (mutaciones en NFU1, BOLA3, LIAS, IBA57, LIPT1)	CN refractarias (automatismos orales, clonías focales) Hipotonía, apneas, estupor y coma. EEG: no patrón específico reportado RMc: encefalopatía multiquistica	Acidosis metabólica Hiperlactacidemia (P, LCR) Aumento de glicina (P)		Desfavorable Fatal
Cereido-lipofuscinosis neuronal congénita (déficit de catepsina D, mutaciones en gen CSTD)	Microcefalia, CN refractarias, EMP Status epileptico Apnea severa Convulsiones fetales EEG: no específico reportado RMc: atrofia cerebral y cerebelosa	Actividad enzimática catepsina D en fibroblastos	Sintomático	Desfavorable

PNPO: piridoxamina-fosfato oxidada, 3-PGDH: 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, HCS: holocarboxilasa sintetasa, GPI: glicosilfosfatidilinositol, TCU: trastornos del ciclo de la urea, AO: acidurias orgánicas, MSUD: enfermedad de jarabe de arce, SO/CoMo: sulfito oxidasa/cofactor molibdeno, ADSL: adenilosuccinato liasa, WW: Walker-Warburg, DMC: distrofia muscular congénita, PDH: piruvato deshidrogenasa, CN: convulsiones neonatales, EMP: encefalopatía mioclónica precoz, AB: actividad de base, RMc: resonancia magnética cerebral, RMe: resonancia magnética con espectroscopía, CC: cuerpo calloso, RCIU: retraso del crecimiento intrauterino, ERG: electroretinograma, PEV: potenciales evocados visuales, PMG: polimicrogira, P: plasma, O: orina, LCR: líquido cefalorraquídeo, AASA: alfa-aminoadipicosemialdehído, HVA: homovanílico, 5-HIAA: ácido 5-hidroxi-indolacético, PLP: piridoxal fosfato, AA: aminoácidos, OTC: ornitina transcarbamilasa, SAICAR: succinil-amino-imidazol-carboxamidaribosida, S-Ado: succinil-adenosina, AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga, HI/HA: hiperinsulinismo/hiperamonemia, cPMP: piranopterin-mono fosfato cíclico, VPA: ácido valproico, VGB: vigabatrina, SS: trazado de salva-supresión.

1.3. Valoración inicial

En todo recién nacido con convulsiones, es fundamental realizar una historia familiar completa, interrogar sobre los antecedentes prenatales y perinatales así como realizar una exploración física exhaustiva. Además, solicitaremos una analítica de sangre y orina basal urgente y monitorización video EEG o aEEG. Esta valoración inicial del recién nacido va dirigida a descartar de forma precoz patologías frecuentes que pueden beneficiarse de un tratamiento específico, así como sospechar otras entidades infrecuentes pero que disponen de tratamiento como algunos ECM.

- **Historia familiar:** interrogar sobre consanguinidad, antecedentes familiares de CN, abortos previos, hermanos fallecidos en período neonatal de causa desconocida, enfermedades maternas así como de otros familiares, ingesta materna de fármacos o drogas.
- **Antecedentes prenatales y perinatales:** polihidramnios, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), prematuridad, sufrimiento fetal, riesgo infeccioso, convulsiones fetales, vómitos, rechazo del alimento y fallo multiorgánico.
- **Examen físico completo:** microcefalia congénita, fontanela amplia, rasgos dismórficos, aspecto, séptico, taquipnea, hipo, orina de olor especial, alteración del nivel de conciencia (letargia, estupor, coma), hipotonía, dermatitis, alteraciones del pelo, contracturas articulares y automatismos motores (pedaleo, boxeo).
- **Analítica urgente (estudios de primera línea):** descartar trastornos metabólicos tratables como la hipoglicemia, trastornos hidro-electrolíticos (hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnese-

mia), así como un cribado de infección en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) (Tabla 2).

- **Video-EEG o aEEG:** permite valorar las alteraciones del trazado de base, así como la presencia de descargas paroxísticas. En RN con encefalopatía o sedados nos permite además detectar crisis subclínicas o eléctricas, sin traducción clínica. Los EEG's de pacientes con CN secundarias a ECM presentan trazados inespecíficos, como lentificación difusa o desorganización de la actividad de base y descargas punta-onda generalizadas o punta-onda lenta multifocal.

En los ECM que cursan con epilepsia mioclónica precoz (EMP), es muy característico el trazado de salva-supresión (SS) (descargas de puntas de elevado voltaje que se alternan con fases de supresión isoelectrica del trazado) (Fig. 1).

En el caso de MSUD (enfermedad de jarabe de arce) el EEG muestra un característico ritmo *comb-like* (actividad monofásica a 5-7 Hz en regiones centrales en vigilia y sueño) (Fig. 2).

- **Ecografía transfontanelar:** resulta útil como primera prueba de neuroimagen ya que es inocua, simple y de bajo coste. Nos aporta información en caso de edema cerebral, permite descartar accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos y algunas malformaciones cerebrales como disgenesias de cuerpo calloso y patología del cerebelo.

Estudios complementarios y bioquímicos específicos

En los RN con CN en los que se sospecha un origen metabólico (crisis que persisten a pesar de una correcta pauta de tratamiento antiepiléptico, datos de la anamnesis y exploración física que

TABLA 2. Estudios complementarios en recién nacido que presentan convulsiones

Estudios complementarios de primera línea (Urgentes)

Sangre: hemograma, glucosa, EAB, ionograma, anión GAP, calcio, magnesio, fosfato, fosfatasas alcalinas, CPK, amonio, lactato, función hepática, función renal, urato, colesterol, cribado de infección (incluyendo serologías TORCH)

Orina: tóxicos

LCR: células, glucosa, cribado de infección. Congelar alícuota de LCR para futuros estudios específicos de segunda/tercera línea

EEG o aEEG

Ecografía transfontanelar

Estudios complementarios de segunda línea (solicitar bajo sospecha clínica o si los estudios anteriores resultan negativos por la posibilidad de diagnosticar ECM tratables)

Sangre: piruvato, aminoácidos, cobre, ceruloplasmina, AASA, pipercolico, homocisteína, cariotipo, guardar DNA en banco del paciente y progenitores

Orina: aminoácidos, ácidos orgánicos (incluyendo ácido orótico), sulfiteo, AASA, pipercolico, purinas, vanilático

LCR: lactato, aminoácidos, piridoxal fosfato, AASA, neurotransmisores, pterinas

Fondo de ojo

RM cerebral (RMc) + espectroscopia (RMe) (Fig. 3)

Estudios complementarios de tercera línea (solicitar bajo sospecha clínica)

Plasma: isoelectoenfoque de la transferrina, AGCML, ácido fitánico, ácido pristánico, plasmalógenos

LCR: GABA

Biopsias: muscular, piel, cerebro

Estudios moleculares específicos

Estudios neurofisiológicos: PEV, ERG, PEAT

EAB: equilibrio ácido-base, gasometría; EEG: electroencefalograma; aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud; LCR: líquido cefalorraquídeo; ECM: errores congénitos del metabolismo; AASA: alfa-aminoadípico-semialdehído; RM: resonancia magnética; AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; PEV: potenciales evocados visuales; ERG: electroretinograma; PEAT: potenciales evocados auditivos del tronco.

sugieren origen metabólico) habrá que proseguir con estudios complementarios y bioquímicos específicos de segunda y tercera línea según la sospecha etiológica y con el fin de llegar al diagnóstico definitivo (Tabla 2 y Fig. 3).

Generalmente, los estudios analíticos-bioquímicos de primera línea suelen

resultar normales en el caso de CN de origen metabólico.

Dado el rápido avance en la descripción de nuevos ECM, debido en parte a las nuevas técnicas de secuenciación genética masiva, recientemente se han descrito nuevos defectos que cursan con CN y que no describiremos en profundi-

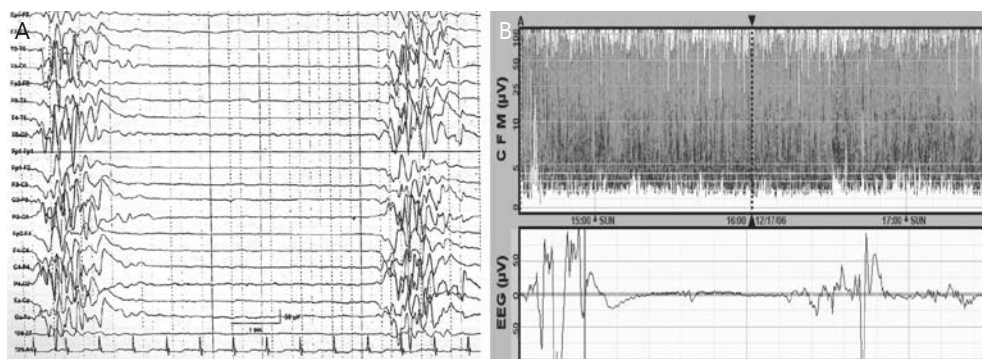


FIGURA 1. A) Trazado de salva-supresión (SS) en electroencefalograma (EEG) convencional. B) Trazado de salva-supresión (SS) en electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) en una paciente con epilepsia mioclónica precoz (EMP) y afecta de encefalopatía por glicina (hiperglicinemia no cetósica).

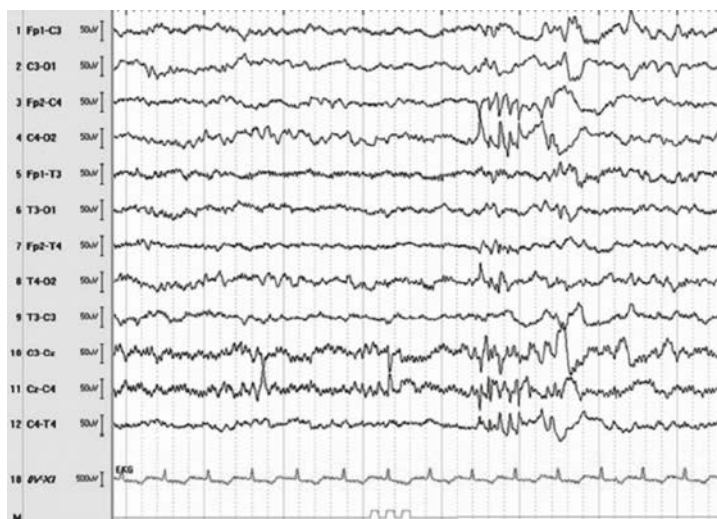


FIGURA 2. Electroencefalograma (EEG) de un recién nacido de 4 días de vida afecto de enfermedad de jarabe de arce (MSUD) que muestra una actividad rítmica comb-like en región central derecha (C4).

dad, ya que se irán perfilando las manifestaciones clínicas y bioquímicas en un futuro próximo. Destacamos entre ellos: el déficit de GM3 sintetasa, el déficit de asparragina sintetasa, hiperprolinemia secundaria a mutaciones en *SLC24A22* y el déficit de adenosina quinasa (se presenta con hipoglicemia secundaria a hiperinsulinismo, hipermetioninemia intermitente, aumento de S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteína en plasma y aumento de adenosina en orina).

1.4. Medidas farmacológicas o de fluidos

En una fase inicial, hay que descartar y corregir alteraciones metabólicas transitorias (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), así instaurar tratamiento antibiótico en el caso de infecciones perinatales.

El tratamiento de las CN es empírico por la escasez de ensayos clínicos que han estudiado la eficacia y seguridad de los fármacos antiepilépticos utilizados en

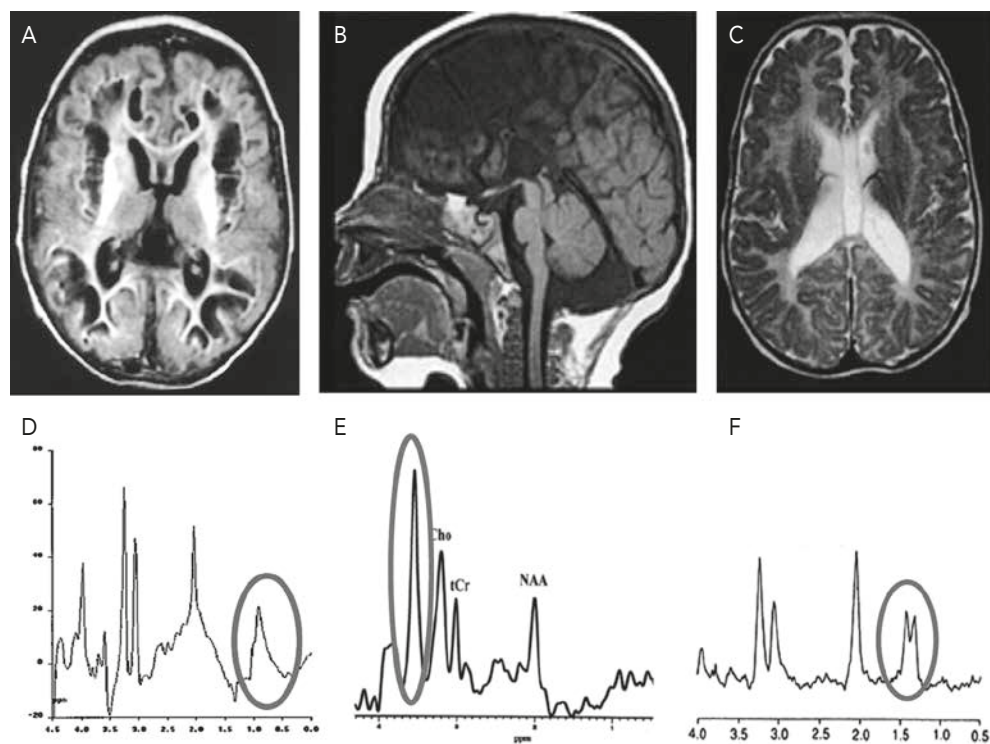


FIGURA 3. Hallazgos en la neuroimagen en errores congénitos del metabolismo (ECM) que debutan con convulsiones neonatales (CN). A) RMc-axial T1. Encefalopatía multiquistica y aumento de señal en ganglios de la base, cápsula interna y centro semioval en recién nacido (RN) de 31 días afecto de déficit de sulfito oxidasa. B) RMc-sagital T1. Agenesia parcial del cuerpo calloso en paciente con hiperglicinemia no cetósica. C) RMc-axial T2. Hiperintensidad de la sustancia blanca (leucoencefalopatía), dilatación ventricular y polimicrogiriátémoro-parietal bilateral en RN con trastorno de biogénesis peroxisomal (sdr. Zellweger). D) RMe. Pico de aminoácidos de cadena ramificada a 0,9-1,0 ppm en enfermedad de jarabe de arce (MSUD). E) RMe. Pico de glicina a 3,55 ppm en hiperglicinemia no cetósica. F) RMe. Doble pico de lactato a 1,3 ppm en paciente con déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH). RMc: resonancia magnética cerebral; RMe: resonancia magnética con espectroscopia.

este período. La primera elección sigue siendo el fenobarbital y, en el caso que las crisis persistan, se recomienda biterapia añadiendo levetiracetam, midazolam o fenitoina (véase pauta en la Fig. 4).

En el caso de CN refractarios a pesar de una correcta pauta de tratamiento anti-epiléptico, habiendo descartado causas frecuentes y tratables de CN mediante los estudios complementarios de primera línea

y en las que se sospecha un ECM por datos de la historia clínica, la exploración física (RN hipotónico, dismórfico, letárgico), que además presenta una EMP o trazado de SS en el EEG, se procederá a la realización de estudios complementarios de segunda/tercera línea (bajo sospecha clínica). Inmediatamente tras la recogida de muestras bioquímicas, se realizará ensayo terapéutico con vitaminas (véase pauta en Fig. 4).

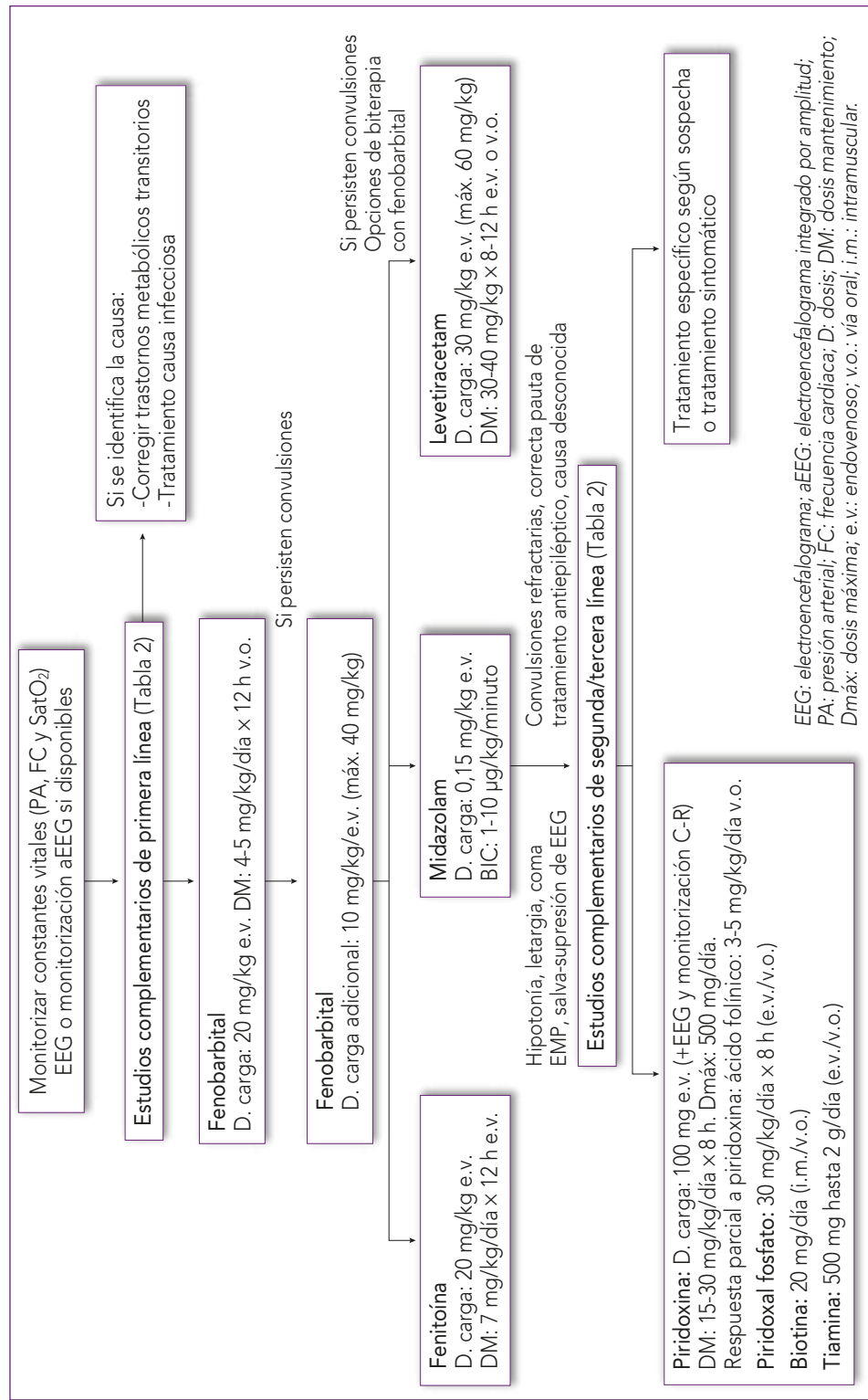


FIGURA 4. Pauta de tratamiento de las convulsiones neonatales.

Es importante tener en cuenta que, ante la sospecha de CN secundarias a ECM, hay que evitar el tratamiento con ácido valproico (VPA) ya que puede empeorar la sintomatología clínica y las convulsiones en algunos de ellos, como las enfermedades mitocondriales, los trastornos del ciclo de la urea (TCU), las acidemias orgánicas (AO) y la encefalopatía por glicina.

En aquellos pacientes en los que existe la sospecha de un ECM por los hallazgos clínicos y bioquímicos, se instaurará un tratamiento específico (en el caso de ECM tratables) o sintomático (en el caso de ECM no tratables).

1.5. Criterios de alta

Una vez instaurado el tratamiento específico (vitaminas, suplementos o tratamiento dietético), las convulsiones suelen controlarse en el caso de convulsiones vitamínosensibles (piridoxín sensibles, piridoxal fosfato sensibles, HCS), los defectos de la síntesis de serina, los TCU, AO y MSUD. El alta domiciliaria en estos casos se programará cuando el paciente se encuentre estable, mantenga correctas constantes vitales y se encuentre libre de crisis, en la medida de lo posible.

Además, previa alta, se educará a la familia para la adecuada administración del tratamiento en el domicilio y se les informará de los síntomas y signos de alarma que deben reconocer y por los que deben acudir a un Centro de Referencia de forma urgente.

En el caso de los pacientes afectados de ECM, no tratables y cuyo pronóstico sea desfavorable, el alta domiciliaria se programará en los mismos supuestos que en el caso de los tratables pero además se ofrecerá a la familia el apoyo de un equipo de soporte paliativo pediátrico en

domicilio que valorará al paciente previa alta domiciliaria y realizará seguimiento clínico y de las posibles complicaciones del paciente en su domicilio. Además, ofrecerá apoyo emocional a los padres y mantendrá contacto constante con el equipo multidisciplinar (Unidad de Enfermedades Neurometabólicas) de referencia del paciente.

1.6. Recomendaciones al alta

Las medidas domiciliarias dependerán del tipo de ECM. Desde el punto de vista sintomático, en el domicilio las familias deben conocer los síntomas compatibles con una posible descompensación metabólica y acudir de forma preferente al Servicio de Urgencias donde poder estabilizar al paciente.

Además, en el caso de ECM que cursan con convulsiones, la familia ha de reconocer aquellos episodios paroxísticos sugestivos de convulsiones y en domicilio realizar una primera actuación, como colocar al paciente en posición lateral para así mantener permeable la vía aérea y posteriormente administrar diazepam rectal si la crisis presenta una duración de más de 3-5 minutos. La dosis del diazepam rectal la indicará el neuropediatra de referencia según el peso del paciente. Posteriormente si la crisis cede, se vigilará cuidadosamente cómo va recuperando el nivel de alerta. En caso de persistir la crisis, habrá que avisar o acudir al Servicio de Urgencias para instaurar tratamiento anticonvulsivo endovenoso.

1.7. Valoración de la evolución

La mayoría de los pacientes afectados de ECM que debutan en el período neonatal con convulsiones, presentan una elevada incidencia de fallecimiento precoz y los que sobreviven, presentan con frecuen-

cia graves secuelas neurológicas motoras, discapacidad intelectual y encefalopatía epiléptica.

La frecuencia de controles evolutivos de estos pacientes dependerá de la situación clínica del paciente y siguiendo los protocolos de seguimiento evolutivo específicos de la enfermedad metabólica que se haya diagnosticado al paciente. Se realizarán en Unidades especializadas en trastornos metabólicos. Este seguimiento evolutivo debe ser multidisciplinar (neurólogo, nutricionista, psicólogo, pediatra, oftalmólogo, genetista) con el fin de valorar al paciente de forma global.

En cada visita de control valoraremos:

- El desarrollo psicomotor, crecimiento del perímetro cefálico, exploración física por aparatos completa.
- Tolerancia del tratamiento y modificaciones de dosis si el paciente lo precisa.
- Presencia de crisis epilépticas.
- Control nutricional, valoración de trastornos de deglución, hábitos del sueño.

BIBLIOGRAFÍA

- Applegarth DA, Toone JR. Glycine encephalopathy (non ketotic hyperglycinaemia): Review and update. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27: 417-22.
- Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord.* 2015; 31 [epub ahead of print].
- Ficiocioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol.* 2011; 45(5): 283-91.
- Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Lai M. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology.* 2014; 82(18): 1587-96.
- Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C, Bergheim C, Meierhofer D, Radmayr D. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet.* 2011; 89: 792-7.
- Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain.* 2014; 137(5): 1350-60.
- Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(8): 1077-86.
- Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, Fiermonte G, Encha-Razavi F, Palmieri L. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 334-9.
- Patay Z, Robertson NJ, Cox IJ. Metabolic disorders in the neonate. En: Rutherford MA (ed.). *MRI of the Neonatal Brain.* Capítulo 17. Disponible en: <http://www.mri-neonatalbrain.com>
- Pearl PL, Gospe SM Jr. Pyridoxine or pyridoxal-5'-phosphate for neonatal epilepsy: the distinction just got murkier. *Neurology.* 2014; 82(16): 1392-4.
- Plecko B, Paul K, Mills P, Clayton P, Paschke E, Maier O, et al. Pyridoxine responsiveness in nove lmutations of the PNPO gene. *Neurology.* 2014; 82: 1-9.
- Plecko B, Paul K, Mills P, Clayton P, Paschke E, Maier O. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology.* 2014; 82(16): 1425-33.
- Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(1): 23-36.
- Reid ES, GOS gene C, Anderson G. SL-C25A22 mutations as a cause of hyper-

- prolinaemia, epilepsy and developmental delay in children. Oral communication at the SSIEM Lyon, 2015. (Abstract). *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38 (Suppl 1): S35-S378.
- Ruzzo EK, Capo-Chichi J-M, Ben-Zeev B. Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy. *Neuron.* 2013; 80: 429-41.
 - Saudubray JM, Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* 5th ed. Springer, 2012.
 - Stauffer C, Lindner M, Dionisi-Vici C. Adenosine kinase deficiency: expanding the clinical spectrum and evaluating therapeutic options. Oral communication at the SSIEM Lyon, 2015. (Abstract). *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38 (Suppl 1): S35-S378.
 - Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18(4): 185-91.
 - Volpe JJ. Neonatal seizures. En: Volpe JJ (ed.). *Neurology of the Newborn.* 5th ed. WB Saunders; 2008. p. 203-4.



MEDICINA PEDIÁTRICA

9.

Glucogenosis tipo Ia (déficit de glucosa-6-fosfatasa), tipo Ib (déficit de glucosa-6-fosfato translocasa)

R. Núñez Ramos, J.M. Moreno Villares

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- El glucógeno es un polímero formado por cadenas de glucosa muy ramificadas, cuya misión es liberar glucosa cuando el organismo la requiera. La glucosa es un azúcar que se obtiene de los alimentos, necesaria para que la mayoría de células del organismo obtengan energía para su funcionamiento.
- El glucógeno almacenado en el hígado se transforma en glucosa mediante la glucogenolisis, y la glucosa se libera a la sangre para mantener la glucemia (concentración de glucosa libre en la sangre), siendo utilizada por todos los tejidos que no son capaces de generar glucosa para sus necesidades energéticas.
- Las glucogenosis son un grupo de enfermedades hereditarias que tienen en común una alteración en el depósito de glucógeno en los tejidos afectados, debido a una deficiencia genética en la actividad de los enzimas que lo degradan o lo sintetizan. Los dos tejidos más afectados son aquellos con mayor

metabolismo de glucógeno: el hígado y el músculo.

- La glucogenosis tipo I está producida por una alteración en alguno de los componentes del sistema enzimático de la glucosa-6-fosfatasa que degrada el glucógeno, produciéndose la acumulación de glucógeno en el hígado.
- La forma más frecuente de presentación es la hipoglucemia en el lactante.
- El diagnóstico se confirma mediante estudio genético realizado en sangre o, raras veces, midiendo la actividad enzimática en una biopsia hepática.
- Se hereda con carácter autosómico recesivo, lo que significa que el riesgo de tener otro hijo afecto es del 25%.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

El riesgo principal de esta enfermedad es la hipoglucemia, que puede aparecer ante ayunos superiores a 2 horas, aunque la tolerancia al ayuno depende de cada paciente y de la edad. Este riesgo aumenta ante cualquier proceso intercurrente, por ejemplo una infección o una intervención quirúrgica.

Los principales síntomas de la hipoglucemia dependen de la edad y la gravedad de la misma y pueden incluir:

- Sudoración fría y palidez de forma súbita o progresiva.
- Visión doble o borrosa.
- Latidos cardiacos rápidos o fuertes.
- Nerviosismo.
- Irritabilidad o agresividad.
- Cefalea.
- Temblores.
- Hormigueo de la piel.
- Pérdida de fuerza o debilidad.
- Sueño intranquilo.
- Pensamiento confuso.

Si la hipoglucemia es grave, puede ocasionar:

- Pérdida de conciencia.
- Convulsiones.
- Coma.

Por el contrario, en ocasiones los síntomas indicativos son sutiles, debiendo sospecharse ante cambios en el comportamiento o debilidad.

1.3. Medidas domiciliarias

El tratamiento de base de la glucogenosis tipo I va dirigido a mantener niveles de glucemia normales, ya sea con ingesta oral frecuente o con una infusión continua a través de una sonda nasogástrica o de una gastrostomía. La mayoría de pacientes con una glucogenosis tipo I dispone de un glucómetro, dispositivo que sirve para determinar la glucemia capilar, similar al que tienen los pacientes diabéticos.

Es recomendable realizar controles de glucemia a lo largo del día, especialmente en caso de ingesta insuficiente, infecciones, vómitos, diarrea, fiebre o vacunaciones, situaciones en las que puede ser necesario disminuir el intervalo entre las tomas. Los niveles normales de glucemia en ayunas están entre 70 y 100 mg/dl.

En caso de hipoglucemia asintomática (valores inferiores a 70-80 mg/dl), se recomienda adelantar la toma y repetir el

control. Si están presentes los factores que precipitan las descompensaciones, se aconseja administrar polímeros de glucosa o maltodextrina. La maltodextrina es una cadena corta de unidades de glucosa (entre 3 y 10 moléculas) fácilmente absorbible. En general, se presenta en polvo, de dilución sencilla en agua u otros líquidos.

Recomendamos la maltodextrina por su buena tolerancia, siguiendo la pauta descrita en la Tabla 1. Por ejemplo, *para un lactante de 8 meses con 8 kg de peso, habría que preparar 6 ml x 8 kg x 24 horas = 1.152 ml de agua y 115 gramos de maltodextrina para administrar en 24 horas.*

El volumen total diario se puede dividir por 12 y dar esa cantidad cada 2 horas o, en caso de no tolerar o disponer de una sonda de alimentación, administrarlo en infusión continua. En el caso de no disponer de DTM, se puede suministrar una dosis de 15 g de carbohidratos simples (p. ej., 100 g de zumo de fruta, 3 cucharadas de azúcar de mesa o 15 g de glucosa en forma de pastillas o ampollas).

Algunos pacientes disponen de aparatos portátiles (Lactate-Pro®) para la medición de lactato en sangre capilar. Los aumentos o disminuciones de los niveles de lactato pueden anteceder a los valores de glucemia y pueden ser de interés en las situaciones con riesgo aumentado de hipoglucemia. En caso de aumento de los niveles de lactato, se recomienda adelantar la toma o aumentar los aportes de almidón de maíz o de maltodextrina.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si el niño no tolera la maltodextrina, presenta hipoglucemias, diarrea profusa, fiebre alta o los padres notan que está más adormilado, acudirá al hospital.

TABLA 1. Dosis de maltodextrina y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración de maltodextrina % (g/100 ml)	Cantidad	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	6 ml/kg/h	150-200 ml/kg*
1-2	15	4 ml/kg/h	95 ml/kg
2-6	20	2,5 ml/kg/h	1.200-1.500 ml**
6-10	20	2,5 ml/kg/h	1.500-2.000 ml**
>10	25	1,5 ml/kg/h (máx 100 ml/h)	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- Las glucogenosis tipo I (o enfermedad de von Gierke) son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias autosómicas recesivas producidas por un defecto genético de alguno de los componentes del sistema enzimático de la glucosa-6-fosfatasa. Se diferencian 2 subtipos: la glucogenosis tipo Ia, por deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa, y la glucogenosis tipo Ib, resultado de la deficiencia del transportador de glucosa-6-fosfato (G-6-P) (Fig. 1).
- En los pacientes con glucogenosis tipo Ia, el déficit de glucosa-6-fosfatasa bloquea la etapa final de la glucogenólisis y de la neoglucogénesis, interrumpiendo el reciclaje de la glucosa. Dado que la producción de glucosa endógena está comprometida, se produce hipoglucemia tras un ayuno corto. Por otra parte, la G-6-P se acumula y, siguiendo la ruta

glucolítica, se produce aumento del lactato y, por tanto, acidosis. Las manifestaciones bioquímicas más frecuentes incluyen hipoglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlactacidemia e hiperuricemia. Los síntomas de la glucogenosis pueden estar presentes al nacimiento o aparecer a lo largo del período neonatal, siendo la hipoglucemia grave sin cetosis, la hepatomegalia sin esplenomegalia y posteriormente el retraso del crecimiento, los más frecuentes. El desarrollo psicomotor suele ser normal, aunque la hipoglucemia puede provocar crisis convulsivas que comprometan la vida del niño o su situación neurológica. A medida que el niño crece, se desarrolla una cierta tolerancia al ayuno.

- Los pacientes con glucogenosis tipo Ib tienen un comportamiento clínico prácticamente indistinguible de los anteriores, pero con niveles normales de actividad enzimática *in vitro* de glucosa-6-fosfatasa. En este caso, el defecto se localiza en el transportador

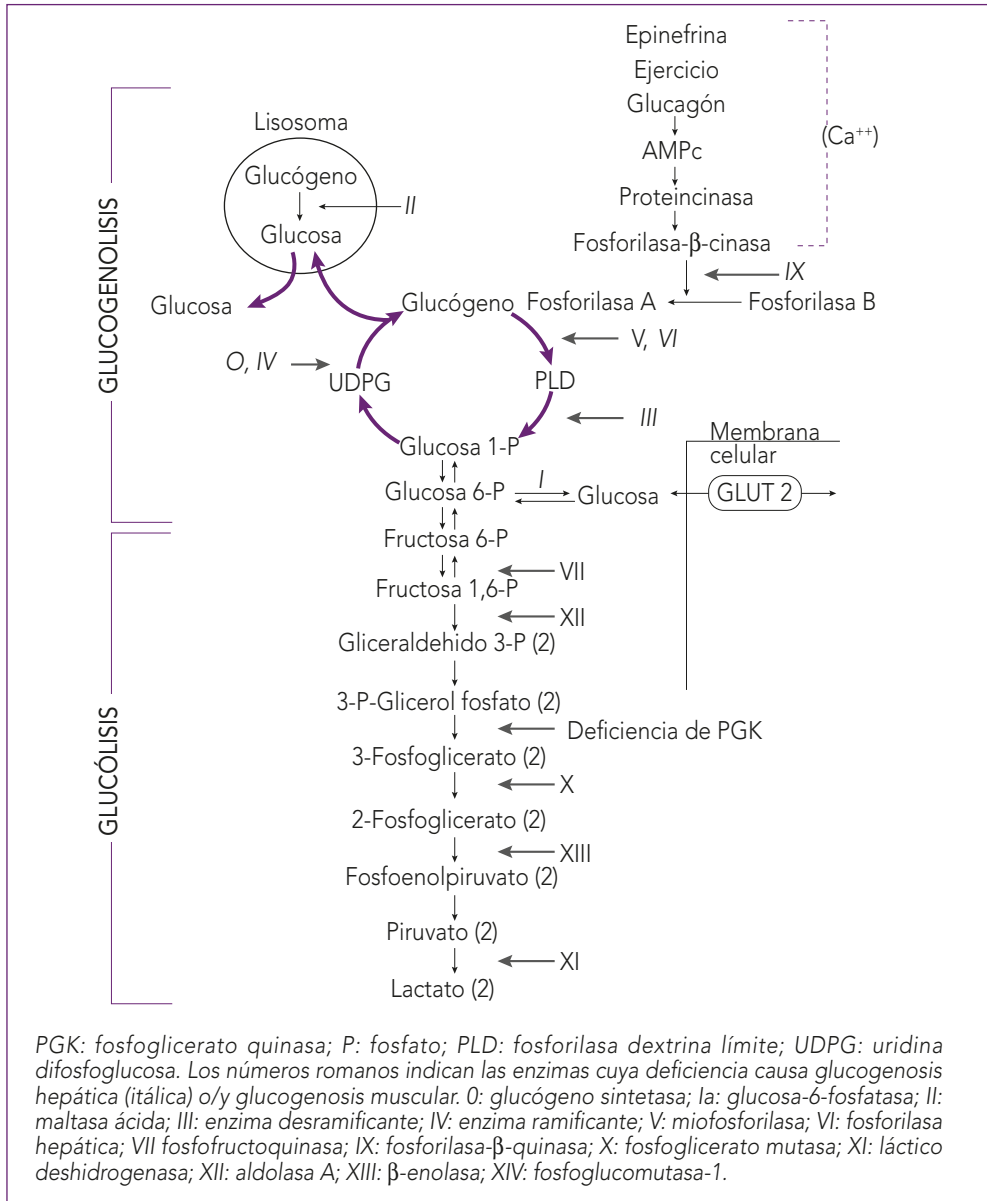


FIGURA 1. Esquema del metabolismo del glucógeno y de la glucólisis.

de la G-6-P. Estos pacientes presentan también neutropenia y alteración en la función de los neutrófilos, estando expuestos a infecciones bacterianas recurrentes y ulceraciones en la mucosa oral e intestinal (forma Crohn-like).

- El objetivo del tratamiento nutricional es prevenir la hipoglucemia. Para ello, se recomienda la realización de comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono durante el día junto a una infusión nocturna de glucosa a través

de una sonda nasogástrica o de gastrostomía. A partir del año de edad se pueden suplementar las tomas con almidón crudo de maíz (1-2 g/kg/ toma) para espaciar el intervalo entre las mismas e incluso poder prescindir de la infusión continua nocturna. Se recomienda realizar una dieta normocalórica, normoproteica y baja en lactosa, sacarosa, fructosa y sorbitol, azúcares que no contribuyen, en estos pacientes, a la producción de glucosa sino de lactato, por el bloqueo de la ruta neoglucogénica propio de este trastorno.

2.2. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso en el hospital o al menos en Observación en Urgencias. Probablemente muchos de ellos ya habrán iniciado tratamiento domiciliario, lo que debe constar en la anamnesis.

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

Si hay alguna duda, el niño deberá ingresar al menos durante unas horas en observación.

Actitud a seguir

El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en una planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General) según su estado general.

Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya escala de coma de Glasgow (aunque no esté en coma, y que servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico).

Analítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Glucemia capilar y venosa.
- Determinación de ácido láctico.
- Gasometría.
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.
- Transaminasas.
- GGT.
- CPK.
- Coagulación.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda en caso de infección.
- Sistemático de orina.

2.3. Medidas farmacológicas o de fluidos

El manejo debe estar basado en la situación clínica del paciente; si conserva aceptable o buen estado general puede ser tratado de forma oral, en caso contrario se requerirá un acceso intravenoso. Hay que recordar que, en la mayoría de ocasiones, los padres ya han puesto en marcha el protocolo de urgencias en el domicilio, que incluye el empleo de la vía oral.

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en la situación clínica. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de gravedad del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, canalizar una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño tiene buen estado general, está consciente y no está vomitando, se administrará preferentemente DTM de forma regular o en bolos (Tabla 2). Si

TABLA 2. Dosis recomendadas de polímeros de glucosa para el tratamiento vía oral

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

tiene náuseas, ofrecerlo en fracciones más pequeñas o de forma continua por sonda. Puede ser interesante administrar una dosis de ondansetrón si existen vómitos, antes de proceder a la tolerancia oral (0,1 a 0,15 mg/kg; máximo 8 mg). Si tiene diarrea y vómitos, a esta solución de polímeros de glucosa se añadirán los electrolitos estándar de una solución de rehidratación oral.

Vía intravenosa

En la mayoría de ocasiones, es preferible canalizar una vía venosa periférica en el momento de llegar a Urgencias, aunque vayamos a intentar tolerancia oral. Las principales indicaciones de tratamiento intravenoso son:

- Vómitos.
- Letargia.
- Regular estado general.

En ocasiones, puede ser muy difícil la canalización de una vía periférica por lo que no debe descartarse la administración oral o por sonda de soluciones glucosadas al 10 o al 20% mientras se obtiene una vía.

Fluidos

- a) Bolo de glucosa 200 mg/kg (2 ml/kg de suero glucosado al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) en unos minutos. Este bolo puede repetirse en cualquier momento si el paciente presenta convulsiones o coma. Las soluciones más concentradas de glucosa (30 o 50% deben evitarse por vía periférica, pues ocasionan flebitis con gran facilidad). Para el ejemplo anterior, 16 ml de glucosa al 10% en bolo.
- b) Solución salina normal 10 ml/kg (20 ml/kg si *shock* o circulación periférica deficiente) en bolo inmediatamente después de la glucosa. Para el ejemplo anterior, 80 ml de suero salino fisiológico en 15-20 minutos. Puede obviarse si no existe *shock* o hipoperfusión.
- c) Continuar con glucosa al 10% a 5 ml/kg/h hasta preparar la solución intravenosa siguiente. Para el ejemplo, 40 ml/h de suero glucosado al 10%. Sin iones hasta tener resultado de gasometría e iones en sangre.

d) Solución intravenosa.
Cantidad: déficit (si hay deshidratación) + mantenimiento.

- Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.
- Mantenimiento (calcular dosis para 24 horas):
 - 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
 - 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
 - 20 ml/kg a partir de entonces.

Se aconseja la siguiente composición del suero: 500 ml de suero glucosado al 10% + 15 ml de ClNa 1M + 10 ml de ClK 1M. Administrado a un ritmo de 3,6-6 ml/kg/h proporciona unos aportes de glucosa entre 6-10 mg/kg/min, respectivamente.

Para el ejemplo anterior, infundir a 48 ml/h de una perfusión de glucosa al 10% + 15 ml de ClNa 1M + 10 ml de ClK (10 mg/kg/minuto de glucosa).

No se recomienda la administración de bicarbonato sódico de forma rutinaria, reservándose para los casos en los que, tras la administración de fluidoterapia y glucosa, el paciente presente $\text{pH} < 7,1$ o un exceso de bases (EB) inferior a -15 mmol/L. En estos supuestos deberá administrarse la mitad del déficit, calculado según la fórmula $[0,15 \times \text{Peso} \times \text{EB} \text{ (mmol/L)}]$ mmol de bicarbonato sódico diluido en suero glucosado al 5%. La acidosis habitualmente se corrige rápidamente, por lo que no suele ser necesario completar la reposición del déficit. En caso de que persista, se deben buscar y tratar otras causas de acidosis metabólica, como la sepsis.

En cualquier caso, simultáneamente deben tratarse los factores precipitantes.

Si la situación clínica no mejora –hipoglucemia, estado de shock– trasladar a Unidad de Cuidados Intensivos Pediá-

tricos (UCIP) para iniciar tratamientos más agresivos.

2.4. Valoración de la evolución

El paciente debe ser reevaluado a las 4-6 horas del inicio del tratamiento. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow.

Analítica a controlar: glucosa, lactato, urea y electrolitos.

2.5. Reintroducción de tolerancia oral

La alimentación oral debe reintroducirse lo antes posible. Si, a las 6 horas el paciente no presenta vómitos y está consciente, se debe iniciar tolerancia con polímeros de glucosa, inicialmente al 10%, aumentando tanto el volumen como la concentración en función de la evolución.

De hecho se recomienda, como medida de seguridad, añadir por vía oral, por gastrostomía o por sonda nasogástrica de manera continua un 10% de volumen como polímero de glucosa según las cantidades indicadas en el régimen de urgencia previamente comentado, sin reducir el ritmo de perfusión calculado. Esto ayudaría a reducir el riesgo de hipoglucemia si hay una extravasación de la glucosa intravenosa.

Progresivamente, se intentará restablecer la pauta de nutrición habitual, recordando que debe ser baja en lactosa, sacarosa, fructosa y sorbitol, y que los niños mayores de un año pueden ser suplementados con Maizena®.

2.6. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

3. RÉGIMEN DE URGENCIA EN GLUCOGENOSIS TIPO I: INFORMACIÓN PARA PADRES

- El régimen de urgencia es un punto clave en el manejo de muchos errores innatos del metabolismo, ya que contribuye a prevenir las descompensaciones.
- Se conocen varios precipitantes que desencadenan una situación de "estrés metabólico". Entre ellos destacan la infección, el ayuno, las transgresiones dietéticas, el ejercicio, los vómitos y la diarrea.
- Los signos y síntomas iniciales de descompensación pueden ser sutiles. Tener siempre en cuenta la exacerbación de problemas neurológicos preexistentes, la disminución del apetito o la sensación de los padres de que "el niño no está bien".
- El régimen de urgencia clásico cuenta con 3 estadios, aunque algunas familias pueden desarrollar su propio abordaje:
 - Estadio 1: si el niño no está bien o tiene riesgo de descompensación (p. ej., tras vacunación), ofrecer de forma regular solución de polímeros de glucosa [Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica)].
 - Estadio 2: ofrecer la solución de forma regular por el día y por la noche. El volumen y la concentración dependerán de la edad y el peso del niño. Si utiliza alimentación continua, el régimen de urgencia deberá administrarse de forma continua por sonda nasogástrica o de gastrostomía. Este tratamiento deberá mantenerse hasta que el niño mejore.

- Estadio 3: si el niño no mejora, no tolera o rechaza el régimen de urgencia o la familia está preocupada, deberán contactar con el hospital.
- Debe señalarse que la intervención precoz es muy importante y puede prevenir complicaciones.

4. GUÍA RÁPIDA DE PREGUNTAS FRECUENTES PARA LA FAMILIA Y PROFESIONALES

- ¿Cuál es el riesgo más importante de un paciente con glucogenosis tipo I? *El principal riesgo de esta enfermedad es la hipoglucemia. Estos pacientes deben mantener niveles de glucemia por encima de 70 mg/dl. Ante un valor inferior a 60 mg/dl, se debe iniciar el tratamiento.*
- ¿Cuándo debe sospecharse la hipoglucemia? *Ante la aparición de sudoración fría y palidez, alteración de la visión, taquicardia, nerviosismo, cefalea o temblores. Cuando es grave, puede ocasionar pérdida de consciencia, convulsiones o, incluso, coma.*
- ¿Cuáles son los factores desencadenantes más frecuentes? *La fiebre, las inmunizaciones, el ayuno o ingesta insuficiente, los vómitos, la diarrea o los procedimientos quirúrgicos.*
- ¿Dónde debe iniciarse el tratamiento? *El tratamiento debe iniciarse en el domicilio, ofreciendo soluciones de polímeros de glucosa de forma frecuente por boca o en infusión continua a través de una sonda nasogástrica o gastrostomía.*
- ¿Debemos acudir siempre al hospital? *Acudirán siempre que el niño empeore o no responda adecuadamente al régimen de urgencia.*

- ¿Cómo continuar el tratamiento en el hospital?

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital ya habrán iniciado el tratamiento en el domicilio. Debe realizarse una anamnesis y exploración completas y, en función de la tolerancia y el estado general del niño, elegir la vía indicada para administración de glucosa.

- ¿Cuál es la vía adecuada para la administración del tratamiento?

Si el niño conserva aceptable o buen estado general, puede ser tratado por vía enteral. En caso contrario (vómitos, letargia, regular estado general) o en caso de duda, será necesario canalizar una vía venosa.

- ¿Cuál es la pauta de sueroterapia indicada en este contexto?

Bolo inicial de suero glucosado al 10% a 2 ml/kg para corregir la hipoglucemia. Inmediatamente después, expansión con suero salino normal y, posteriormente, mantenimiento y corrección del déficit si lo hay, con suero glucosado al 10% e iones.

- ¿Qué pruebas complementarias se deben realizar?

Glucemia capilar y venosa, gasometría con ácido láctico, urea, electrolitos, hemograma, función hepática, coagulación, sistemático de orina y hemocultivo.

- El paciente con glucogenosis tipo I descompensado, ¿debe ingresar en el hospital?

Habitualmente requieren ingreso, al menos, durante unas horas en observación. Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño.

- ¿Cuándo se debe introducir la alimentación oral?

Lo antes posible. Si, tras varias horas, el paciente no presenta vómitos y está

consciente, se debe probar tolerancia con polímeros de glucosa, aumentando progresivamente su concentración y volumen en función de la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Española de Glucogenosis. Disponible en: <http://www.glucogenosis.org/tipo-i/> [Acceso: julio de 2016].
- Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inher Metab Dis.* 2015; 38: 511-9.
- Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014; 16(11): e1.
- Martín E, Quijada P, García-Silva MT. Protocolo de Glucogenosis. Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- Moreno JM, Oliveros L. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y trastornos relacionados. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 397-418.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG). Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-GSD1-v2_336504_18032015.pdf
- Saunders AC, Feldman HA, Correia CE, Weinstein DA. Clinical evaluation of a portable lactate meter in type I glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis.* 2005; 28: 695-701.
- Wolfsdorf JI, Keller RJ, Landy H, Grigler JF Jr. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr.* 1990; 117: 384-91.

10. Glucogenosis tipo III

I. Vitoria Miñana, D. Rausell Félix, F. Sánchez-Valverde Visus

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- Las glucogenosis son un grupo de enfermedades hereditarias que afectan al metabolismo del glucógeno (molécula compleja de almacenamiento de glucosa).
- La glucogenosis tipo III (GSD III) es una enfermedad en la que hay una capacidad limitada para obtener glucosa a partir del glucógeno.
- La glucosa, una forma simple de azúcar, es la principal fuente de energía del organismo. Cuando una persona come, hay mucha glucosa disponible una gran parte de la cual se almacena en el hígado y el músculo. Cuando el cuerpo necesita más energía, ciertos enzimas convierten el glucógeno en glucosa y la liberan a la sangre para su utilización. El defecto en la glucogenosis tipo III impide la rotura completa del glucógeno y produce un acúmulo de glucógeno anormal en el hígado (Fig. 1).

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

El principal signo de una descompensación es la hipoglucemia. Ante la dificul-

tad para movilizar glucosa a partir de glucógeno hepático, los pacientes con GSD III pueden tener hipoglucemia durante un ayuno, cuya duración varía mucho de unos pacientes a otros. También durante cualquier enfermedad intercurrente, los pacientes tienen una mayor tendencia a tener hipoglucemia.

Los principales síntomas que puede dar una hipoglucemia dependen de la edad y el grado de severidad de la misma y pueden incluir:

- Sudoración fría y palidez de forma súbita o progresiva.
- Visión doble o borrosa.
- Latidos cardiacos rápidos o fuertes.
- Sentirse irritable o actuar agresivamente.
- Sentirse nervioso.
- Dolor de cabeza.
- Estremecimiento o temblores.
- Hormigueo de la piel.
- Cansancio o debilidad.
- Sueño intranquilo.
- Pensamiento confuso.

Si la hipoglucemia es grave, puede dar:

- Pérdida de conciencia.
- Convulsión.
- Coma.

Es importante tener en cuenta que los primeros síntomas que se presentan en una hipoglucemia son cambios sutiles

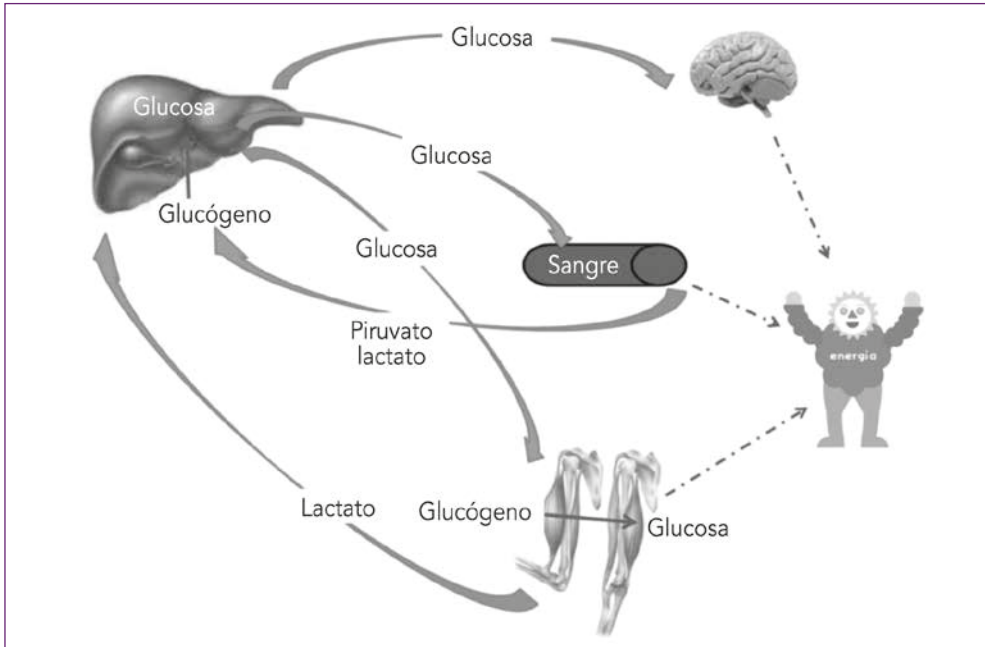


FIGURA 1. Relación entre glucógeno y glucosa. (Fuente: Guía Metabólica).

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

como cambios en el comportamiento o mayor debilidad.

1.3. Medidas domiciliarias

El tratamiento tiene como objetivo mantener la normoglucemia todo el tiempo,

ya sea con bebidas orales frecuentes, una infusión continua a través de sonda nasogástrica o gastrostomía.

Se administrarán polímeros de glucosa, preparados como se indica en la Tabla 1, a pequeños sorbos.

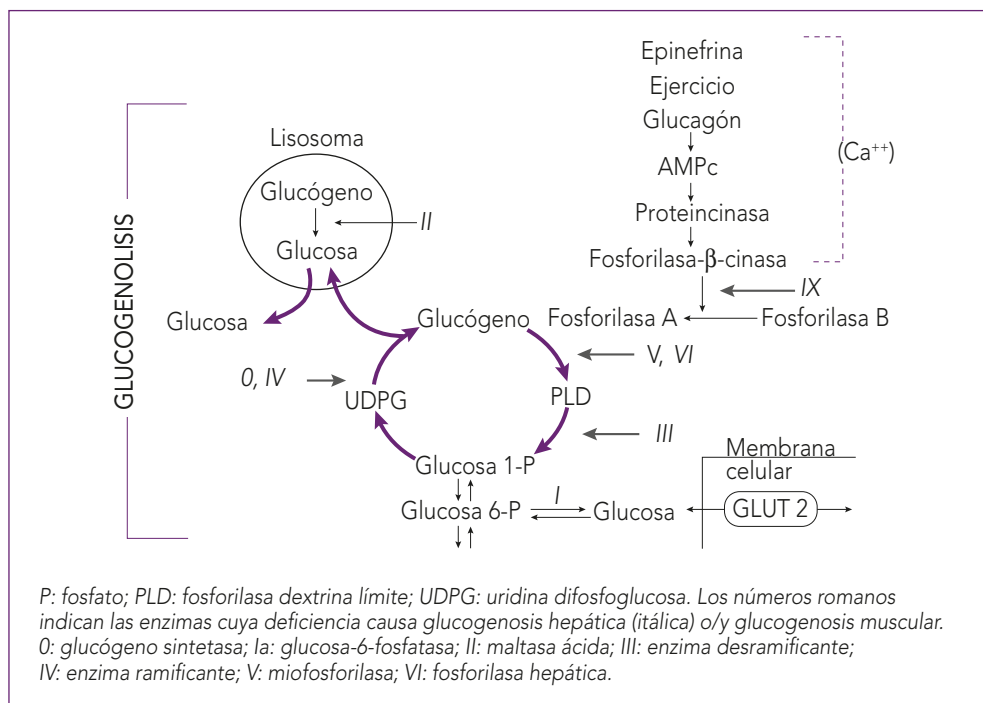


FIGURA 2. Esquema del metabolismo del glucógeno.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si el niño tiene vómitos recurrentes, diarrea profusa, fiebre alta o los padres notan que está más adormilado, acudirá al hospital.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- La glucogenosis tipo III (GSD III) (o enfermedad de Cori o de Forbes) es una enfermedad autosómica recesiva debida al déficit de un enzima de la glucogenólisis llamado amilo 1-6-glucosidasa o enzima desramificante y que es necesaria para transformar el glucó-

geno en glucosa-1-fosfato. Este enzima desramificante es necesario para que otro enzima que actúa de forma coordinada y que se llama fosforilasa, pueda liberar moléculas de glucosa de forma efectiva a partir del glucógeno (Fig. 2). Además, el déficit enzimático produce el almacenamiento de un glucógeno con una estructura anormal conocida como dextrina límite.

- Hay varios subtipos de GSD III según haya mayor afectación hepática, miopática y miocardiopática (85% pacientes) o solo hepática (15% restante).
- En el primer año de vida los pacientes presentan hipoglucemia cetósica y hepatomegalia. Asocian hipetran-saminasemia e hipertrigliceridemia, aunque el aumento de ácido úrico y lactato es más raro.

- A partir de los primeros años suele haber elevación de niveles de creatina quinasa (CK) pero no es hasta la adolescencia cuando hay manifestaciones miopáticas (tolerancia al ejercicio disminuida o dolores musculares).

2.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

El signo clave de una descompensación es la hipoglucemia. Los síntomas de una hipoglucemia pueden ser:

- Neuroglucopénicos: cefalea, trastorno de visión, disartria, ataxia, somnolencia, estupor, convulsión, coma.
- Mioglucopénicos: hipotonía, debilidad, calambre, bradicardia, trastorno del ritmo.
- Adrenérgicos: sudoración, palidez, taquicardia, ansiedad, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

Ante la dificultad de movilizar glucosa a partir de glucógeno hepático, los pacientes pueden tener hipoglucemia durante el período de ayuno, cuya duración varía mucho de unos pacientes a otros. Asimismo, durante cualquier enfermedad intercurrente en la que haya menor ingesta de hidratos de carbono y/o mayor catabolismo, los pacientes tienen una mayor tendencia a tener hipoglucemia.

El tratamiento tiene como objetivo mantener la normoglucemia todo el tiempo, ya sea con bebidas orales frecuentes, una infusión continua a través de sonda nasogástrica o gastrostomía o una infusión intravenosa de glucosa.

2.3. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso o, al menos, en Observación de Urgencias.

Probablemente muchos de ellos ya habrán iniciado tratamiento domiciliario, que debemos preguntar. Siempre hay que escuchar a los padres con atención.

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

Si hay alguna duda, el niño deberá ingresar, aunque sea durante unas horas, en Observación en Urgencias.

Actitud a seguir

El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos o en una planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General) según su estado general.

Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya la escala de coma de Glasgow (aunque no esté en coma, servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico) y la toma de presión arterial.

Analítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Glucemia capilar y venosa.
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.
- Transaminasas.
- GGT.
- CPK.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección.

2.4. Medidas farmacológicas o de fluidos

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de enfermedad del niño.

- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño está relativamente bien, consciente y no está vomitando, se administrará preferentemente maltodextrina. En el caso de no tener maltodextrina, se puede suministrar una dosis de 15 g de carbohidratos simples (p. ej., 100 g de zumo de fruta, 3 cucharadas de azúcar de mesa o 15 g de glucosa en forma de pastillas o ampollas). Se prepara a partir de polímero de glucosa o maltodextrina en polvo. Se administra como bebida frecuente regular o en bolos pequeños según las recomendaciones descritas en la Tabla 1. Si tiene náuseas darlo en fracciones más pequeñas o de forma continua por gastroclisis.

Si tiene diarrea y vómitos, a esta solución de polímeros de glucosa se añadirán los electrolitos estándar de una solución de rehidratación oral.

Vía intravenosa

Las principales indicaciones del tratamiento intravenoso son:

- Vómitos.
- Letargia.
- Regular estado general.

Fluidos

- Glucosa 200 mg/kg (2 ml/kg de suero glucosado al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) en unos minutos.
- Solución salina normal 10 ml/kg (20 ml/kg si shock o circulación periférica deficiente) en bolo inmediatamente después de la glucosa.
- Continuar con glucosa al 10% a 5 ml/kg/h hasta preparar la solución intravenosa siguiente.

d) Solución intravenosa:

Cantidad: déficit + mantenimiento

- Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.

- Mantenimiento:

- 100 ml/kg para la primeros 10 kg.
- 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
- 20 ml/kg a partir de entonces.

Deducir el fluido ya dado del total para las primeras 24 horas.

- Perfusión: suero glucosado al 10% añadiendo iones según déficit y mantenimiento.

2.5. Valoración de la evolución

A las 4-6 horas, o menos, volver a valorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Analítica a controlar: glucosa, urea y electrolitos.

2.6. Reintroducción de tolerancia oral

Si a las 6 horas deja de vomitar y está consciente, se debe iniciar con polímeros de glucosa soluble inicialmente al 10%, aumentando tanto el volumen como la concentración en función de la tolerancia.

De hecho, se recomienda como medida segura añadir por vía oral, por gastrostomía o por sonda nasogástrica de manera continua un 10% de volumen como polímero de glucosa, según las cantidades indicadas en el régimen de urgencia (Tabla 1), sin reducir el ritmo de perfusión calculado. Esto ayudaría a reducir el riesgo de hipoglucemia si hay una extravasación de glucosa intravenosa.

2.7. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están segu-

ros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

3. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Este protocolo solo es un resumen rápido del protocolo de urgencia:

- La complicación mayor de la glucogenosis tipo III es la hipoglucemia.
- La hipoglucemia puede ser desencadenada por una situación de ayunas o por una enfermedad intercurrente.
- Hay que empezar de inmediato este tratamiento si el paciente no se encuentra bien, vomita, está hiporreactivo o adormilado o tiene una hipoglucemia. Ante la duda, se empieza el tratamiento.
- Se le da glucosa inmediatamente bien de forma intravenosa (glucosa 200 mg/kg) (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20% en unos minutos).
- Si no se puede asegurar una vía intravenosa rápidamente, se le dará glucosa por sonda nasogástrica.
- Se continúa con suero glucosado al 10%.

BIBLIOGRAFÍA

- Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. GeneReviews. Glycogen storage disease type III. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/> [Acceso: abril de 2015].
- Asociación Española de Glucogenosis. <http://www.glucogenosis.org/tipo-iii/> [Acceso: julio de 2016].

- Association for Glycogen storage Diseases. <http://www.agsdus.org/type-iii.php> [Acceso: julio de 2016].
- Borrás MV, Hernández I, López JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. *Protoc Diagn Terap.* 2011; 1: 141-9. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_diagnostico_diferencial_de_la_hipoglucemia_en_el_nino.pdf [Acceso: abril de 2015].
- Guía metabólica. Glucogenosis hepáticas. Información para padres. Disponible en: http://www.guiametabolica.org/sites/default/files/glucoenosis_hepaticas_DIP_ES.pdf [Acceso: abril de 2015].
- Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 Suppl 1: S15-21.
- Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010; 12: 446-63.
- Laforet P, Weinstein D, Smit P. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* 5th edition. Springer. Heidelberg; 2012. p. 115-34.
- Moreno JM, Oliveros L. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y trastornos relacionados. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 397-418.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG). Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-GSD3-v3_957342_18032015.pdf [Acceso: abril de 2015].
- The Association of Glycogen storage Diseases UK. Disponible: <https://www.agsd.org.uk/tabid/1135/default.aspx> [Acceso: abril de 2015].

11.

Intolerancia hereditaria a la fructosa (déficit de aldolasa B, déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa)

M. Ruiz Pons

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad congénita que afecta al metabolismo de la fructosa, que es un compuesto contenido en el azúcar común.
- El azúcar común o sacarosa está formado por la unión de dos azúcares simples, la fructosa y la glucosa. Cuando comemos alimentos que contienen sacarosa y/o fructosa, la sacarosa libera la fructosa y glucosa que se absorben a nivel intestinal y proporcionan energía a las células de nuestro organismo gracias a una serie de reacciones enzimáticas.
- En la IHF, la fructosa cuando llega a la célula no se puede metabolizar debido al defecto del enzima llamado aldolasa B, y se acumula fructosa 1-fosfato (fructosa-1-P) dentro de las células. Esta acumulación inhibe la producción de glucosa, causando hipoglucemia y una insuficiente producción de energía con lesiones en el hígado y en el riñón.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una IHF

La aparición de los síntomas va a depender de la ingestión de fructosa y, por ello, se retrasará mientras el niño esté amamantado y no ingiera líquidos que contengan azúcar o fructosa (jugos, infusiones).

Los primeros síntomas aparecen con la introducción de la alimentación complementaria, frutas y verduras naturales, alimentos sólidos con azúcar añadida (preparados comerciales para lactantes), cereales infantiles (algunos contienen azúcar), o con leches infantiles que contengan azúcar o fructosa. Estos serán más severos cuanto más joven sea el niño y cuanto mayor sea la cantidad de fructosa ingerida.

Síntomas agudos que aparecen inmediatamente tras la ingestión de cantidades considerables de fructosa de manera rápida y violenta pueden incluir:

- Náuseas y vómitos.
- Sudoración fría y palidez de forma súbita o progresiva.
- Cansancio o debilidad.
- Somnolencia.
- Irritabilidad.
- Hipoactividad.
- Convulsiones, coma.
- Hipoglucemia.

Síntomas crónicos, cuando la ingestión de fructosa es más pequeña y prolongada en el tiempo, aparecen dificultades en la alimentación, con vómitos ocasionales aunque recurrentes, diarreas, dolor abdominal, distensión abdominal y fallo de medro.

Es importante la presencia de vómitos puesto que su ausencia cuando el paciente toma alimentos que contienen fructosa es muy sospechosa de que no padece una IHF.

Los lactantes mayores y niños tienen una marcada aversión hacia lo dulce y se protegen ellos mismos de una exposición grande de fructosa. Solamente cuando el sujeto ingiere cantidades considerables de fructosa de manera inadvertida, aparecen los síntomas agudos con vómitos, somnolencia y *shock*.

El niño no diagnosticado, por el método de ensayo y error, desarrolla una aversión hacia alimentos y bebidas dulces. Esta autoselección voluntaria no es general ni indiscriminada, sino que está dirigida a determinados alimentos y bebidas. Tras la ingestión de fructosa, el sujeto sufre un intenso dolor epigástrico, distensión abdominal, náuseas, vómitos y, ocasionalmente, diarrea.

1.3. Medidas domiciliarias

El tratamiento tiene como objetivo eliminar, de manera inmediata, de la alimentación del niño todos los alimentos que contengan fructosa, para evitar el daño hepático, neurológico y renal. Para ello es necesario eliminar de la dieta todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol (que, en el cuerpo, se transforma en fructosa) como azúcar, miel, frutas, verduras y productos derivados. La dieta debe ser estricta y mantenerse durante toda la vida, sin relajación pues, incluso, peque-

ñas cantidades de fructosa pueden llegar a ser dañinas y dar lugar a dolor abdominal, vómitos y retaso del crecimiento.

Las fuentes de carbohidratos alternativos en la dieta de estos pacientes son la glucosa, la lactosa de la leche y derivados lácteos, y almidones permitidos. La glucosa se puede utilizar como un edulcorante alternativo al azúcar, y puede constituir también una fuente de energía útil. El poder edulcorante de la glucosa es la mitad del azúcar, por lo que habría que añadir más cantidad en las recetas. Los edulcorantes artificiales, como sacarina, ciclamato y aspartamo, también se pueden utilizar.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Un niño que presenta síntomas agudos tras la primera ingestión de alimentos que contienen fructosa debe acudir al hospital para su estudio.

Un paciente ya diagnosticado de IHF y que tome cantidades considerables de fructosa de manera inadvertida y aparecen los síntomas agudos con vómitos, somnolencia y mal estado general, tiene que acudir también al hospital.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información de la enfermedad

- La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad autosómica recesiva debido a la deficiencia del enzima aldolasa B (fructosa-1,6-bifosfato aldolasa) presente en el hígado, intestino y riñón (Fig. 1). Esta deficiencia provoca una incapacidad de escindir la fructosa 1-P en gliceraldehído (GAH) y

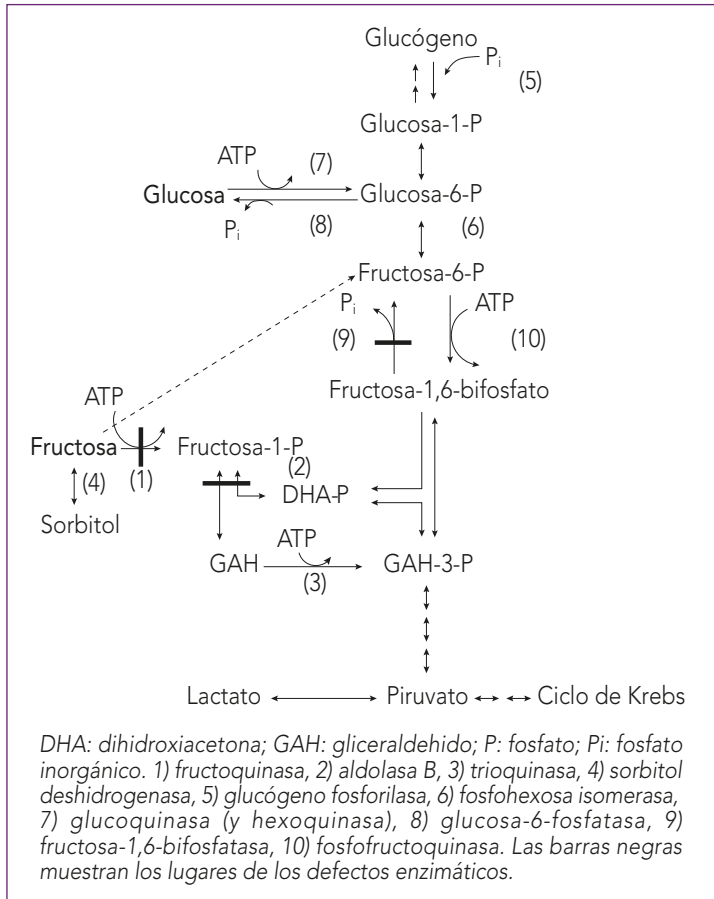


FIGURA 1. Metabolismo de la fructosa en el hígado.

dihidroxiacetona fosfato (DHA-P), originando un acúmulo intracelular de fructosa 1-P junto a una disminución de ATP y fosfato inorgánico (Pi). Este acúmulo da lugar a dos eventos importantes: la inhibición de la producción de glucosa por bloqueo, tanto de la glucogenolisis como de la gluconeogénesis, apareciendo hipoglucemia; y la depleción de ATP, que conduce a un aumento de ácido úrico, liberación de magnesio celular, inhibición de la síntesis proteica y, probablemente, lesiones hepáticas y renales.

- Los lactantes y niños con IHF están asintomáticos mientras toman lactan-

cia materna o son alimentados con fórmulas en las que no hay sacarosa. Con la introducción de la alimentación complementaria (frutas y verduras naturales o alimentos sólidos con azúcar añadido) o fórmulas adaptadas que contengan sacarosa o fructosa, aparecen los primeros síntomas. Estos serán más severos cuanto más joven sea el niño y cuanto mayor sea la cantidad de fructosa ingerida.

2.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una IHF

Existen unos síntomas agudos que aparecen inmediatamente tras la inges-

ción de cantidades considerables de fructosa (4-6 g/kg/día), y unos síntomas crónicos derivados de una exposición más prolongada a cantidades más moderadas de fructosa (\leq 1-2 g/kg/día). En el primer caso, la aparición de los síntomas es rápida y violenta con náuseas, vómitos, sudoración, letargia, coma, *shock*, deshidratación y disfunción hepática severa con tendencia al sangrado, con o sin hipoglucemia. Se han descrito casos de presentación neonatal con trombosis de arteria femoral, como signo de coagulación intravascular diseminada. Puede incluso conducir a la muerte si no se sospecha el diagnóstico y no se trata apropiadamente, y simular un síndrome de Reye. Durante o después de la fase de intoxicación aguda, pueden aparecer síntomas neurológicos severos, como convulsiones y epilepsia, hipertensión intracraneal, tetraplejía, retraso mental y sordera.

Cuando la ingestión de fructosa es más pequeña y prolongada en el tiempo, aparecen dificultades en la alimentación, con vómitos ocasionales aunque recurrentes, hepatomegalia con grados variables de disfunción hepática, edema y/o ascitis, y fallo de medro.

Los lactantes mayores y niños tienen una marcada aversión hacia lo dulce y se protegen ellos mismos de una exposición grande de fructosa.

Es importante investigar siempre la presencia de vómitos cuando el paciente toma alimentos que contienen fructosa; puesto que su ausencia es muy sospechosa de que no padece una IHF.

Solamente cuando el sujeto ingiere cantidades considerables de fructosa de manera inadvertida, aparecen los síntomas agudos con vómitos, somnolencia y *shock*.

El daño hepático da lugar a aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, descenso de factores del complejo de protrombina, con alargamiento del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia.

La disfunción tubular renal proximal tipo Fanconi provoca glucosuria, aminoaciduria, acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipofosfatemia.

Alteración del metabolismo intermedio: hiperlactacidemia, hipermagnesemia, hiperuricemia y uricosuria, hipoglucemia (que no siempre está presente), fructosuria (cuerpos reductores positivos).

2.3. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso, sobre todo el lactante pequeño con síntomas agudos.

El diagnóstico de la IHF puede ser sospechado por una detallada historia dietética junto a un cortejo clínico, pero es necesario conocer y tener presente esta enfermedad puesto que el espectro de síntomas y signos es amplio y no específico, y es fácil que se nos escape. Los lactantes, con frecuencia presentan una clínica de vómitos, que pueden ser etiquetados de reflujo gastroesofágico, estenosis hipertrófica del píloro o un problema tóxico, mientras que los niños mayores son remitidos para estudio por una hepatomegalia.

Actitud a seguir

El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos o en una planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General) según su estado general.

Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya:

- Escala de coma de Glasgow (aunque no esté en coma, servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico).
- Toma de presión arterial.

Analítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis:

Sangre

- Glucemia capilar y venosa.
- Gasometría.
- Urea y electrolitos.
- Ácido úrico, Mg, P.
- Hemograma y pruebas de coagulación.
- Perfil hepático con bilirrubina.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección.

Orina

- Sedimento y anormales.
- Cuerpos reductores (la fructosa puede no encontrarse en orina si han pasado varias horas desde la última ingestión o bien si el niño ha vomitado).

2.4. Medidas farmacológicas o de fluidos

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de enfermedad del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño está relativamente bien, consciente y no está vomitando, se retirarán todas las fuentes de fructosa de la dieta. Esto supone evitar todos los ali-

mentos y medicamentos que contengan fructosa, sacarosa y/o sorbitol, bien de forma natural o tras su procesado.

A veces, la mejoría experimentada en los días posteriores a la retirada constituye el primer paso que apoya la sospecha de la enfermedad. Son necesarios estudios de confirmación del diagnóstico de IHF.

La dieta debe ser estricta y mantenerse durante toda la vida, sin relajación pues, incluso, pequeñas cantidades de fructosa pueden llegar a ser dañinas y dar lugar a dolor abdominal, vómitos y retaso del crecimiento. La fructosa se encuentra en estado natural en la miel (20-40%), frutas, zumos de frutas (20-40%), verduras (1-2%), y otros alimentos vegetales. Los jarabes de maíz ricos en fructosa se utilizan cada vez más por la industria alimentaria como agentes edulcorantes. Muchos productos para diabéticos se endulzan con fructosa o sorbitol. La sacarosa se encuentra en la dieta como azúcar (azúcar blanco, moreno, de caña, de remolacha, glasé), jarabes (incluyendo los que se utilizan en medicinas), caramelos, postres, refrescos, y como ingrediente natural en la fruta (1-12%), zumos de frutas, y en muchas verduras y plantas (1-6%) e, incluso, algunas pastas de dientes contienen sacarosa. El sorbitol constituye otra fuente de fructosa, y se encuentra en la fruta, verdura y, como agente edulcorante, en alimentos dietéticos.

Los carbohidratos alternativos en la dieta de estos pacientes son la glucosa, la lactosa de la leche y derivados lácteos y almidones permitidos. La glucosa se puede utilizar como un edulcorante alternativo al azúcar y puede constituir también una fuente de energía útil. Los polímeros de glucosa (maltodextrina), la sacarina y el ciclamato, pueden utilizarse también como edulcorantes en recetas culinarias.

Vía intravenosa

Las principales indicaciones de tratamiento por vía intravenosa son:

- Vómitos.
- Letargia.
- Regular estado general.

Fluidos

- a) Si existe hipoglucemia, glucosa 200 mg/kg (2 ml/kg de suero glucosado al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) en unos minutos.
- b) Solución salina normal 10 ml/kg (20 ml/kg si *shock* o circulación periférica deficiente) en bolo inmediatamente después de la glucosa. Vigilar coagulación por si precisara plasma.
- c) Continuar con glucosa al 5-10% según glucemias, añadiendo iones según déficit y mantenimiento. Vigilar hipofosforemia e hipopotasemia así como hipermagnesemia.

Cantidad: déficit + mantenimiento

- Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.
- Mantenimiento (regla de Holliday-Segar):
 - 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
 - 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
 - 20 ml/kg a partir de entonces.

Deducir el fluido ya dado del total para las primeras 24 horas.

2.5. Valoración de la evolución

A las 4-6 horas, o menos, volver a valorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Análítica a controlar: glucosa, urea, ácido úrico, electrolitos, P, Mg, gasometría, perfil hepático, hemograma y pruebas de coagulación.

2.6. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro e información nutricional detallada sobre las características de la dieta exenta de fructosa, sacarosa y sorbitol, así como de los suplementos vitamínicos necesarios.

2.7. Recomendaciones al alta

- Hay muchas fuentes ocultas de sacarosa y/o fructosa que tenemos que considerar cuando el lactante inicia la alimentación complementaria como, por ejemplo, la mayoría de los cereales infantiles e, incluso, las fórmulas infantiles de continuación y crecimiento así como fórmulas hidrolizadas de proteínas y fórmulas de soja.
- Existen muy pocos alimentos manufacturados que se pueden incluir en la dieta de estos pacientes ya que el azúcar es un ingrediente importante de muchos productos.
- Tanto la sacarosa como la fructosa y el sorbitol, se usan frecuentemente como excipientes y en el recubrimiento de comprimidos, así como componentes de los jarabes y suspensiones para conseguir formas agradables al paladar de los lactantes y niños. En España, los excipientes de declaración obligatoria incluyen la fructosa, la sacarosa (cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 5 g), y el sorbitol (cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 2 g).
- Es necesario suplementar con un complejo vitamínico que contenga vitamina C, pues todas las fuentes de esta vitamina están excluidas. También es recomendable que incluya ácido

fólico pues parece que aumenta la actividad de los enzimas glicolíticos, incluyendo la fructosa-1,6-bifosfato aldolasa.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación de afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (déficit de Aldolasa B). Disponible en: <https://asociacionihf.wordpress.com/asociacion-intolerancia-a-la-fructosa/> [Acceso: junio de 2015].
- Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. Disorders of carbohydrate metabolism. En: Shaw V (ed.). *Clinical paediatric dietetics*. 4th ed. Wiley Blackwell; 2015. p. 573-82.
- Guía metabólica. Intolerancia hereditaria a la fructosa. Información para padres. Disponible en: http://www.guiametabolica.org/sites/default/files/intol_fructosa_2009_cast.pdf [Acceso: junio de 2015].
- Ruiz M, Gómez L, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Martínez M. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos. *Protoc Diagn Terap*. 2010; 1: 379-84. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/carbohidratos.pdf> [Acceso: junio de 2015].
- Ruiz M. Errores congénitos del metabolismo de la fructosa. En: Sanjurjo P, Baldeu A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4^a ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 431-42.
- Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2014.
- Steinmann B, Santer R. Disorders of fructose metabolism. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. 5th ed. Springer. Heidelberg; 2012. p. 157-74.

12.

Déficit del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1)

I. Vitoria Miñana, M. Tomás Vila

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los niños con déficit del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) tienen alterado el transporte de glucosa al interior del cerebro de modo que los niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajos (hipoglucoorraquia).

El espectro fenotípico del déficit de GLUT1 actualmente se conoce como un espectro continuo que incluye cuadros de distonía, epilepsia mioclónica astática, ataxia intermitente, coreoatetosis y hemiplejía alternante. El fenotipo clásico se caracteriza por convulsiones de aparición precoz, retraso en el desarrollo neurológico, microcefalia y trastornos del movimiento complejos. Las convulsiones comienzan antes de los dos años en aproximadamente el 90%. Las convulsiones pueden ser: tónico-clónica generalizada o focal, mioclónica, ausencia atípica, atónica y otras. La frecuencia, severidad y tipo de convulsiones varían entre los individuos afectados y no están relacionados con la gravedad de la enfermedad. El deterioro cognitivo va desde problemas de aprendizaje hasta

discapacidad intelectual grave. El trastorno del movimiento complejo, caracterizado por ataxia, distonía y corea, puede producirse en cualquier combinación y puede ser continuo, paroxístico o continuo con fluctuaciones en la gravedad influenciados por factores ambientales tales como ayuno, fiebre y la infección intercurrente. Los síntomas a menudo mejoran sustancialmente cuando se inicia una dieta cetogénica.

En este protocolo de urgencia solo se aborda el déficit de GLUT1 clásico, asumiendo que está en tratamiento con dieta cetogénica, como suele ser lo habitual.

El objetivo principal del tratamiento es dotar de una fuente de energía alternativa para el cerebro. Los cuerpos cetónicos atraviesan la barrera hemato-encefálica por medio de otro transportador y proporcionan energía adecuada por lo que muchos niños con déficit de GLUT1 son tratados con una dieta cetogénica. Con este tipo de dieta se pretende tener unos cuerpos cetónicos en sangre por encima de 2,0 mmol/L y en orina superiores a 4-8 mmol/L.

En el régimen de urgencia de la mayoría de errores innatos del metabolismo (EIM), se administra glucosa pero esto

puede suprimir la formación de cuerpos cetónicos con lo que el paciente puede empeorar. El objetivo del régimen de urgencia es mantener la cetosis junto con una buena hidratación mediante fluidos y electrolitos.

1.2. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso o, al menos, en Observación de Urgencias. Probablemente muchos de ellos ya habrán iniciado tratamiento domiciliario, lo que debe constar en la anamnesis.

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

Si hay alguna duda, el niño deberá ingresar aunque sea durante unas horas en Observación en Urgencias.

Actitud a seguir

El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos o en una planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General) según su estado general.

Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya:

- Escala de coma de Glasgow (aunque no esté en coma, servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico).
- Toma de presión arterial.

Si tiene convulsiones se utiliza, preferentemente carbamazepina o fenitoína. Se evitará fenobarbital, valproato hidrato de cloral y diazepam, ya que inhiben GLUT1. Los nuevos anticonvulsivos no han sido evaluados y pueden ser usados en una urgencia.

Análisis de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Gasometría en sangre.
- Glucemia capilar y venosa.
- 3-hidroxibutirato en plasma mediante aparato de determinación rápida (Optium®).
- Aceto-acetato en orina mediante tiras reactivas de orina de varios parámetros (Combur®, Labstix®,...) o específicos de cetona (Ketostix®, Ketodiabur®,...).
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección.

1.3. Medidas farmacológicas o de fluidos

El manejo de este trastorno es distinto de la mayoría de los otros errores innatos del metabolismo. El objetivo es mantener la cetosis y, para ello, se recomienda que el tratamiento oral se continúe el mayor tiempo posible.

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de gravedad y deshidratación del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.

Vía oral

La dieta cetogénica no se debe interrumpir, en la medida de lo posible. Si, por cualquier razón, no es posible continuar la dieta cetogénica, se le darán bebidas utilizando una mezcla de rehidratación estándar siguiendo las instruc-

TABLA 1. Dosis y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Volumen diario total recomendado*
0-1	150-200 ml/kg
1-2	95 ml/kg
2-6	1.200-1.500 ml**
6-10	1.500-2.000 ml**
>10	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

ciones del fabricante en los volúmenes que figuran a continuación (la pequeña cantidad de glucosa en estas mezclas no importa). El régimen de urgencia de rutina (con alto contenido de carbohidratos) no debe ser utilizado salvo que tenga hipoglucemia.

Así pues, si el niño está relativamente bien y no está vomitando, se administrará:

- Preparado: solución de rehidratación oral.
- Administración: bebida frecuente regular o bolos pequeños. Si tiene náuseas, darlo en fracciones más pequeñas o de forma continua por gastroclisis.
- Cantidad a administrar según Tabla 1.

Vía intravenosa

Si el paciente tiene cetosis no se deben usar fluidos intravenosos que contengan glucosa salvo que haya cetoacidosis o hipoglucemia (véase después).

Las principales indicaciones de la vía intravenosa son:

- Vómitos.
- Regular estado general.
- Deshidratación grave.

Fluidos

- a) Solución salina 10 ml/kg (20 ml/kg si shock o circulación periférica deficiente) en bolo.
- b) Continuar con solución salina normal (suero fisiológico) 10 ml/kg/h y calcular el déficit y mantenimiento.
- c) Solución intravenosa

Cantidad: déficit + mantenimiento

- Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible. Se debe corregir en 24 horas.

- Mantenimiento:

- 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
- 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
- 20 ml/kg a partir de entonces.

Deducir el fluido ya dado del total para las primeras 24 horas.

- Perfusión: solución salina normal excepto si hipernatremia ($\text{Na} > 148$ mmol/L) en cuyo caso se sustituye por solución salina al 0,45%.

- Ritmo: líquido calculado administrado en 24 horas.

- Añadir potasio cuando orine, si el potasio es normal en plasma.

Cetoacidosis

Si el pH de la sangre es menor de 7,2 después de la corrección de la circulación periférica, es indicativo de cetosis excesivo. En este caso, se administrará solución salina al 0,45% / glucosa al 2,5%. Si, después de 3-4 horas todavía persiste la cetoacidosis, se cambiará a solución salina al 0,45% / glucosa al 5%.

1.4. Valoración de la evolución

A las 4-6 horas, o menos, volver a valorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Analítica a controlar: gasometría, glucosa, urea, electrolitos, cuerpos cetónicos en sangre y orina.

1.5. Reintroducción de tolerancia oral

Si a las 6 horas deja de vomitar y está consciente, se debe iniciar con solución de rehidratación oral aumentando el volumen en función de la tolerancia.

En cuanto mejore la tolerancia oral y el estado de alerta, se debe iniciar con la dieta cetogénica lo más pronto posible.

1.6. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

BIBLIOGRAFÍA

- British Inherited Metabolic Disease Group: BIMDG. Emergency Guidelines. Glut1 deficiency. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-GLUT-v3_878584_18032015.pdf [Acceso: junio de 2015].
- Santer R, Klepper J. Disorders of glucose transport. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. 5th ed. Springer. Heidelberg; 2012. p. 177-81.
- Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. (eds.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; (1993-2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/> [Acceso: junio de 2015].

13.

Hipoglucemia cetósica idiopática

I. Vives Piñera, D. Gil Ortega

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- La glucosa es la principal fuente de energía del organismo. Es, por ello, fundamental mantener niveles adecuados en sangre en todo momento para el correcto funcionamiento de nuestro cuerpo. Se considera cifras normales de glucosa en sangre (glucemia) por encima de 45 mg/dl. Esta cifra es orientadora ya que podemos encontrar niños con valores entre 50-60 mg/dl que puedan presentar signos clínicos de hipoglucemia.
- La glucosa procede principalmente de la alimentación, de los alimentos ricos en hidratos de carbono, entre ellos destacamos los azúcares que se absorben de forma rápida y aumentan la glucemia en minutos (azúcar, zumos, caramelos). Su efecto es rápido pero poco duradero. La otra fuente son los hidratos de carbono que se absorben más lentamente (cereales, pan, harinas) y que tienen un efecto más duradero, permitiendo mantener las cifras de glucosa estables más tiempo.
- En algunas situaciones en las que no hay suficiente aporte de glucosa en sangre, el cuerpo puede obtener energía de otros nutrientes como son las grasas y las proteínas. Este uso de energía alternativa se produce sobre todo en los períodos de ayuno prolongado y requiere de un correcto funcionamiento de múltiples órganos y sistemas.
- El tiempo que un niño puede mantener su nivel de glucemia normal sin comer depende de la edad y del individuo pero, en líneas generales, los niños pequeños (menores de 1 año) deben comer cada 3-4 horas. Los más mayores cada 4-6 horas con descanso nocturno.
- Los factores que pueden desencadenar una hipoglucemia son el ayuno prolongado, sobre todo si este es debido a una enfermedad intercurrente (como gastroenteritis aguda o síndrome febril), en el que puede asociarse rechazo de la ingesta, vómitos y diarrea.
- Evitar estos ayunos es la base principal del tratamiento ya que, con ello se previene la hipoglucemia. Entre las medidas generales, se destaca ofrecer alimentos ricos en hidratos de carbo-

TABLA 1. Intercambios de 200 kcal para períodos de enfermedades intercurrentes. Se pueden calcular fácilmente las calorías consumidas en un día

Cada intercambio aporta: 200 kcal

1	200 ml leche + 20 g Maizena® + 15 g azúcar
2	200 ml zumo de frutas + 20 g Maizena® + 10 g azúcar
3	200 ml zumo de frutas + 5 g aceite + 20 g Maizena®
4	200 ml zumo de frutas + 5 g mantequilla + 20 g Maizena®
5	200 ml leche + 100 g plátano + 10 g azúcar
6	150 g manzana + 150 g pera + 10 g azúcar
7	125 g manzana + 125 g pera + 20 g miel
8	400 ml de agua + 30 g tapioca + 25 g azúcar
9	50 g aguacate + 150 ml de leche + 20 g miel

no en pequeñas cantidades pero de forma frecuente (zumos y lácteos azucarados a los que se les pueden añadir harinas, cereales) (Tabla 1).

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una situación de riesgo de hipoglucemia

Es muy importante poder reconocer las situaciones que desencadenan una hipoglucemia y actuar precozmente para su prevención (ayuno, fiebre, vómitos).

En caso de que dispongamos de medidor de glucemia/cetonemia capilar en domicilio, porque nuestro hijo ha presentado previamente hipoglucemias, sería recomendable realizar controles ante estas situaciones incluso aunque el niño no tenga síntomas.

Los principales síntomas que debemos vigilar son:

- Somnolencia (sueño excesivo), decaimiento, cansancio.
- Sudoración fría y palidez de forma súbita o progresiva.
- Visión doble o borrosa.
- Latidos cardíacos rápidos o fuertes.

- Nerviosismo, irritabilidad o comportamiento anormal.
- Dolor de cabeza.
- Temblores.
- Hormigueo de la piel.
- Sueño intranquilo.
- Pensamiento confuso, conversación incoherente.

Si la hipoglucemia se mantiene en el tiempo, los síntomas pueden llegar a ser graves, como: pérdida de conciencia, convulsión y coma.

Ante cualquiera de estos síntomas debemos iniciar tratamiento lo antes posible y, en caso de que no responda favorablemente o tengamos dudas, debemos acudir al Servicio de Urgencias más cercano.

1.3. Medidas domiciliarias ¿Cómo prevenir la hipoglucemia?

- Evitando los períodos de ayuno prolongado.
- Comidas frecuentes durante el día, dependiendo de la edad del niño.
- Comida antes de dormir o a las 12 horas de la noche con Maizena® en

TABLA 2. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa ¹ % (g/100 ml) ²	Volumen diario total recomendado	Volúmenes por toma*: volumen diario/entre 12 tomas y cada 2 h
0-1	10	150-200 ml/kg	
1-2	15	95 ml/kg	80-100 ml
2-6	20	1.200-1.500 ml**	100-125 ml
6-10	20	1.500-2.000 ml**	125-165 ml
> 10	25	2.000-2.400 ml**	150-175 ml

¹En el caso de no tener maltodextrina, se puede suministrar una dosis de 15 g de carbohidratos simples (p. ej., 120 g de zumo de fruta, 3 cucharadas de azúcar de mesa o 15 g de glucosa en forma de pastillas o ampollas Glucosmón®. ²Cada cacito de leche infantil en polvo suele contener unos 5 g por lo que se añadirán 2-3-4 o 5 cazos por cada 100 ml según la edad, como se indica en la tabla. *La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

crudo (niños > 1 año) o maltodextrina en niños más pequeños.

- No omitir nunca el desayuno ni la cena.

Cuando el niño padece una enfermedad intercurrente: aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de carbohidratos: fruta, mermeladas, pasta, arroz, pan, Maizena®.

Si vómitos: iniciar bebidas por vía oral con los suplementos especiales de maltodextrina (Tabla 2). Si tiene diarrea y vómitos a esta solución de polímeros de glucosa se añadirán los electrolitos estándar de una solución de rehidratación oral. Si tiene náuseas se puede administrar Ondansetrón (0,1-0,15 mg/kg; máximo 8 mg).

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si el niño tiene vómitos recurrentes, diarrea profusa, fiebre alta, glucemia baja o los padres notan que está más ador-

milado y no se encuentra bien acudirá al hospital.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Regulación de la glucosa

- La glucosa es el monosácarido más abundante en la dieta humana y el combustible más importante. En el individuo sano el mantenimiento de las cifras de glucosa en plasma depende de:
 - Correcto funcionamiento del sistema endocrino para su modulación, movilización, interconversión y utilización.
 - Enzimas normofuncionantes encargadas de la: glucogenolisis, glucogénesis, glucólisis, gluconeo-

- génesis, y otras fuentes energéticas para la oxidación y almacenamiento.
- Una adecuada fuente endógena de grasas, glucógeno y sustratos gluconeogénicos, como aminoácidos, glicerol y lactato.
 - Todo está organizado para mantener un nivel de glucemia estable que garantice un aporte constante de energía al cerebro. Las necesidades de glucosa están en relación inversa con la edad del niño. Estudios realizados con glucosa marcada con radioisótopos miden la tasa de flujo de glucosa, en adultos tras 14 horas de ayuno es de 2-2,3 mg/kg/min y desciende a 1,8 mg/kg/min a las 30 horas. En los niños, esta tasa es tres veces más alta, incluso con ayunos menos prolongados de 4-14 horas es de 6 mg/kg/min y desciende a 4 mg/kg/min a las 30-40 horas. Estas necesidades más elevadas de glucosa se deben al mayor peso relativo del cerebro con respecto a la masa corporal.

Definiciones

- **Hipoglucemia:** en líneas generales, es el valor de glucosa incapaz de cubrir los mínimos requerimientos celulares. Desde el punto de vista práctico y para iniciar estudios diagnósticos pertinentes denominaremos hipoglucemia cifras por debajo de 45 mg/dl (2,6 mmol/L), la presencia de sintomatología y la rápida respuesta terapéutica a la administración de glucosa lo confirmarían.
- **Cetonemia:** la presencia de cetosis, definida como cifras de beta-hidroxibutirato > 2,5 mmol/L durante la hipoglucemia o el ayuno, indican una adecuada respuesta con movilización de ácidos grasos y formación de esta fuente energética alternativa. Por el

contrario, cifras por debajo de 2,5 mmol/L pueden aparecer en trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos e hiperinsulinismos.

Fisiopatología

- La fisiopatología de la hipoglucemia cetósica no está todavía clarificada, se piensa que es un desbalance entre la alta demanda de glucosa que no puede ser suplida en ayunas por la producción endógena de glucosa debido a un descenso de la glucogenolisis que no se acompaña de un ascenso en la gluconeogénesis. La insuficiencia de esta última puede deberse a niveles plasmáticos bajos de aminoácidos precursores, sobre todo alanina.
- En muchos casos no se considera una enfermedad *per se*, incluso se ha denominado "Hipoglucemia fisiológica del ayuno". Es una entidad que se presenta sobre todo en niños de 2 a 5 años, la mayoría de los pacientes mejoran con el tiempo hasta desaparecer en la edad adulta.
- No debemos olvidar que la hipoglucemia en sí misma produce daño tisular y en tejidos tan importantes como el cerebro en períodos de crecimiento críticos para su correcto desarrollo. Es por eso por lo que se debe considerar una entidad importante por sus consecuencias en caso de no realizar un adecuado control de las hipoglucemias.
- A veces, sencillas medidas preventivas pueden evitar estos episodios de hipoglucemias y sus consecuencias.
- Este cuadro se ha relacionado con antecedentes de bajo peso, prematuridad, sexo masculino, hiporexia y dietas restrictivas como, por ejemplo, niños con alergias alimentarias.

Clínica

- En una primera fase, las manifestaciones se deben a la respuesta autonómica "adrenérgica" que incluye: sudoración, taquicardia, irritabilidad, temblor, debilidad, sensación de nerviosismo, hambre. Estos síntomas suelen presentarse con cifras en torno a 40-60 mg/dl.
- Si la hipoglucemia progresa empiezan a aparecer los síntomas neuroglucopé- nicos tales como letargia, irritabilidad, confusión, alteraciones de la conducta, hipotermia, convulsiones y coma.
- En pacientes con hipoglucemias repetidas, los síntomas autonómicos ("anticipatorios") pueden desaparecer por ascenso del umbral, esta situación es de peor pronóstico ya que, cuando el niño presenta síntomas, la hipoglucemia es más severa.
- Estos niños están previamente sanos y, en el contexto de una enfermedad intercurrente y/o tras un período de ayuno más o menos prolongado (en función de la edad), presentan hipoglucemia que responde inmediatamente a la administración de glucosa con recuperación completa.

Diagnóstico

- El diagnóstico se basa en las características clínicas y analíticas, así como en la exclusión de otras causas de hipoglucemia que pueden presentar elevación de los cuerpos cetónicos (glucogenosis tipo 0, I, III, VI, déficit de hormona del crecimiento (GH), insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo). Además de la hipoglucemia, estos pacientes tienen valores elevados de cuerpos cetónicos, valores bajos de alanina y a veces alteraciones en el perfil de acilcarnitinas debido a la

importante movilización de los ácidos grasos poliinsaturados.

- Es fundamental una adecuada batería de pruebas que permita descartar estas otras enfermedades que pueden cursar con hipoglucemia cetósica.

2.2. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

A su llegada a Urgencias, los síntomas principales en el paciente con hipoglucemia cetósica son los mismos que en cualquier otra hipoglucemia.

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso, ya sea en planta o, al menos, en Observación de Urgencias.

Actitud a seguir

Si el paciente está en situación de *shock*, crisis convulsivas o coma se valorará su ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos si no responde al tratamiento inicial.

Debe hacerse una adecuada anamnesis que recoja datos de ayuno, enfermedad intercurrente (vómitos), factores de riesgo asociado (bajo peso, corta edad) así como descartar datos que sugieran otras entidades, como hepatomegalia, baja talla, hiperpigmentación, hipotensión. Antecedentes de hipoglucemias o de muerte súbita en la familia. Realización de cribado neonatal ampliado.

Analítica de Urgencias

- Ante una primera crisis de hipoglucemia, debe iniciarse la recogida de muestras para realizar las determinaciones indicadas en la Tabla 3. Por el contrario, como es lógico, en un niño ya diagnosticado no es necesario realizar un nuevo estudio completo pero debe realizarse como mínimo glucosa

TABLA 3. Muestras a recoger durante la hipoglucemia de paciente sin diagnóstico

Determinación a realizar	Muestra y almacenamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Gasometría, glucosa, transaminasas, creatinquinasa, láctico/pirúvico • Amonio, aminoácidos • Beta-hidroxibutirato*, acetoacetato • Insulina/péptido C, cortisol, GH, IGF-1, glucagón 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre/plasma • En caso de que no se disponga de análisis en ese momento, se guarda congelado 10 de sangre en EDTA (-20°C) y 2 ml de plasma (-20°C) para su análisis posterior.
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de acilcarnitinas, carnitina total/libre 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre impregnada en papel seco
<ul style="list-style-type: none"> • Cuerpos cetónicos. Cuerpos reductores, iones, pH. Ácidos orgánicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Se pueden guardar varias alícuotas congeladas incluso después del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa/láctico/pirúvico LCR (solo si clínicamente procede) 	<ul style="list-style-type: none"> • LCR 2 ml (-20°C) solo en caso de que sea necesario
<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia de piel (si éxitus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo de fibroblastos

*Para el manejo inicial, se puede realizar mediante automedidores de glucosa y β -hidroxibutirato a pie de cama, colocando la tira reactiva adecuada. LCR: líquido cefalorraquídeo; GH: hormona del crecimiento; IGF-1: insulin growth factor 1.

mia, cetonemia y/o cetonuria, gasometría e iones.

- Ante la duda en caso de que no se conozca la historia del paciente, es mejor extraer todas las muestras y, una vez confirmado se envían o no.
- Dependiendo del hospital, se podrán realizar más o menos determinaciones, se deben extraer muestras para realizar el estudio completo y congelar o refrigerar las muestras para su envío y posterior análisis a un Centro de Referencia.
- Una vez corregida la hipoglucemia, parámetros como la insulina/péptido C, cortisol en plasma pueden no ser válidos. Por ello, es importante tomar las muestras antes de corregir la hipoglucemia siempre que el estado clínico lo permita. Es muy importante corregir la hipoglucemia de forma urgente, sobre todo si el paciente está sintomático. Aun así, el valor del resto

de parámetros sigue siendo de enorme peso para el diagnóstico aunque se tomen las muestras después de la corrección.

- En el caso de niños pequeños no continentales, si es preciso para garantizar la toma de orina, podemos realizar sondaje vesical.
- Si el niño tiene fiebre, se extraerá hemocultivo, hemograma y reactantes de fase aguda con el fin de tratar la enfermedad intercurrente, así como punción lumbar si la clínica lo sugiere.

2.3. Medidas farmacológicas o de fluidos

Según el estado del paciente, nos encontraremos ante dos situaciones clínicas distintas.

Vía oral

Si el niño se encuentra aceptablemente bien y puede o tolera la vía oral:

TABLA 4. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa ¹ % (g/100 ml) ²	Volumen diario total recomendado	Volúmenes por toma*: volumen diario/entre 12 tomas y cada 2 h
0-1	10	150-200 ml/kg	
1-2	15	95 ml/kg	80-100 ml
2-6	20	1.200-1.500 ml**	100-125 ml
6-10	20	1.500-2.000 ml**	125-165 ml
> 10	25	2.000-2.400 ml**	150-175 ml

¹En el caso de no tener maltodextrina, se puede suministrar una dosis de 15 g de carbohidratos simples (p. ej., 120 g de zumo de fruta, 3 cucharadas de azúcar de mesa o 15 g de glucosa en forma de pastillas o ampollas Glucosmón® 25%, 33%). ²Cada cacito de leche infantil en polvo suele contener unos 5 g por lo que se añadirán 2-3-4 o 5 cazos por cada 100 ml según la edad, como se indica en la tabla. *La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. Durante el primer año de edad, se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

no tiene cuadro de vómitos incoercibles, no tiene descenso del nivel de conciencia y presenta facilidad y predisposición a beber. Se administrarán 10-20 g de hidratos de carbono de rápida absorción. Podemos hacerlo en forma de maltodextrinas [Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica)], bebida frecuente regular en bolos pequeños. Si tiene náuseas, se dará en fracciones más pequeñas o de forma continua por sonda nasogástrica. Si, a los 15 minutos persiste la hipoglucemia, se puede repetir la dosis. Antes de una tercera, si no remonta se debe pensar en la vía intravenosa. Si se ha corregido tras la primera dosis, se monitorizará el niño y se continuará la pauta según sea necesario.

Si tiene diarrea y vómitos, a esta solución de polímeros de glucosa se añadirán

los electrolitos estándar de una solución de rehidratación oral. Si tiene náuseas, se puede administrar ondansetrón (0,1-0,15 mg/kg; máximo 8 mg).

Vía intravenosa

Si el niño no tolera la vía oral: si presenta vómitos, mal estado general, rechaza la vía oral, la sonda nasogástrica o si se tienen dudas, es mejor canalizar una vía periférica e iniciar tratamiento precoz.

Glucosa 200 mg/kg (máx. 25 g), en bolo único:

- 2 ml/kg de suero glucosado al 10% en niños menores de 12 años o 1 ml/kg de glucosa al 20% en mayores de 12 años.
- Se debe infundir en unos minutos, para evitar las hiperglucemias con hipoglucemia posterior.
- Observar respuesta y medir glucemia a los 10-15 minutos:

- Si el niño se recupera inmediatamente, monitorizar y continuar con la pauta oral.
- Si no se recupera, continuamos con la siguiente pauta:
 - Suero fisiológico 10 ml/kg inmediatamente después de la glucosa.
 - Si se encuentra en situación de *shock* suero fisiológico 20 ml/kg.
 - Continuar con glucosa en perfusión al 10% a 5 ml/kg/h hasta corregir y preparar la solución intravenosa de mantenimiento:
Volumen total en 24 horas: déficit + mantenimiento:
 - Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.
 - Mantenimiento: según fórmula de Holliday-Segar: 100 ml/kg para los primeros 10 kg; 50 ml/kg para los siguientes 10 kg; 20 ml/kg el resto de kilos.
 - Descontar el fluido ya dado del total para las primeras 24 horas.
 - Composición: suero glucosado al 10% + solución salina al 0,45%.
Preparación a partir de:
Si se dispone bolsa de salino al 0,45% con dextrosa al 5% (500 ml): retirar 50 ml y añadir 50 ml de glucosa al 50%.
Si se dispone de bolsa de 500 ml de glucosa al 10% añadir 10 ml de cloruro sódico al 20%.
Se añadirá potasio si es normal y el paciente presenta diuresis adecuada.

Esta es una sugerencia con la que obtenemos un aporte de 7 mg/kg/min, se puede preparar según la pauta del hospital y sueros habituales, siempre y cuando se mantenga un aporte de glucosa de: 7-9 mg/kg/min durante el primer año de vida,

6-7 mg/kg/min entre el primer año y los 6 años de edad, y 5-6 mg/kg/min entre los 6 y 14 años.

Fórmula para cálculo:

$$\text{mg/kg/min} = \frac{(\% \text{ de glucosa de la solución} \times 10 \times \text{ritmo [ml/h]})}{(60 \times \text{peso [kg]})}$$

El glucagón no suele ser efectivo en la hipoglucemia cetósica idiopática.

2.4. Valoración de la evolución

Tras el bolo, confirmamos que se ha corregido, posteriormente con la perfusión realizamos controles a los 30-60 min hasta confirmar que las cifras son estables (70-120 mg/dl). Posteriormente cada 2-4 horas.

Si la perfusión se mantiene durante horas debemos realizar también controles del equilibrio hidroelectrolítico.

Es importante la valoración neurológica del paciente y la detección clínica precoz de recurrencia.

Reintroducción de fluidos por vía oral: lo antes posible se reiniciará la alimentación oral, de forma progresiva y en pequeñas cantidades para ir disminuyendo la perfusión si las glucemias se mantienen. Se seguirá la misma pauta descrita anteriormente (Tabla 4).

2.5. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si el paciente es capaz de mantener normoglucemia en las siguientes horas y presenta una adecuada tolerancia oral.

La familia debe tener claras las medidas que ha de tomar en el domicilio, conocer los síntomas que pueden acompañar a la hipoglucemia antes de que sea grave y deben estar seguros de la actuación en caso de nueva hipoglucemia.

En el caso de que el niño haya presentado episodios recurrentes, es recomendable que la familia disponga de un medidor de glucemia/cetonemia para control en domicilio.

Si se ha obtenido un estudio ampliado de hipoglucemia antes del alta, hemos de asegurarnos de que se han cursado todas las muestras de forma adecuada, así como de que el paciente tenga una visita de seguimiento para resultados del estudio por pediatra especialista (Endocrino y/o Unidades de Errores Innatos del Metabolismo).

2.6. Recomendaciones al alta

- En situación normal, el niño debe llevar una dieta equilibrada adecuada a su edad. Se reparte en 4-5 tomas mínimo a lo largo del día evitando períodos de ayuno prolongados. En la cena se añadirá una ración de alimentos ricos en hidratos de carbono de absorción lenta (cereales, pasta, purés de verdura).
- En niños mal comedores en los que la cena es escasa o si tienden a recurrir los episodios, se puede administrar una dosis de almidón de maíz crudo (1-1,5 g/kg) antes de acostarse. En niños menores de 1 año se recomienda maltodextrina (1-2 g/kg) en la leche.
- En situaciones de estrés metabólico (infecciones gastrointestinales y respiratorias), también se realizarán estas medidas. Además, se recomienda medir la cetonemia/cetonuria y glucemia en domicilio.
- En caso de hipoglucemia, iniciar las medidas caseras descritas en el tratamiento oral descrito (Tabla 4).
- Si no se recupera rápidamente, se debe acudir de forma urgente al Servicio de Urgencias.

3. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Este protocolo solo es un resumen rápido del protocolo de urgencia.

- La complicación mayor de la hipoglucemia son las crisis convulsivas y el coma.
- La hipoglucemia puede ser desencadenada por una situación de ayunas o por una enfermedad intercurrente.
- Hay que empezar de inmediato este tratamiento si el paciente no se encuentra bien, vomita, está hiporreactivo o adormilado o tiene una hipoglucemia. Ante la duda, se empieza el tratamiento.
- Se le da glucosa inmediatamente, bien de forma intravenosa (glucosa 200 mg/kg) (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20% en unos minutos) o se le da Glucogel® 40% en la cavidad bucal.
- Se continúa con suero glucosado al 10% a 5 ml/kg/h.
- Si no se puede asegurar una vía intravenosa rápidamente, se le dará glucosa por sonda nasogástrica.
- Si no mejora o se deteriora, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bodamer OA, Hussein K, Morris AA, Langhans C-D, Rating D. Glucose and leucine kinetics in idiopathic ketotic hypoglycaemia. Arch Dis Child. 2006; 91: 483-6.
- Borrás MV, Hernández I, López JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. Protoc Diagn Terap. 2011; 1: 141-9. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_diagnostico_diferencial_de_la_hipoglucemia_en_el_nino.pdf

- Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, et al. Ketone body Metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 541-51.
- García Jiménez MC, Beltrán García S, García Íñiguez JP, Ruiz Echarri MP, Balde-llou Vázquez A. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 371-83.
- Guía metabólica. Hipoglucemia. Información para padres. Disponible en: http://www.guiametabolica.org/sites/default/files/glucogenesis_hepaticas_DIP_ES.pdf
- Hidde H, Huidekoper, Duran M, Turkenburg M, Ackermans MT. Fasting adaptation in idiopathic ketotic hypoglycemia: a mismatch between glucose production and demand. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 859-65.
- Matsubara T, Yoshitomi T, Kaneko M, et al. Ketotic hypoglycaemia in patients with allergic diseases. *Pediatrics International.* 2003; 45: 653-5.
- Monde AA, Djessou SP, Camara CM, et al. Prévalence de l'hypoglycémie céto-sique chez les enfants d'âge scolaire dans le village d' Ahoué in Côte-d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot.* 2010; 103: 96-9.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-KH-v3_616477_18032015.pdf [Acceso: julio de 2016].
- Thomas M, Jagan Jagob J, Alexander P. Idiopathic ketotic hypoglycaemia presenting as febrile seizures. *Indian J Pediatr.* 2010; 77: 1448-9.

14.

Déficit del transportador de carnitina

L. Belmont-Martínez, M. Vela Amieva, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los ácidos grasos, para entrar en el interior de la mitocondria, son conjugados en acil-CoA por una acil-CoA sintetasa y así poder unirse a la carnitina, la cual es acumulada dentro de la célula por el transportador de carnitina (OCTN2), que tiene alta afinidad en corazón, músculo y riñón; y poca afinidad en hígado al cual penetra por difusión pasiva. Esta reacción es catalizada por la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT 1) en el exterior de la mitocondria. La acilcarnitina entra a la mitocondria mediante la carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), ya dentro la carnitina palmitoiltransferasa II (CPT 2), localizada en la membrana mitocondrial interna cataliza nuevamente la acilcarnitina en acil-CoA y carnitina libre (Fig. 1). A nivel cardiaco y muscular se encuentran la mayor parte de reservas de carnitina, se requiere acil-CoA para incorporarse a la β -oxidación y obtener energía.

La deficiencia primaria de carnitina (DPC) o déficit del transportador de carnitina (MIN 212140) y los defectos hereditarios de todos estos pasos se transmiten de forma autosómica recesiva y pueden requerir tratamiento de urgencias.

La deficiencia del transporte de carnitina suele presentarse junto con cardiomiopatía y debilidad muscular. Responde bien a los suplementos de carnitina y la mayor parte del tiempo los pacientes están sanos. Sin embargo, las infecciones, el ayuno y especialmente los vómitos pueden provocar una enfermedad grave con encefalopatías, hipoglucemia, y la cardiomiopatía puede empeorar.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Existen muchos factores que precipitan un estrés metabólico que ocasiona una descompensación aguda como infecciones, vacunas, trasgresiones dietéticas, ejercicio excesivo, abandono del tratamiento. En algunos casos, si hay enfermedades preexistentes, los síntomas se exacerban, ocasionando inestabilidad. Es muy importante que los familiares reconozcan estos signos o síntomas para iniciar el tratamiento oportunamente desde su domicilio.

Los primeros signos de la descompensación pueden ser sutiles, como somnolencia, flaccidez o rechazo al alimento (Tabla 1). Se tiene que escuchar siempre con atención a los padres y no subestimar su preocupación. La hipoglucemia

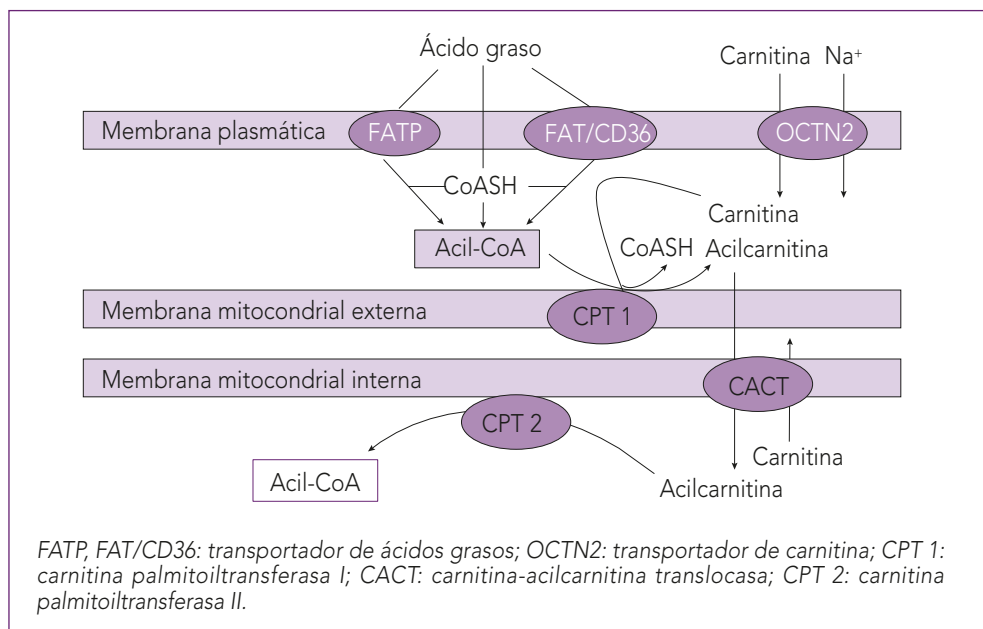


FIGURA 1. Ciclo de la carnitina. (Fuente: Peña Quintana L, Sanjurjo P. Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina).

TABLA 1. Signos o síntomas clínicos a identificar en las deficiencias de carnitina más comunes

Enfermedad	Signos o síntomas clínicos
DPC	Hipoglucemia hipocetósica, debilidad muscular, rechazo al alimento, irritabilidad, miocardiopatía, falla congestiva cardíaca
CPT 1	Hipoglucemia no cetósica, hipoactividad, miocardiopatía leve, con o sin trastornos del ritmo
CPT 2	<p>Neonatal (primeras horas a 4 días): dificultad respiratoria, hipoglucemia, cardiomiopatía, trastornos del ritmo, convulsiones, arritmia, dismorfias, defectos de la migración neuronal</p> <p>Infantil (6 a 24 meses): acidosis metabólica, hipoglucemia hipocetósica, pérdida de la conciencia, convulsiones, hiperamoniemia, debilidad muscular</p> <p>Tardía: crisis de mialgias con o sin mioglobulinuria, rigidez o debilidad muscular, fiebre</p>
CACT	Convulsiones, apnea, bradicardia, hipoglucemia, hipotermia, hipotonía, miocardiopatía, hepatomegalía, acidosis metabólica

CPT: carnitina palmitoiltransferasa; CACT: carnitina-acilcarnitina translocasa; DPC: deficiencia primaria de carnitina.

solo se produce en fases relativamente tardías (o muy tardías) por lo que no se debe confiar en la glucosa en sangre/ Destrostix®; sin embargo, se debe individualizar en cada caso de acuerdo a sus antecedentes. Aunque el nivel de glucosa en sangre sea normal, el tratamiento se debe iniciar inmediatamente en presencia de cualquier manifestación clínica de descompensación. Uno de los objetivos debe ser intervenir mientras el nivel de glucosa en sangre sea todavía normal, esto evita que progrese la descompensación. El tratamiento del déficit del transporte de carnitina consiste en restablecer las concentraciones de carnitina y reducir la movilización de la grasa administrando glucosa en abundancia por vía enteral o intravenosa.

1.3. Medidas domiciliarias

Es muy importante instruir al familiar y al paciente en las acciones necesarias para un manejo oportuno ante los signos o síntomas de descompensación y adiestrarlos en el dominio del régimen de urgencia ya que es el punto clave en el manejo de muchos errores innatos del metabolismo para prevenir las descompensaciones. El manejo inicial en casa a tiempo y de forma adecuada es muy importante para prevenir complicaciones y evitar la hospitalización. El régimen de urgencia clásico que se ha propuesto hasta el momento cuenta con 3 estadios, aunque algunas familias pueden desarrollar su propio abordaje:

- Estadio 1: si el niño no está bien o tiene riesgo de descompensación (p. ej., tras vacunación, suspensión de la suplementación de carnitina o que esté iniciando con alguna infección), pero no presenta vómitos, administrar de forma regular solución de polímeros de glucosa [Resource® Dextrine Malto-

sa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica)]. Preparar la solución de glucosa diluida en agua al porcentaje según se describe en Tabla 2. Administrarlo a intervalos de 5-10 minutos durante 2-4 horas y valorar evolución. La dosis diaria y las cantidades recomendadas se indican en la Tabla 2.

- Estadio 2: si el niño no empeora, continuar con estas medidas dando la solución de forma regular por el día y por la noche. El volumen y la concentración dependerán de la edad y el peso del niño. Si utiliza alimentación continua, el régimen de urgencia deberá administrarse de forma continua por sonda nasogástrica o de gastrostomía. Este tratamiento deberá mantenerse hasta que el niño mejore.
- Estadio 3: si el niño no mejora, no tolera o rechaza el régimen de urgencia o la familia está preocupada y no es capaz de procurar el régimen de urgencia en casa, deberán contactar con el hospital.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Los padres acudirán al hospital si notan que "el niño no se encuentra bien", en presencia de vómitos, fiebre alta, diarrea o somnolencia; o cuando no responda adecuadamente al régimen de urgencia.

En ocasiones los padres contactan telefónicamente con el Servicio de Urgencias, en estos casos es muy importante recordar a los padres los pasos que deben seguir:

- Iniciar las medidas domiciliarias de urgencia si no se ha hecho ya.
- No demorar la asistencia al hospital en caso de no responder o no ser posibles las medidas anteriores.

- Llevar con ellos la medicación del paciente por si no estuviera disponible en ese momento en el hospital.
- Llevar con ellos el informe que se les ha facilitado en la consulta del especialista para casos de descompensación y asistencia al Servicio de Urgencias.
- Tranquilizar a los padres, las situaciones de estrés pueden generar más problemas y accidentes (querer llegar rápido al hospital o equivocarse en el régimen de urgencia).

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ser ingresados dado que es probable que ya hayan recibido tratamiento en casa sin éxito y, por ello, acuden al hospital. Solo debe permitir que el niño vuelva a casa si el médico y la familia están totalmente seguros del estado del paciente y han comentado los problemas con el especialista de guardia. La familia debe tener un plan claro de actuación y estar preparada para regresar si el niño no mejora.
- Ante cualquier duda, el niño deberá ser ingresado, aunque solo sea necesario para un breve período de observación.

Actitud a seguir

- Dependiendo de su estado, el niño ingresará en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), si está en estado de *shock*, claramente muy enfermo o en riesgo de descompensación grave; o en la Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General, si el estado del paciente lo permite.

- Si está ingresado en la Unidad Metabólica / de Medicina General, se deberá realizar una valoración clínica detallada, toma de signos vitales (frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura y presión arterial) y la escala de coma de Glasgow, aunque el paciente no dé muestras de encefalopatía ya que es indispensable considerar su estado de conciencia. Esto ayudará a otros miembros del personal, especialmente durante el cambio de turnos, a advertir cualquier deterioro en el niño con los indicadores de buena evolución clínica del paciente y así tomar decisiones oportunas. En caso de deterioro, asegurar una vía periférica antes de que el niño presente choque y se dificulte colocar la vía intravenosa.

Análítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Gasometría.
- Glucosa (en laboratorio).
- Urea y electrolitos.
- Hemograma completo.
- Hemocultivo.
- Amonio (en caso necesario).

Es recomendable solicitar urgentemente una radiografía del tórax, electrocardiograma (ECG) y/o ecocardiograma si hay sospecha de cardiomiopatía aguda.

1.6. Medidas farmacológicas y de fluidos

Las decisiones deben basarse primordialmente en el estado clínico del paciente. Se debe iniciar el tratamiento si el paciente está evidentemente indispuerto o tiene vómitos, flaccidez o somnolencia. No retrasar en caso de duda las medidas que precise el paciente al momento de su ingreso de forma inmediata.

TABLA 2. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

¿Vía oral o vía intravenosa?

La primera decisión terapéutica es si el niño puede ser tratado de forma oral o necesita terapia intravenosa. Los factores que influyen en la decisión son el grado de gravedad del niño (estado actual y si ha empeorado repentinamente en el pasado) y si el niño tolera líquidos por vía oral. En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa. Si el niño está relativamente bien, después de realizar una evaluación exhaustiva, se podrá tratar por vía oral. Si el niño está obviamente mal, sin tolerancia de la vía oral, con escala de coma de Glasgow baja, deberá ser tratado por vía intravenosa para evitar complicaciones.

Se debe identificar cualquier foco infeccioso y darle el tratamiento adecuado.

Vía oral

Solo se puede administrar alimentación oral cuando el niño está relativamente bien y sin vómitos y con buen estado de conciencia. Se debe administrar inmediatamente 100 mg/kg de carnitina. En caso de vómito se recomienda administrarlo lentamente durante 30 minutos. Se utili-

zará el protocolo del régimen de urgencia (Tabla 2). Este puede administrar mediante bebidas frecuentes, pero si el paciente vomita o tiene náuseas, los líquidos deben administrarse de forma continua o mediante pequeños bolos más frecuentes. Si el paciente rechaza la toma, se intentarán administrar las tomas más reducidas y de forma frecuente o se aplicará la infusión por sonda nasogástrica continua.

En el caso de vómitos y/o diarrea, se deberán añadir electrolitos a la bebida, utilizando las mezclas estándares de rehidratación y siguiendo las instrucciones, pero sustituyendo la solución de polímero de glucosa por agua.

Vía intravenosa

Si las condiciones del niño impiden la vía oral, lo ponen en riesgo o no está bien, se iniciará la terapia por vía intravenosa como se describe a continuación:

- Iniciar inmediatamente la administración de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) durante 15-20 minutos.
- Inmediatamente después de terminar la carga de glucosa, administrar un

bolo de 10 ml/kg de solución salina normal. En el caso de que el paciente tenga mala circulación periférica o esté en estado de *shock*, se administrará un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal (en lugar del bolo de 10 ml/kg). Si persiste con mala circulación periférica, datos de mala perfusión o *shock*, repetir el bolo de solución salina normal, como se haría con un paciente no metabólico en estado de *shock*.

- Al mismo tiempo se debe administrar 100 mg/kg de carnitina durante 30 minutos.
- Continuar con 5 ml/kg/h de glucosa al 10%, y calcular las soluciones de mantenimiento por déficit de acuerdo al peso del paciente.
 - El déficit se estima en base a los signos clínicos, si no se dispone de peso reciente.
 - La fórmula para calcular el volumen diario de líquidos de mantenimiento (para niños) es 100 ml/kg para los primeros 10 kg de peso, 50 ml/kg para los siguientes 10 kg, y 20 ml/kg para el peso restante, empleando para ello el peso rehidratado calculado.
 - Descontar el líquido ya administrado del total para las primeras 24 horas.
 - Se administrará solución salina al 0,45% / glucosa al 10%.
- Una vez calculado el déficit y el mantenimiento, se administrará la dilución adecuada de glucosa al 10% / solución salina al 0,45% (o fluido alternativo) para corregir el déficit dentro de las 24 horas.
- Realizar determinación de los electrolitos cada 24 horas durante el tiempo del suministro de líquidos intravenosos y control de glucosa en orina.

El control de la hiperglucemia es un problema frecuente. Si la glucosa en

sangre supera los 250 mg/dl y existe glucosuria, se debe iniciar una infusión de insulina (iniciar con 0,1 UI/kg/h) empleando el protocolo local para diabéticos y nunca reduciendo la ingesta de glucosa. Se requiere un control estricto de glucosa, gasometría y control de líquidos.

Si es necesario, se puede añadir potasio, cuando la uresis se ha normalizado y de acuerdo a los niveles de potasio en plasma.

1.7. Valoración de la evolución

Se deberá realizar una re-evaluación a las 4-6 horas o incluso antes si hay deterioro o no mejora el paciente. Se repetirá la evaluación clínica, que debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial y buscar foco infeccioso en caso sospechoso. Si hay presencia de cardiomiopatía, se recomienda la monitorización continua con electrocardiograma (ECG).

Se realizarán los siguientes análisis en sangre: gasometría, glucosa (laboratorio), urea, electrolitos, hemograma y hemocultivo en caso necesario.

Si se observa una mejora en el paciente, se continúa con el tratamiento y para los líquidos intravenosos a partir de las 6 horas, como se indica anteriormente. Se debe continuar con el tratamiento con carnitina a 100 mg/kg/día, dividido en 3 dosis.

Si se observa un deterioro, se debe consultar al especialista sin demora, de preferencia a su médico tratante.

1.8. Reintroducción de tolerancia oral

Se recomienda reiniciar la alimentación por vía oral lo antes posible, una vez que el niño esté alerta, sin impedimento neurológico y hayan cesado los vómitos. Si es necesario, se deberá consultar al es-

pecialista para más información, preferentemente con su médico tratante.

1.9. Criterios de alta

Deberá regresar a su domicilio el paciente que tolere la vía oral, esté afebril, con escala de coma de Glasgow 15, en equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, y con niveles normales de glucosa en sangre (realizada en laboratorio); y con la infección en control, si es el caso.

Solo se debe dar el alta, si el médico pediatra y los padres están totalmente seguros del estado del niño y siempre tras haber comentado los problemas con el especialista de guardia.

La familia debe tener un plan de actuación claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora o se deteriora, ante esto no puede esperar y deberá retomar el cuidado hospitalario con carácter de urgente. Al alta debe entregarse un informe a la familia en el que se haya especificado el plan domiciliario a seguir y verificar que lo han entendido perfectamente, con los datos de alerta para regresar al hospital.

De no quedar claro cualquiera de estos puntos no debe autorizarse el alta del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142C (2): 77-85.
- Peña Quintana L, Sanjurjo P. Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 599-625.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): BIMDG standard emergency guideline for Carnitine transporter deficiency (CTD) –Acute decompensation. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-CTD-v3_185635_18032015.pdf. [Último acceso: junio de 2014].
- Shibbani K, Fahed AC, Al-Shaar L, Arabi M, Nemer G, Bitar F, et al. Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype. *Clin Genet.* 2014; 85(2): 127-37.
- Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Quijada-Fraile P, Dalmau J, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep.* 2015; 20: 11-20.

15.

Trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena media: déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y déficit de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT 1)

R. García Romero, M.C. García Jiménez

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es el trastorno más frecuente en la vía catabólica de los ácidos grasos y el tratamiento es similar al de algunos otros trastornos. Su incidencia es aproximadamente 1:10.000 recién nacidos en raza caucásica, siendo más frecuente en el norte de Europa que en los países mediterráneos. Causa un bloqueo en la β -oxidación de ácidos grasos de cadena media (de 6-10 átomos de carbono). Esto hace que, en condiciones de descompensación metabólica, se acumulen dichos ácidos, así como sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y con la glicina (acilglicinas) y ácidos dicarboxílicos en sangre y orina. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de MCAD se presentan, en general, debido a una descompensación desencadenada por un aumento de las necesidades energéticas del niño. Cuando estas son superiores al aporte externo de glucosa (a partir de la alimentación) y al aporte interno de glucosa (a partir de la degradación del glucógeno hepático), se pone en mar-

cha la β -oxidación de los ácidos grasos. Si esta vía está interferida por un defecto de MCAD, se produce una hipoglucemia hipocetósica (con ausencia o deficiencia de cuerpos cetónicos por fallo de síntesis de acetil-CoA, producto final de la β -oxidación), que puede conducir al coma. La presentación más habitual ocurre antes de los 2 años de vida, entre 10-14 meses, tras un cuadro infeccioso que comporta un aumento de las necesidades energéticas. Puede presentarse en forma de coma hipoglucémico, episodios de vómitos y letargia, disfunción hepática aguda, síndrome *Reye-like*, apneas e incluso en algunos casos muerte súbita. Algunos pacientes pueden presentar episodios recurrentes de descompensación, mientras que otros, una vez diagnosticados y bien controlados, se mantienen asintomáticos.

La presentación clínica de la deficiencia de MCAD es muy heterogénea, incluyendo desde pacientes asintomáticos durante muchos años, diagnosticados en estudios familiares o en el cribado neonatal, hasta manifestaciones neonatales de letargia, hipotonía y vómitos, aunque estas son muy poco frecuentes (7% de casos). La mayor parte del tiempo, los pacientes están sanos y no requieren una dieta especial. Sin embargo, las infecciones, el ayuno o los

vómitos pueden causar una enfermedad grave, con encefalopatía e incluso muerte súbita. Esto es el resultado de la acumulación de ácidos grasos tóxicos.

El déficit de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT 1) ocurre cuando el enzima "carnitina palmitoiltransferasa I" (CPT 1, por sus siglas en inglés) falta o no funciona bien. La función de este enzima es ayudar a modificar ciertas grasas de los alimentos que ingerimos para producir energía. También ayuda a descomponer la grasa que ya está almacenada en el cuerpo. Cuando el enzima CPT 1 falta o no funciona correctamente, el cuerpo no puede descomponer la grasa y usarla para producir energía, entonces solo utiliza glucosa. A pesar de que la glucosa es una buena fuente de energía, no hay suficiente. Cuando se termina, el cuerpo trata de usar las grasas sin éxito. Esto hace que la sangre tenga un nivel bajo de azúcar, lo cual se denomina hipoglucemia, y que se acumulen sustancias nocivas en la sangre.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de MCAD y CPT 1 se suelen presentar, tras una descompensación desencadenada por un aumento de las necesidades energéticas del niño.

La mayor parte del tiempo los pacientes están sanos y no requieren una dieta especial. Sin embargo, las infecciones, el ayuno o los vómitos pueden causar una enfermedad grave, con encefalopatía e incluso muerte súbita por el acúmulo de sustancias tóxicas.

Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles, como el letargo o "flaccidez". Siempre escuchar con atención a los padres ya que estos probablemente estén bien informados.

La presencia de palidez, sudoración fría e hipotonía son síntomas de hipoglucemia y debemos actuar con rapidez. La hipoglucemia solo se produce en fases relativamente tardías (o muy tardías) por lo que no se debe depender de la glucosa en sangre/Destrostix®. No retrasar el tratamiento simplemente porque la glucemia no sea baja. El objetivo siempre debe consistir en intervenir mientras la glucemia sea normal. El tratamiento pretende evitar la movilización de los ácidos grasos mediante el aporte elevado de glucosa de forma enteral o intravenosa para prevenir la hipoglucemia.

1.3. Medidas domiciliarias

- La base del tratamiento dietético consiste en prevenir los períodos de ayuno y asegurar las calorías suficientes durante los períodos de estrés metabólico (enfermedad, vómitos, fiebre...).
- Restricción de grasas de cadena media, por lo que están contraindicados los triglicéridos de cadena media (MCT).
- Cuando exista una enfermedad intercurrente o situación clínica que origine ayuno: aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de azúcares como: frutas, mermeladas, pastas, arroz, maizena o pan.
- Si mala tolerancia oral o presencia de signos de hipoglucemia (palidez, sudoración fría): usar bebidas con carbohidratos: agua azucarada, zumos, refrescos azucarados, soluciones glucosadas. Los líquidos pueden administrarse mediante pequeños tomas frecuentes.
- Utilizar el módulo de maltodextrina recetado por su pediatra (Tabla 1).
- Intolerancia a sólidos y líquidos (vómitos sin conseguir tolerancia): acudir al

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas, pero si tiene náuseas o lo rechaza, intentar administrar tomas frecuentes más reducidas. Se puede utilizar el cacito de leche de lactante (1 cacito equivale a unos 5 g). Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

hospital para iniciar aporte de glucosa intravenosa.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si el niño no tolera los líquidos o vomita sin conseguir tolerancia por vía oral o presenta decaimiento, somnolencia o debilidad asociada a su proceso intercurrente, debe acudir a su hospital de referencia para administrar soluciones glucosadas intravenosas.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es el trastorno más frecuente en la vía catabólica de los ácidos grasos y el tratamiento es similar al de algunos otros trastornos. Su incidencia es aproximadamente 1:10.000 recién nacidos en raza caucásica, siendo más fre-

cuenta en el norte de Europa que en los países mediterráneos. Causa un bloqueo en la β -oxidación de ácidos grasos de cadena media (de 6-10 átomos de carbono) (Fig. 1). Esto hace que, en condiciones de descompensación metabólica, se acumulen dichos ácidos, así como sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y con la glicina (acilglicinas) y ácidos dicarboxílicos en sangre y orina. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de MCAD se presentan, en general, debido a una descompensación desencadenada por un aumento de las necesidades energéticas del niño. Cuando estas son superiores al aporte externo de glucosa (a partir de la alimentación) y al aporte interno de glucosa (a partir de la degradación del glucógeno hepático), se pone en marcha la β -oxidación de los ácidos grasos. Si esta vía está interferida por un defecto de MCAD, se produce una hipoglucemia hipocetósica (con ausencia o deficiencia de cuerpos cetónicos por fallo de síntesis de acetil-CoA, producto final de la β -oxidación), que puede conducir al coma. La

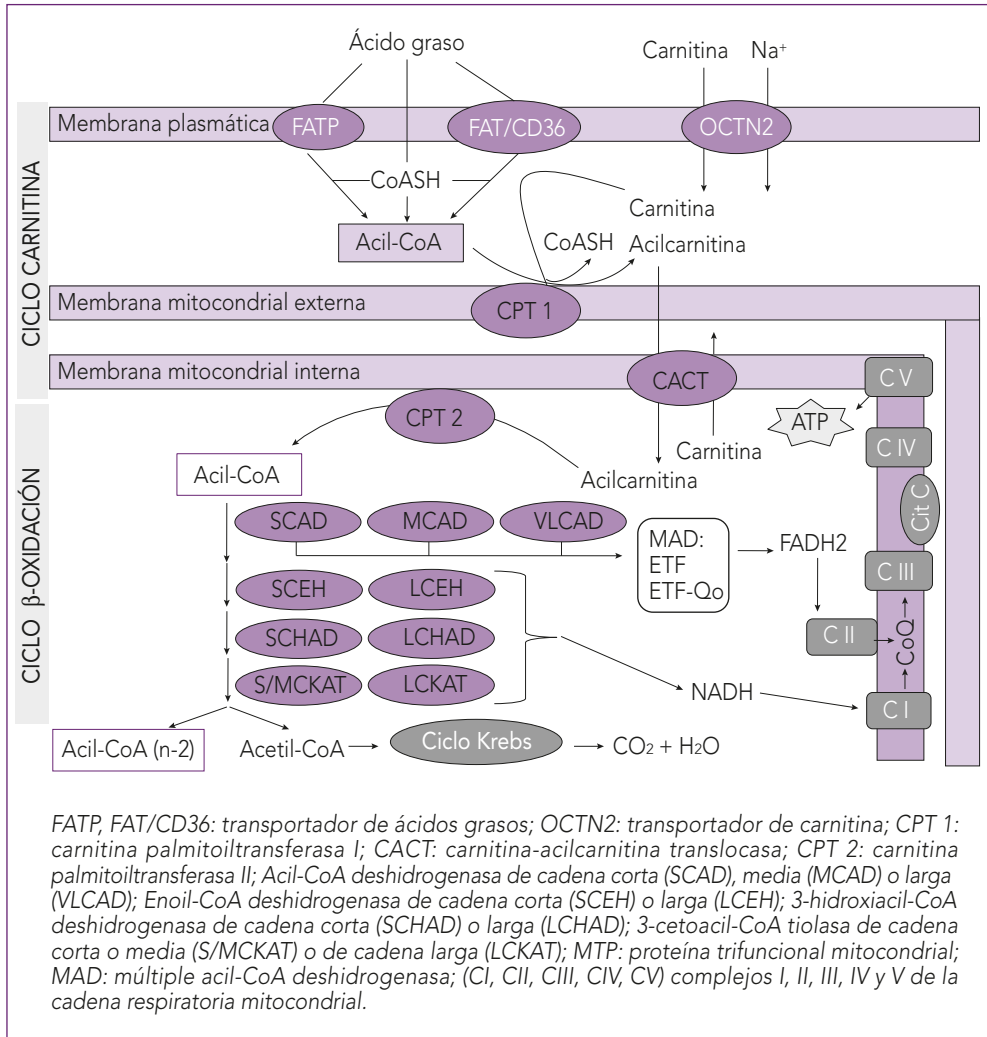


FIGURA 1. Ciclo de la carnitina y de la β-oxidación.

presentación más habitual ocurre antes de los 2 años de vida, entre 10-14 meses, tras un cuadro infeccioso que comporta un aumento de las necesidades energéticas. Puede presentarse en forma de coma hipoglucémico, episodios de vómitos y letargia, disfunción hepática aguda, síndrome *Reye-like*, apneas e incluso en algunos casos muerte súbita. Algunos pacientes pueden presentar episodios recurrentes de descompensación, mientras que otros,

una vez diagnosticados y bien controlados, se mantienen asintomáticos.

La presentación clínica de la deficiencia de MCAD es muy heterogénea, incluyendo desde pacientes asintomáticos durante muchos años, diagnosticados en estudios familiares o en el cribado neonatal, hasta manifestaciones neonatales de letargia, hipotonía y vómitos, aunque estas son muy poco frecuentes (7% de casos). La mayor parte del tiempo los pa-

cientes están sanos y no requieren una dieta especial. Sin embargo, las infecciones, el ayuno o los vómitos pueden causar una enfermedad grave, con encefalopatía e incluso muerte súbita. Esto es el resultado de la acumulación de ácidos grasos tóxicos.

El déficit de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT 1) ocurre cuando el enzima "carnitina palmitoiltransferasa I" (CPT 1, por sus siglas en inglés) falta o no funciona bien (Fig. 1). La función de este enzima es ayudar a modificar ciertas grasas de los alimentos que ingerimos para producir energía. También ayuda a descomponer la grasa que ya está almacenada en el cuerpo. Cuando el enzima CPT 1 falta o no funciona correctamente, el cuerpo no puede descomponer la grasa y usarla para producir energía, entonces solo utiliza glucosa. A pesar de que la glucosa es una buena fuente de energía, no hay suficiente. Cuando se termina, el cuerpo trata de usar las grasas sin éxito. Esto hace que la sangre tenga un nivel bajo de azúcar, lo cual se denomina hipoglucemia, y que se acumulen sustancias nocivas en la sangre.

2.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de MCAD y CPT 1 se presentan debido a una descompensación desencadenada por un aumento de las necesidades energéticas del niño. Cuando estas son superiores al aporte externo de glucosa y al aporte interno de glucosa (a partir de la degradación del glucógeno hepático), se pone en marcha la β -oxidación de los ácidos grasos. Si esta vía está interferida por un defecto de la β -oxidación, se produce una hipoglucemia hipocetósica (con ausencia o deficiencia de

cuerpos cetónicos), que puede conducir al coma.

La presentación más habitual ocurre antes de los 2 años de vida, tras un cuadro infeccioso. Puede presentarse en forma de coma hipoglucémico, episodios de vómitos y letargia, disfunción hepática aguda, síndrome *Reye-like*, apneas e incluso en algunos casos muerte súbita. Algunos pacientes pueden presentar episodios recurrentes de descompensación, mientras que otros, una vez diagnosticados y bien controlados, se mantienen asintomáticos.

2.3. Valoración inicial en Urgencias

Actitud a seguir

- Iniciar este tratamiento si el paciente se encuentra con mal estado general o tiene vómitos, decaimiento o somnolencia, también en caso de acidosis o hiperventilación (exceso de bases, EB < 10 mmol/L). No retrasar nunca en caso de duda.
- La hipoglucemia solo se produce en una fase relativamente tardía, por lo que no se debe depender de la glucemia. No retrasar el tratamiento solo porque la glucemia no sea baja. El objetivo debe consistir en intervenir mientras la glucemia sea normal.
- Si el paciente está en estado de *shock* solicitar ingreso en UCI.
- Ante la existencia de cualquier duda el niño deberá ser ingresado, aunque solo sea necesario para un breve período de observación.

Analítica de Urgencias

- Gasometría.
- Glucosa.
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.
- Hemocultivo si fiebre.

TABLA 2. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. Cantidades sugeridas desde el año de vida cada 2 horas: 1-2 años: 80-100 ml; 2-6 años: 100-125 ml; 6-10 años: 125-165 ml; 10 años: 150-175 ml. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

2.4. Medidas farmacológicas o de fluidos

Las decisiones deben basarse primordialmente en la situación clínica. La primera decisión terapéutica es si el niño puede ser tratado de forma oral o necesita terapia intravenosa.

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de enfermedad del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño está relativamente bien, consciente y no está vomitando se administrará preferentemente maltodextrinas. Preparado a partir de polímero de glucosa o maltodextrina en polvo según Tabla 2. En el caso de no tener maltodextrina se puede suministrar una dosis

de 15 g de carbohidratos simples (p. ej., 100 g de zumo de fruta, 3 cucharadas de postre de azúcar, o 15 g de glucosa en forma de pastillas o ampollas). Se administra como bebida frecuente regular o bolos pequeños cada 2 horas. Si tiene náuseas, darlo en fracciones más pequeñas o de forma continua por gastroclisis. El volumen para cada toma normalmente será esta el volumen total diario dividido por 12 tomas pero, si el paciente tiene náuseas o lo rechaza, aplicar una infusión nasogástrica continua. Si existen problemas de vómitos y/o diarrea, debe añadirse suero hiposódico de rehidratación oral a la bebida. Hay que tener en cuenta que, en estos pacientes, el rechazo a beber es un síntoma temprano frecuente así que hay que utilizar una sonda nasogástrica previo al inicio de una vía intravenosa.

Vía intravenosa

Si no tolera la vía oral o mal estado general, se iniciará tratamiento por vía intravenosa.

Fluidoterapia

- Administrar inmediatamente 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) en bolo.
- Posteriormente administrar 10 ml/kg de suero fisiológico. En casos de mala circulación periférica o *shock* administraremos un bolo de 20 ml/kg inmediatamente después de la glucosa. Repetir el bolo de suero fisiológico si persiste la mala circulación como con un paciente no metabólico en estado de *shock*.
- Continuar administrando 5 ml/kg/h de glucosa al 10% hasta que esté calculado y preparado el déficit y el mantenimiento.
 - Déficit: estimarlo mediante los signos clínicos si no se dispone del peso reciente (Tabla 3). Cálculo del déficit: $\text{Peso} \times \% \text{ de deshidratación} \times 10 \text{ ml}$.
 - Mantenimiento: fórmula para calcular el volumen diario de líquidos de mantenimiento 100 ml/kg para los primeros 10 kg de peso, luego 50 ml/kg para los siguientes 10 kg y 20 ml/kg para el peso restante, empleando para ello el peso rehidratado calculado. Descontar el líquido ya administrado del total para las primeras 24 horas.
- Una vez calculado el déficit y el régimen de mantenimiento, administrar durante las siguientes 6 horas 1/3 del total del preparado para 24 horas, y el resto durante las siguientes 18 horas. Continuar administrando la misma disolución si siguen siendo necesarios los líquidos intravenosos.
- Suero glucosado a una concentración y ritmo adecuados para aportar 7-10 mg de glucosa/kg/minuto y 1,2-1,5 veces las necesidades basales de fluidos. Estos aportes equivalen, según la edad, a:

TABLA 3. Escala de Gorelick de deshidratación

Característica	Puntuación*
Ojos hundidos	< 3: leve 3-5: moderada 6-10: grave
Mucosas secas	
Ausencia de lágrimas	
Pérdida de turgencia cutánea	
Deterioro del estado general	
Relleno capilar > 2 seg	
Pulso radial débil	
Taquicardia > 150	
Respiración anormal	
Oliguria	

*Cada signo puntúa 1 punto.

- Lactantes: suero glucosado al 10%, 150 ml/kg/día.
- Niños mayores: añadir a 20% más de las necesidades basales de líquidos y calorías.
- Si hiperglucemia persistente: insulina a 0,05-0,2 UI/kg/h.
- Añadir iones sodio y potasio según analítica (potasio una vez iniciada diuresis).
- Si existe acidosis metabólica significativa (pH < 7,1), tratarla con cautela administrando bicarbonato (0,5-1 mEq/kg/h) si no remonta tras la corrección con glucosa y la expansión con suero fisiológico.
- Comprobar los electrolitos cada 24 horas si se siguen administrando líquidos por vía intravenosa.

2.5. Valoración de la evolución

Se realizará un control a las 4-6 horas, o antes si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría.

La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Pruebas de sangre

- Gasometría en sangre.
- Glucosa (en laboratorio).
- Urea y electrolitos.

2.6. Reintroducción de tolerancia oral

Volver a iniciar la alimentación por vía oral lo antes posible: en cuanto el niño esté alerta y haya dejado de vomitar. Iniciar dieta fraccionada con azúcares de absorción lenta.

2.7. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para volver si el niño no mejora.

2.8. Recomendaciones al alta

Es importante evitar períodos de ayuno prolongado. En el lactante, es recomendable una toma a medianoche hasta el año de vida. El niño mayor suele tolerar ayunos nocturnos de 10-12 horas sin problemas, pero es recomendable darle un resopón que contenga almidón al irse a la cama.

BIBLIOGRAFÍA

- Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th ed. Springer. Heidelberg; 2012. p. 2013-201.
- <http://www.newbornscreening.info/spanish/parent/>
- Ogier de Baulny H, Superti-Furga A. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and ketone body metabolism. En: Blau N, Hoffmann G, Leonard J, Clarke J (eds.). Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases. Springer, Heidelberg; 2006. p. 147-60.
- Protocolos de Urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): BIMDG standard emergency guideline for defects of ketone metabolism. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-Ketone-v3_530564_18032015.pdf. [Último acceso: junio de 2014].
- Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4^a ed. Madrid: Ergon; 2014.

16.

Trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT 2), deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD)

L. Peña-Quintana, D. González Santana

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

En la oxidación de los ácidos grasos (AG) están implicados más de 25 enzimas y transportadores. La oxidación de los ácidos grasos requiere varias etapas: 1. Captación y activación de los AG por las células; 2. Ciclo de la carnitina para pasar los AG a la matriz mitocondrial; 3. Espiral de la β -oxidación; 4. Vía de la transferencia de electrones; 5. Enzimas para la oxidación de los ácidos grasos insaturados y 6. Síntesis de cuerpos cetónicos. Ya en el interior de la mitocondria, los ácidos grasos entran en la espiral de la β -oxidación. Por cada vuelta de ciclo de β -oxidación, se forma una molécula de acetil-CoA y un acil-CoA de dos átomos de carbono menos que el acil-CoA inicial que, a su vez, puede ir entrando las veces que fuera necesario en nuevos ciclos de β -oxidación hasta convertirse en su totalidad en acetil-CoA. La β -oxidación consta de 4 etapas catalizadas por: acil-CoA deshidrogenasa; enoil-CoA hidratasa; 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y 3-cetoacil-CoA tiasa. Existen 4 deshidrogenasas de diferente longitud de cadena de acil-CoA: deshi-

drogenasa de cadena muy larga (VLCAD) específica de acil-CoA de 14 a 24 átomos de carbono; deshidrogenasa de cadena larga (LCAD) específica de acil-CoA de 10 a 18 átomos de carbono; deshidrogenasa de cadena media (MCAD) específica de acil-CoA de 4 a 12 átomos de carbono y deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) específica de acil-CoA de 4 a 6 átomos de carbono.

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) es un error innato del metabolismo de la β -oxidación que se caracteriza por una acumulación de ácidos grasos y, en consecuencia, de acilcarnitinas, de entre 12 y 16 carbonos.

La deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) se caracteriza por una acumulación de acilcarnitinas de cadena larga pero específicamente de las hidroxí-derivadas. Pueden tener un espectro de síntomas variando el grado de severidad entre los pacientes, aun con el mismo genotipo.

La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT 2) presenta un espectro variable de síntomas y de gravedad (afecciones severas que pueden conducir a la muerte hasta otras más moderadas). Se caracteriza por una acumulación de

ácidos grasos de cadena larga y una deficiencia relativa de las acilcarnitinas de cadenas corta y media. Se distinguen dos formas de presentación: infantil severa y del adulto. La forma infantil severa o hepatocardiomuscular se puede manifestar como episodios de hipoglucemia hipocetósica, hepatomegalia, cardiomiopatía con arritmias cardíacas o fallo multiorgánico. En adultos jóvenes (15-30 años), sobre todo varones, se presenta la forma muscular, que se suele manifestar como debilidad o dolor muscular, rabiomiolisis y mioglobinuria inducidos por el ejercicio y, en más raras ocasiones, por ayuno, frío, estrés emocional o infecciones. En períodos intercrisis, se suelen encontrar asintomáticos y con niveles normales de creatinfosfoquinasa (CPK). La afectación cardíaca es excepcional. En ocasiones puede existir fallo renal secundario a la mioglobinuria y, en muy pocos pacientes, alteración de la cetogénesis por ayuno.

La deficiencia de la carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT) es un error innato del metabolismo severo en el que se acumulan acilcarnitinas de cadena larga fuera de la matriz mitocondrial, debido a la deficiencia enzimática. Las manifestaciones clínicas suelen presentarse en los primeros días de vida con colapso cardiorrespiratorio y arritmias ventriculares, cursando posteriormente con coma hipoglucémico, hiperamonemia, debilidad muscular con aumento de CPK y fallo hepático que le conduce a la muerte, generalmente antes del tercer mes de edad. Los órganos predominantemente afectados son cerebro, corazón, musculoesquelético e hígado. Cursa con hipoglucemia hipocetósica, aciduria dicarboxílica severa con exceso de especies insaturadas.

La deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD o aciduria glu-

tárica tipo II), agrupa una serie de errores innatos del metabolismo causados por defectos en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO, vía que transfiere electrones desde la primera etapa de la β -oxidación al sistema de transporte de electrones. Estos déficits enzimáticos bloquean la β -oxidación de los ácidos grasos, la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada y de glutaril-CoA en la vía metabólica de lisina, triptófano e hidroxilisina. Este grupo representa uno de los errores más graves de la β -oxidación de los ácidos grasos. El cuadro se puede manifestar en forma de hipoglucemia, hipotonía, acidosis, cardiomiopatía y coma en el período neonatal, siendo fatal en muchas ocasiones. Otras formas menos severas se manifiestan de forma similar a la MCAD, con inicio más tardío y con cuadros intermitentes que pueden simular a los vómitos cíclicos y con debilidad muscular moderada o severa o encefalopatías agudas asociadas con infecciones. Algunos pacientes responden al tratamiento con riboflavina (vitamina B₂), ya que actúa como cofactor en la transferencia de electrones.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Se debe alertar a los padres de que el paciente puede sufrir una descompensación metabólica:

- Ante cualquier enfermedad intercurrente.
- Situaciones clínicas que originen ayuno.
- Ejercicio prolongado.
- Infecciones.
- Exposición al frío.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Diarreas.

- Fiebre.
- Rechazo alimentario.
- Palidez y sudoración fría.
- Dolor muscular.
- Debilidad muscular (flaccidez).
- Hipotonía.
- Somnolencia.
- Letargia.
- Disminución del nivel de conciencia.

1.3. Medidas domiciliarias

Ante el comienzo de una intercurrentia, la medida domiciliaria principal es evitar el ayuno prolongado. El objetivo es evitar la movilización de los ácidos grasos como soporte energético, mediante el aporte de dosis altas de glucosa oral.

Para ello se aconseja:

- Aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de carbohidratos como frutas, mermeladas, pastas, arroz, pan, maizena o gofio.
- No retrasar estas medidas, incluso en caso de duda.
- Los pacientes con dolor o debilidad muscular inducidos por el ejercicio se benefician, al menos durante 1 hora, si el ejercicio es de moderada intensidad, del aporte de triglicéridos de cadena media (MCT) (mejor mezclado con una bebida de carbohidratos) 20 minutos antes de la realización del mismo a dosis de 0,25-0,5 g MCT/kg. Deben realizar períodos de descanso y rehidratación si los entrenamientos son largos.

Si presenta o comienza con intolerancia digestiva:

- Utilizar carbohidratos simples (15 g) en forma de agua azucarada (3 cucharadas de postre de azúcar en agua), zumos de frutas (100 g), soluciones glucosadas orales (15 g en forma de ampollas o pastillas), polímeros de glu-

cosa o maltodextrina (Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica)] a pequeños sorbos según el esquema de la Tabla 1.

- Si el paciente rechaza la vía oral, se puede realizar este esquema mediante infusión continua por vía nasogástrica o por gastrostomía si fuera portador de la misma.
- Si el niño se va recuperando y comienza a comer, es aconsejable que continúe ingiriendo polímeros de glucosa o maltodextrina de forma adicional hasta mantener su dieta habitual.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si presenta intolerancia a sólidos y líquidos, o si las medidas anteriormente recomendadas resultan insuficientes deben acudir al hospital.

Si debe acudir al hospital, se recomienda:

- Evitar retrasos en el desplazamiento.
- Llevar la medicación.
- Llevar el informe clínico del paciente.
- Llevar el protocolo de urgencias.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

En la oxidación de los ácidos grasos (AG) están implicados más de 25 enzimas y transportadores. El producto final es el acetyl-CoA, que puede ser utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos o, a través del ciclo de Krebs, formar CO₂ y H₂O. La oxidación de los ácidos grasos requiere varias etapas (Fig. 1):

Trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II,...

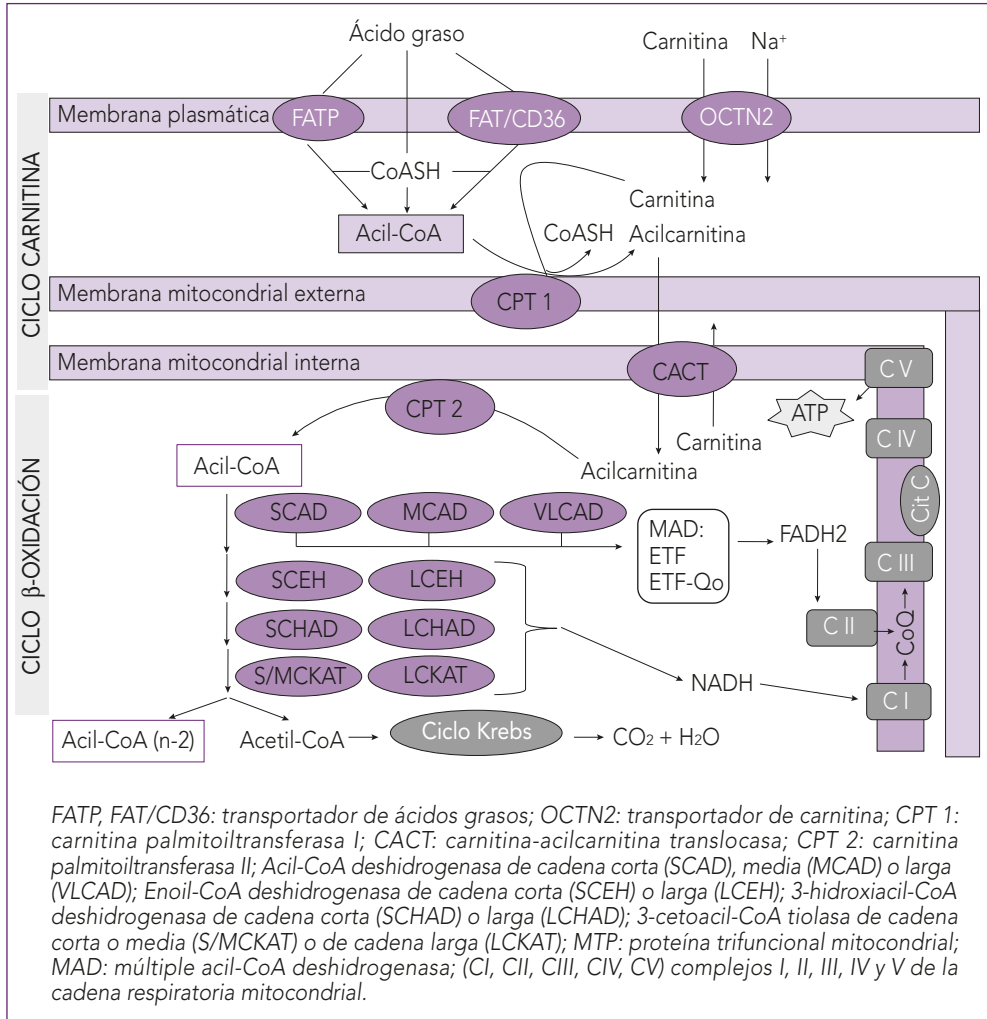


FIGURA 1. Ciclo de la carnitina y de la β -oxidación.

1. Captación y activación de los AG por las células.
2. Ciclo de la carnitina para pasar los AG a la matriz mitocondrial.
3. Espiral de la β -oxidación.
4. Vía de la transferencia de electrones.
5. Enzimas para la oxidación de los ácidos grasos insaturados.
6. Síntesis de cuerpos cetónicos.

Ya en el interior de la mitocondria, los ácidos grasos entran en la espiral de la

β -oxidación (Fig. 1). Por cada vuelta de ciclo de β -oxidación se forma una molécula de acetil-CoA y un acil-CoA de dos átomos de carbono menos que el acil-CoA inicial que, a su vez, puede ir entrando las veces que fuera necesario en nuevos ciclos de β -oxidación hasta convertirse en su totalidad en acetil-CoA. La β -oxidación consta de 4 etapas catalizadas por:

1. Acil-CoA deshidrogenasa, donde la coenzima es la FAD.

2. Enoil-CoA hidratasa.
3. 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, donde la coenzima es la NAD.
4. 3-cetoacil-CoA tiolasa.

Existen 4 deshidrogenasas FAD específicas de diferente longitud de cadena de acil-CoA: deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) específica de acil-CoA de 14 a 24 átomos de carbono; deshidrogenasa de cadena larga (LCAD) específica de acil-CoA de 10 a 18 átomos de carbono; deshidrogenasa de cadena media (MCAD) específica de acil-CoA de 4 a 12 átomos de carbono y deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) específica de acil-CoA de 4 a 6 átomos de carbono.

La **deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)** es un error innato del metabolismo de la β -oxidación de caracterización molecular reciente; pero de descripción clínica algo anterior a LCAD. La deficiencia de VLCAD se caracteriza por una acumulación de ácidos grasos y, en consecuencia, de acilcarnitinas, de entre 12 y 16 carbonos. Debido al déficit enzimático, existe una acumulación intramitocondrial de ésteres de acil-CoA de cadena larga que, tras la transesterificación con carnitina, son liberados dentro del plasma como acilcarnitinas y excretados en la bilis.

La **deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)** se caracteriza por una acumulación de acilcarnitinas de cadena larga pero específicamente de las hidroxi-derivadas. Bioquímicamente se han descrito 2 formas de deficiencia de LCHAD. En la primera forma (Tipo I) son deficientes las 3 actividades de la proteína trifuncional mitocondrial (deficiencia de MTP). Han sido descritos muy pocos casos. En la segunda forma (Tipo II), que es la más frecuente, existe una deficiencia aislada de la ac-

tividad deshidrogenasa (deficiencia de LCHAD) con actividad normal de hidratasa (78%) y actividad moderadamente descendida de tiolasa (59% del control). Pueden tener un espectro de síntomas variando el grado de severidad entre los pacientes, aun con el mismo genotipo.

La **deficiencia de carnitina palmitoil-transferasa II (CPT 2)** es un error innato del metabolismo con un espectro variable de síntomas y de gravedad (afecciones severas que pueden conducir a la muerte hasta otras más moderadas). Debido al déficit de CPT 2, las acilcarnitinas de cadena larga no pueden ser convertidas en sus correspondientes acil-CoAs, acumulándose en la matriz mitocondrial. Estas acilcarnitinas pueden ser transportadas fuera de la mitocondria (se aprecian niveles elevados en plasma), produciéndose la vía metabólica alternativa de la β -oxidación peroxisomal con producción de intermediarios de cadena media, los cuales son posteriormente oxidados por completo en la mitocondria, al no requerir del ciclo de la carnitina. Por ese motivo, en esta entidad no se apreciará aciduria dicarboxílica. Se distinguen dos formas de presentación: infantil severa y del adulto. La forma infantil severa o hepatocardiomiopática se puede manifestar como episodios de hipoglucemia hipocetósica, hepatomegalia, cardiomiopatía con arritmias cardíacas o fallo multiorgánico. En adultos jóvenes (15-30 años), sobre todo varones, se presenta la forma muscular, que se suele manifestar como debilidad o dolor muscular, rabdomiolisis y mioglobinuria inducidos por el ejercicio y, en más raras ocasiones, por ayuno, frío, estrés emocional o infecciones. En períodos intercrisis se suelen encontrar asintomáticos y con niveles normales de creatinfosfoquinasa (CPK). La afectación cardíaca es

excepcional. En ocasiones puede existir fallo renal secundario a la mioglobulinuria y, en muy pocos pacientes, alteración de la cetogénesis por ayuno.

La deficiencia de la carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT) es un error innato del metabolismo severo en el que se acumulan acilcarnitinas de cadena larga fuera de la matriz mitocondrial, debido a la deficiencia enzimática. Parte de las acilcarnitinas son, probablemente, degradadas en los peroxisomas, observándose acilcarnitinas de cadena corta en orina. Las manifestaciones clínicas suelen presentarse en los primeros días de vida con colapso cardiorrespiratorio y arritmias ventriculares cursando, posteriormente con coma hipoglucémico, hiperamonemia, debilidad muscular con aumento de CPK y fallo hepático que le conduce a la muerte, generalmente antes del tercer mes de edad. Los órganos predominantemente afectados son cerebro, corazón, musculoesquelético e hígado. Cursa con hipoglucemia hipocetósica, aciduria dicarboxílica severa con exceso de especies insaturadas. La carnitinemia libre se encuentra muy descendida ($< 5 \mu\text{M}$) y los niveles de acilcarnitinas de cadena larga (C16, C18) se encuentran elevados, similar a los de CPT 2.

La deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) o (aciduria glutárica tipo II), agrupa una serie de errores innatos del metabolismo causados por defectos en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO, vía que transfiere electrones desde la primera etapa de la β -oxidación al sistema de transporte de electrones. Estos déficits enzimáticos bloquean la β -oxidación de los ácidos grasos, la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada y de glutaril-CoA en la

vía metabólica de lisina, triptófano e hidroxilisina. Este grupo representa uno de los errores más graves de la β -oxidación de los ácidos grasos. El cuadro se puede manifestar en forma de hipoglucemia, hipotonía, acidosis, cardiomiopatía y coma en el período neonatal, siendo fatal en muchas ocasiones. Otras formas menos severas se manifiestan de forma similar a la MCAD, con inicio más tardío y con cuadros intermitentes que pueden simular los vómitos cíclicos y con debilidad muscular moderada o severa o encefalopatías agudas asociadas con infecciones. Algunos pacientes responden al tratamiento con riboflavina (vitamina B₂), ya que actúa como cofactor en la transferencia de electrones.

2.2. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes precisarán ingreso en planta de hospitalización.

Ante la duda, es aconsejable su ingreso; aunque solo fuera para observación y durante un corto período de tiempo en el Servicio de Urgencias o en planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General).

Actitud a seguir

Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos si se encuentra en estado de *shock* o grave.

Realizar una exploración clínica completa, incluyendo presión arterial y la escala de coma de Glasgow, incluso si no presenta encefalopatía.

Las principales complicaciones son: hipoglucemia, cardiomiopatía, encefalopatía y rabdomiolisis.

Debe realizarse una valoración cardiológica incluyendo ecocardiograma 2D si presentara signos cardio-respiratorios.

Análítica de Urgencias

Se deben realizar las siguientes determinaciones:

Sangre

- Hemograma.
- Glucemia capilar y venosa.
- Gasometría.
- Electrolitos.
- Urea.
- Lactato.
- Amonio.
- CK.
- Transaminasas.
- GGT.
- Estudio de coagulación.
- Acilcarnitinas en sangre.
- Hemocultivo.
- Reactantes de fase aguda.

Orina

- Mioglobina (se puede usar la tira de determinación de sangre en orina).

2.3. Medidas farmacológicas y de fluidos

Se debe hacer la intervención terapéutica de forma inmediata, incluso antes de la aparición de hipoglucemia (glucosa en sangre $< 46,8$ mg/dl, $< 2,6$ mmol/L), ya que esta se produce en estadios avanzados de la descompensación.

El objetivo es evitar la movilización de los ácidos grasos como soporte energético, mediante el aporte de dosis altas de glucosa oral o intravenosa.

Retrasos en el tratamiento de urgencia pueden provocar muerte súbita o daño cerebral permanente.

¿Vía oral o vía intravenosa?

El primer punto a decidir es si se realiza tratamiento oral o intravenoso, que dependerá fundamentalmente del estado

clínico del paciente y de la tolerancia oral. En todo caso, si existen dudas se debe optar por la vía intravenosa.

Vía oral

Se debe optar por esta vía si el paciente presenta un relativo buen estado general, se encuentra consciente y no vomita.

Para ello se usarán polímeros de glucosa o maltodextrina a pequeños sorbos de forma regular o mediante bolos pequeños cada 2 horas según el esquema de la Tabla 1.

Si rechaza la vía oral se puede administrar a través de sonda nasogástrica o por gastrostomía si fuera portador de la misma.

En caso de deshidratación se debe administrar solución de rehidratación oral que contenga electrolitos, suplementada con maltodextrina o polímeros de glucosa.

Tratar específicamente la infección, si la hubiera.

Vía intravenosa

Se debe optar por esta vía si el paciente presenta vómitos, letargia o afectación del estado general.

- Administrar de forma inmediata 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) en pocos minutos.
- Si hay hipoglucemia administrar glucosa hipertónica al 25% (2 ml/kg) intravenosa o de 7 a 12 mg/kg/min de glucosa endovenosa al 10%, monitorizando la misma hasta estabilizar los niveles de glucemia alrededor de 110-120 mg/dl (5-6 mmol/L). Es preferible el uso de una vía central.
- Concomitantemente es necesario asegurar una hidratación adecuada. Para ello administrar 10 ml/kg de solución salina normal. Si el paciente presenta

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
>10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. Cantidades sugeridas desde el año de vida cada 2 horas: 1-2 años: 80-100 ml; 2-6 años: 100-125 ml; 6-10 años: 125-165 ml; 10 años: 150-175 ml. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

mala circulación periférica o está en estado de shock administrar un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal tras la administración de la solución glucosada y repetir dicho bolo de solución salina normal si persiste la mala circulación periférica.

- Mantener la administración de 5 ml/kg/h de glucosa al 10% hasta que se encuentre disponible una solución de glucosa al 10% + solución salina al 0,45%. Se prepara añadiendo a una bolsa de 500 ml de glucosa al 10%, 7,5 ml de cloruro sódico concentrado al 30%.
- El volumen de líquidos que se debe administrar se calcula según el déficit + mantenimiento:
 - Déficit: se calcula a partir del peso reciente o se estima según los signos clínicos.
 - Mantenimiento: para calcular el volumen para 24 horas, se aconseja usar la fórmula de Holliday-Segar:
 - 100 ml/kg para los primeros 10 kg de peso.

- 50 ml/kg para los siguientes 10 kg de peso.

- 20 ml/kg para el peso restante.

Descontar el volumen administrado del total para las primeras 24 horas.

- Calculado el déficit y el mantenimiento se debe administrar en las siguientes 24 horas.

- Se continuará la misma solución si precisara mantener líquidos intravenosos.

- Valorar la probable sobrecarga de líquidos en los pacientes afectos de miocardiopatía.

Si presentara glucemia superior a 250 mg/dl (14 mmol/L), administrar infusión de insulina intravenosa (0,05-0,1 UI/kg/h) o según protocolos del paciente pediátrico con diabetes, sin disminuir la infusión de glucosa.

Una vez haya realizado diuresis, administrar potasio a dosis de mantenimiento o terapéutica si existiera hipopotasemia.

Si se constata acidosis metabólica, se debe corregir rápidamente con bicarbonato sódico intravenoso.

Inicialmente no es necesario tratar la hiperlactacidemia o la hiperamoniemia, si ambas son leves o moderadas. Si los niveles de amonio son $> 200 \mu\text{g/dl}$ ($110 \mu\text{mol/L}$) se debe tratar, pudiéndose utilizar N-carbamilglutamato a dosis de 250 mg/kg/día .

Con respecto al uso de carnitina en las descompensaciones agudas no existe consenso, ya que algunos grupos aconsejan abandonarla por la posibilidad de producción de acilcarnitinas tóxicas, que pueden provocar muerte súbita y otros grupos la recomiendan, bien por vía oral ($100\text{-}200 \text{ mg/kg/día}$) en 4 dosis o en perfusión continua intravenosa según la gravedad. La tendencia actual es a no usarla y, en caso absolutamente necesario, hacerlo por vía oral.

Otras medidas: evitar el *ácido piválico*, *valproico*, *salicilatos* y *acetaminofen* por consumir carnitina y la *adrenalina* por su efecto lipolítico.

2.4. Valoración de la evolución

La valoración de la evolución de la descompensación se basará en la exploración clínica y en el control analítico, que se deben realizar a las 4-6 horas. Si el estado del paciente es muy grave se incrementarán los controles clínicos y las determinaciones analíticas en períodos inferiores a 4 horas.

La exploración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y la presión arterial. Se debe comprobar si el cuadro clínico ha empeorado o no ha mejorado.

El control analítico incluirá:

- Gasometría.
- Glucemia.
- Electrolitos.
- Urea.
- Amonio (si hiperamoniemia).

Si mejora, continuar.

Si existe deterioro, consultar con especialista.

Si el paciente está en coma su resolución puede ser rápida aunque, en otras ocasiones puede durar 2-4 horas o incluso 1-2 días, dependiendo de la severidad.

Realizar controles de electrolitos cada 24 horas si se mantiene la perfusión de fluidos intravenosos.

2.5. Reintroducción de tolerancia oral

Se debe reiniciar la alimentación por vía oral lo más pronto posible, una vez que el paciente se encuentre en alerta y hayan cesado los vómitos si los hubiera presentado. De esta forma, recibirá mayor aporte calórico eficaz. Lo más aconsejable es comenzar con polímeros de glucosa solubles al 10%, que se aumentará de forma progresiva en concentración y volumen según el grado de tolerancia. No se aconseja el retraso de la ingesta de proteínas, ya que prolonga el catabolismo.

2.6. Criterios de alta

El alta se dará cuando el equipo médico esté seguro de la buena evolución del cuadro, el paciente esté estable y se haya comentado o valorado por el especialista.

La familia debe estar de acuerdo con el alta y conocer la sintomatología de descompensación metabólica así como su protocolo de actuación domiciliario por si precisara reingreso.

2.7. Recomendaciones al alta

Una vez dado de alta el paciente debe continuar con su dieta específica, el tratamiento farmacológico si lo tuviera y las medidas de apoyo.

Tratamiento dietético

- La base fundamental y la medida principal del tratamiento para todas

TABLA 2. Períodos de ayuno en situación metabólica estable

Edad	Horas de ayuno nocturno
Neonatos	3
< 6 meses	4
6-12 meses	6-8
> 1 año	8-10

las formas es la prevención de los períodos de ayuno, debiéndose usar hidratos de carbono de absorción lenta para mantener niveles en sangre de normoglucemia:

- Para ello se aconsejan comidas frecuentes durante el día, que aseguren un aporte constante de glucosa:
 - Para niños menores de 1 año de edad, las comidas deben ser cada 3-4 horas.
 - Para niños mayores de 1 año, las comidas pueden ser cada 4-5 horas y nunca superior a 8 horas de ayuno.
- Los períodos de ayuno quedan especificados en la Tabla 2.
- Es necesario realizar una comida a medianoche. Se puede usar almidón de maíz crudo (maizena) a partir de los 8 meses de edad, preparándola en una suspensión de agua fría con una relación peso/volumen de 1:2, o con leche (sin calentar), natillas o yogur, no debiéndose mezclar con azúcar (debido a su rápida absorción). Se comienza con 1-1,5 g/kg y puede ser incrementada gradualmente hasta 1,75-2 g/kg a los 2 años de edad.
- En caso de no usarse maizena, se puede recurrir a la ingestión de otros hidratos de carbono.
- No omitir nunca el desayuno.

- En casos graves, sobre todo con afectación cardiaca o dificultad para la alimentación, se debe plantear la nutrición enteral a débito continuo nocturna a través de sonda nasogástrica o gastrostomía.

El tratamiento dietético se completa con una restricción del aporte graso a un 30% o menos de la energía total, del cual un 10% deben ser triglicéridos de cadena larga (LCT) y un 10-20% triglicéridos de cadena media (MCT), así como un incremento de los carbohidratos. En la Tabla 3 se especifican los alimentos recomendados, limitados o con moderación y los desaconsejados.

- Para lactantes y niños pequeños existen preparados comerciales completos con alto aporte de MCT [Monogen® (Nutricia-SHS); Lipistar® (Vitaflo)].
- El MCT se puede usar de forma pura a dosis de 2-3 g/kg/día en el primer año de vida y 1-1,25 g/kg/día en los mayores de 1 año, debiendo suponer el 10-20% de la energía total. Algunos pacientes se benefician del uso de heptanoato.
- La alimentación debe ser saludable y variada.
- Elegir preferentemente alimentos naturales.
- Debe leerse con detalle la composición de los alimentos preparados, congelados o enlatados, principalmente en el contenido graso y en el aceite utilizado.
- Para cocinar los alimentos es aconsejable realizarlos asados en su jugo, en horno, cocidos, a la plancha, en microondas o en papillote. Evitar los empanados, estofados, rebozados, fritos,...
- Se puede cocinar con cebolla, pimienta, tomate natural.

TABLA 3. Alimentos en los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos

	Alimentos recomendados	Alimentos limitados o con moderación	Alimentos desaconsejados
Lácteos	Leche y yogur desnatados Quesos menor a un 20% de grasa Requesón Queso fresco (tipo Burgos o Villalón) Derivados lácteos hechos con leche desnatada	Quesos entre 20-30% de grasa Natillas sin huevo Flan de vainilla Helados lácteos	Leche entera Derivados lácteos de leche entera (nata, cremas) Quesos duros o mayor a un 30% de grasa
Cereales	Pan, pasta italiana, arroz, harinas de cereales, gofio, cereales, krispis, frostis, sémola de trigo, tapioca Integrales y galletas integrales (mayores de 4 años de edad)	Pasta italiana con huevo Pizza, canelones, lasaña Pan de baguette Soja en grano	Bollería y pastelería (magdalena, croissant, ensaimadas, bollos, hojaldres, bizcochos, pasteles, torrijas, buñuelos,...), galletas, ganchitos
Frutas	Todas	Aguacate, aceitunas	
Verduras y hortalizas	Todas		Patatas chips
Legumbres	Todas		
Carnes y aves	Pollo y pavo sin piel Conejo, ternera Codorniz, perdiz Caballo	Jamón serrano sin tocino Jamón cocido (no de York) o lacón Salchichas de pollo o ternera Caza Vaca, buey, cerdo, cordero y cabrito bien limpio de grasa Fiambre de pavo o pollo (90% sin grasa)	Embutidos (salami, mortadela, salchichón, chorizo, butifarra, sobrasada...) Hamburguesas comerciales Salchichas, morcillas Paté Visceras (riñones, callos, mollejas, sesos, hígado,...) Pato, ganso, gallina Vaca, buey, cordero, cerdo y cabrito con grasa
Pescados y mariscos	Blanco (merluza, lenguado, gallo, mero, bacalao, emperador, dorada, salmónete, rape, pescadilla, trucha...) Mariscos (almejas, cangrejo, calamares, sepia, caracoles, cigalas, congrio, gambas, langosta, langostino, mejillones, ostras, pulpos)	Azul (bonito, atún, caballa, salmón, boquerón, sardina, chicharro,...) Marisco (anchovas)	Pescado azul en conserva Huevas de pescado Caviar Marisco (anguilas)

Trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II,...

TABLA 3. (Continuación) Alimentos en los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos

	Alimentos recomendados	Alimentos limitados o con moderación	Alimentos desaconsejados
Azúcares	Azúcar, miel, caramelos de azúcar, mermeladas, frutas en almíbar, sorbetes, polos, compota, dulce de membrillo, gomas de frutas, repostería casera realizada con leche desnatada	Cacao en polvo con azúcar e instantáneo	Pastelería y bollería industrial Chocolate Dulces navideños Postres que contengan leche entera, huevo, nata o mantequilla Cacao en polvo sin azúcar a la taza
Huevos	Clara de huevo	Huevo entero	
Aceites y grasas	Ketchup	Aceite de oliva, girasol, maíz, soja (conociendo con exactitud la cantidad que le está permitida) Mostaza Bechamel Salsa de tomate en conserva	Mantequilla, manteca, margarina, panceta, sebo, tocino, bacón, aceite de palma y coco Mayonesa
Bebidas	Agua mineral, zumos de frutas, infusiones, bebidas refrescantes		
Frutos secos	Castañas, dátiles		Coco Cacahuetes, almendras, avellanas, nueces, pistacho Pipas de girasol
Varios		Croquetas caseras (con la cantidad permitida de aceite)	Alimentos precocinados que precisan fritura (empanadillas, carne o pescado empanado, croquetas,...) Churros Palomitas de maíz
Forma de preparación de los alimentos	Cocidos, asados en su jugo al horno. Crudos. En papillote A la plancha. Cocido o asado en microonda	Estofados (controlar la cantidad de aceite permitida)	Empanados, fritos, rebozados

- No cocinar con bacón, mantequilla, margarina, nata o embutidos.
- Si se usan salsas, que estén elaboradas con leche desnatada o derivados de leche desnatada, sin yema de huevo y con cantidad conocida de los aceites permitidos y ajustándose al global de la dieta.
- Añadir solamente la cantidad del aceite aconsejada para la elaboración de las comidas.
- No se aconseja el aceite MCT para cocinar, solo en crudo.
- Los productos lácteos deben ser desnatados.
- Evitar los quesos grasos (superior al 20%).
- Evitar el consumo de mantequilla y margarina.
- Evitar los helados cremosos, la nata y la crema.
- Evitar la manteca, el tocino, la panceta y el bacón.
- Quitar la grasa visible ("lo blanco") de carnes y pescados.
- Evitar las carnes grasas de mamíferos adultos como cordero, buey, vaca, algunas partes de cerdo y cabrito con grasa, que contienen 20-30 g de grasa por 100 g. Son más aconsejables las carnes de animales jóvenes como las de ternera y el cordero lechal que contiene 8-12 g de grasa por 100 g. Asimismo son más aconsejables el pollo sin piel, el conejo y la caza, que contienen 5-8 g de grasa por 100 g.
- Evitar los embutidos (mortadela, chorizo, salami, etc.) y el paté. Ajustar con el resto de la alimentación cuando se toma.
- Evitar las vísceras, morcillas, callos, mollejas, sesos, etc.
- Retirar la capa de grasa que se forma después de enfriar los caldos preparados con huesos, tocino o carnes grasas.
- Tener cuidado con los alimentos elaborados con grasa vegetal. Si no se especifica el tipo de grasa lo más probable es que se hayan elaborado con aceite de coco o palma.
- Evitar los productos de pastelería y repostería industrial (*croissant*, magdalenas, *donuts*, ensaimadas, etc.).
- Los pescados azules (caballas, atún, bonito, sardinas, chicharro, salmón, etc.) deben evitarse en conserva. Estos pescados poseen mayor proporción de grasa que los blancos (merluza, gallo, lenguado, lubina, dorada, etc.) por lo que se deben tomar con moderación y ajustando con el resto de la dieta.
- La mayoría de los mariscos (almejas, cangrejo, calamares, sepia, caracoles, cigalas, congrio, gambas, langosta, langostino, mejillones, ostras, pulpos) pueden ser incluidos en la dieta, salvo las anchoas (con moderación) y las anguilas (desaconsejadas).
- Las frutas, verduras, cereales, legumbres y hortalizas pueden ser ingeridas de forma más libre, salvo la soja en grano.
- Tomar con mucha moderación aceitunas y aguacate por su riqueza en ácido oleico.
- Ajustar el resto de la dieta cuando se toma huevo entero. Deben limitarse las yemas, siendo más libre el consumo de claras.
- Evitar los alimentos precocinados, sobre todo los realizados con fritura (empanadillas, croquetas, empanados, fritos de pescado, etc.), patatas *chips* y con moderación *pizzas*, *lasaña* y *canelones*.
- El aporte de los ácidos grasos esenciales linoleico y linolénico debe ser,

respectivamente, 3-4% y 0,5-1% del total calórico (relación 5/1-10/1). Para ello, incluir en la dieta aceites vegetales como fuente de precursores de ácidos grasos esenciales, dentro del 10% de los LCT. Sugerimos el aceite de soja. Otros aceites que se usan con el mismo fin son los de nuez, canola, linaza, girasol, germen de trigo y cártamo.

- El aceite de soja y el de nuez no se deben usar para la cocción, ya que soportan mal las altas temperaturas y dan un olor desagradable. Solo usar para aliños en crudo.
- En pacientes con trastornos del complejo MTP (proteína trifuncional mitocondrial) incluyendo LCHAD, aporte de ácido docosahexaenoico (DHA) a dosis de 65 mg/día en niños con peso inferior a 20 kg y de 130 mg/día con peso superior a 20 kg. Existen grupos que no aconsejan su uso rutinario, aunque añaden aceite de nuez a la dieta.

Tratamiento farmacológico

- **Polivitamínico:** se debe suplementar con un complejo polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) por el riesgo de déficit.
- **Carnitina:** la tendencia actual es a no prescribirla en estas entidades, ya que permanece aún en cierta controversia por el riesgo del acúmulo de acilcarnitinas de cadena larga y su potencial efecto en la producción de arritmias cardíacas. Puede ser contraproducente en los trastornos relacionados con el transporte de las acilcarnitinas (deficiencias de CPT 1, CPT 2 y CACT). Solo se debería valorar y con mucha precaución si se demuestran niveles

bajos de carnitina, administrándose dosis bajas de 20-50 mg/kg/día en 4 tomas antes de las comidas. En adultos la dosis recomendada es de 150 mg/kg/día.

- **Creatina:** se puede probar el uso de creatina (4 g/día) en pacientes con LCHAD y frecuentes descompensaciones metabólicas con sintomatología muscular y que no responden a los cambios dietéticos.
- **DL-3-hidroxi butirato:** se ha probado el uso de cuerpos cetónicos (beta-hidroxi butirato de sodio, 700-900 mg/kg/día) por vía enteral, como fuente de acetil-CoA.
- Evitar el *ácido piválico*, *valproico*, *salicilatos* y *acetaminofen* por consumir carnitina y la *adrenalina* por su efecto lipolítico.

Otros

- En pacientes con trastornos severos y/o con descompensaciones frecuentes, valorar la colocación de una vía central (*port-a-cath*), para poseer una vía de fácil acceso en caso de urgencia.
- Monitorización, mediante análisis periódicos de sangre, de los niveles en plasma de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles.
- Preoperatorio: si el paciente requiere período de ayuno por cualquier intervención, incluidas extracciones dentales, se recomienda la administración intravenosa de suero glucosado al 10% antes, durante y después de la intervención.
- Los pacientes con dolor o debilidad muscular inducidos por el ejercicio se benefician, al menos durante 1 hora si el ejercicio es de moderada intensidad, del aporte de MCT (mejor mez-

clado con una bebida de carbohidratos) 20 minutos antes de la realización del mismo a dosis de 0,25-0,5 g MCT/kg. Deben realizar períodos de descanso y rehidratación si los entrenamientos son largos.

BIBLIOGRAFÍA

- Angdisen J, Moore VD, Cline JM, Payne RM, Ibdah JA. Mitochondrial trifunctional protein defects: molecular basis and novel therapeutic approaches. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2005; 5: 27-40.
- Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2009; 96: 85-90.
- Behrend AM, Harding CO, Shoemaker JD, Matern D, Sahn DJ, Elliot DL, et al. Substrate oxidation and cardiac performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 110-5.
- Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2003; 79: 114-23.
- Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, Connor WE, Mills M, van Calcar S, et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005; 86: 124-33.
- Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, Konstantopoulou V, Maier EM, Möslinger D, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 21.
- Labarthe F. New therapeutic approaches in mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Arch Pediatr.* 2008; 15: 608-10.
- Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 495-500.
- Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Administración de suplementos de carnitina para los errores congénitos del metabolismo (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus 2009*; 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009; 2: CD006659. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Peña Quintana L, Ramos Varela JC, Cazenave Guier E, Cetera Depetris N. Dieta y trastornos de la beta-oxidación. En: *Novartis Consumer Health, SA. Manual de Recomendaciones nutricionales y dietéticas al alta hospitalaria en Pediatría.* Barcelona: Editorial Glosa; 2007. p. 249-56.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema carnitina. En: *Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 599-625.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 524-34.
- Potter BK, Little J, Chakraborty P, Kronick JB, Evans J, Frei J, et al. Variability in the clinical management of fatty acid oxidation disorders: results of a survey of Canadian metabolic physicians. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 115-23.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BMIDG): Long

- chain fat oxidation disorders. Disponible en: [http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-LCFAO v3_685581_18032015.pdf](http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-LCFAO_v3_685581_18032015.pdf) [Acceso: junio de 2015].
- Sanjurjo P, García-Villoria J, Peña-Quintana L, Merinero B, Couce ML, Ribes A. Protocolo de la AECOM. Deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *Acta Pediátrica Española*. 2011; 69 (Supl.): S 77.
 - Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 555-61.
 - Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 498-505.
 - Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Quijada-Fraile P, Dalmau J, et al. Carnitine-Acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep*. 2015; 20: 11-20.
 - Wanders RJA, Vreken P, Boer MEJ, Wijburg FA, Gennip AH, Ijlst L. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA β -oxidation. *J Inher Met Dis*. 1999; 22: 442-87.
 - Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 501-6.

17.

Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa)

M. Ruiz Pons, E. Rodríguez Carrasco

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- La deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa) es un defecto congénito que afecta a la formación de cuerpos cetónicos y también al metabolismo de un aminoácido denominado leucina.
- Los cuerpos cetónicos son unos compuestos ácidos que se forman en el hígado a partir de los ácidos grasos, y son empleados por muchos tejidos para obtener energía. El cerebro es uno de ellos. Cuando se acaban las reservas de glucosa, el cerebro utiliza los cuerpos cetónicos como alternativa para obtener energía porque no lo puede hacer directamente a partir de las grasas, convirtiéndose en compuestos esenciales en las situaciones de ayuno.
- En esta enfermedad, los pacientes se descompensan cuando tienen que enfrentar situaciones de ayuno o de infección (enfermedades febriles, vómitos, diarreas) en las que el cuerpo necesita más energía y se han terminado las reservas de glucosa. La fuente

alternativa de energía son las grasas, en forma de cuerpos cetónicos, pero el sujeto no los puede extraer de ellas porque hay un bloqueo en su formación (Fig. 1). Por ello aparece hipogucemia hipocetósica, acidosis metabólica, aumento del amonio y un perfil de ácidos en orina muy característico de la enfermedad.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los primeros síntomas de descompensación pueden ser sutiles como, por

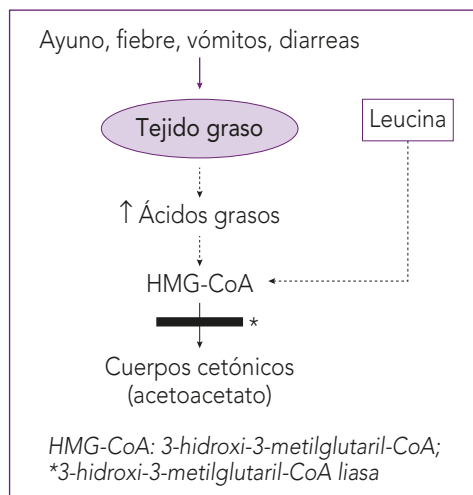


FIGURA 1. Esquema del déficit enzimático.

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. Cantidades sugeridas desde el año de vida cada 2 horas: 1-2 años: 80-100 ml; 2-6 años: 100-125 ml; 6-10 años: 125-165 ml; 10 años: 150-175 ml. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

ejemplo, cambios en el comportamiento, debilidad o “flojera”.

Síntomas:

- Cambios en el comportamiento.
- Náuseas, vómitos.
- Hipotonía, debilidad o “flojera”.
- Disminución del nivel de conciencia.
- Convulsiones.
- Sudoración fría y palidez.

1.3. Medidas domiciliarias

El tratamiento tiene como objetivo dar bebidas orales frecuentes, durante el día y la noche, de polímeros de glucosa para prevenir la hipoglucemia y minimizar la dependencia de la utilización de ácidos grasos y evitar el catabolismo de las proteínas endógenas (especialmente los aminoácidos que se pueden utilizar para formar cuerpos cetónicos).

Si el paciente rechaza la toma vía oral se darán en infusión continua a través de sonda nasogástrica o gastrostomía. La preparación de la solución, que se administra a pequeños sorbos, es como se indica en la Tabla 1.

A medida que el niño se empieza a recuperar y a comer, es importante que siga tomando bebidas adicionales de polímeros de glucosa hasta que se restablezca por completo su dieta normal, sobre todo si no ha comido durante varios días.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si el niño tiene vómitos recurrentes, diarrea profusa, fiebre alta o los padres notan que está más adormilado, acudirá al hospital.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

- La deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a la síntesis de los cuerpos cetónicos. Este enzima también interviene en la vía del catabolismo de la leucina

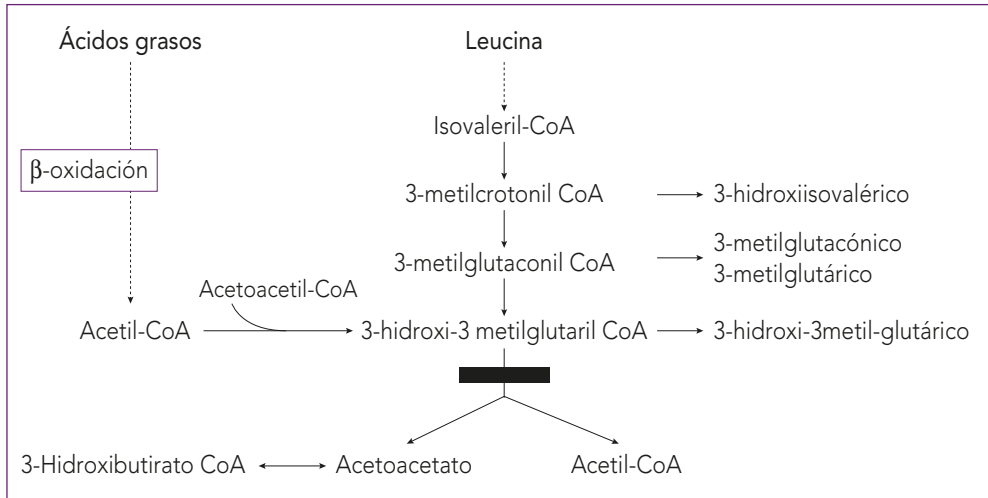


FIGURA 2. Esquema básico de la vía catabólica de degradación del aminoácido leucina, donde participa el enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa).

(aminoácido cetogénico) (Fig. 2). La mayoría del tiempo estos pacientes están asintomáticos. Sin embargo, en las situaciones de estrés como el ayuno, infecciones, vómitos y diarreas, los pacientes pueden desarrollar una enfermedad grave con encefalopatía y episodios similares a accidentes cerebrovasculares.

- La presentación clínica incluye vómitos, hipotonía y una disminución del nivel de conciencia. El laboratorio revela una hipoglucemia hipocetósica, y una acidosis metabólica severa, con aumento del lactato. Muchos asocian una hiperamonemia, hepatomegalia y disfunción hepática simulando un síndrome de Reye. A veces puede complicarse con pancreatitis y cardiomiopatía.
- Algunos pacientes se diagnostican de adultos tras un coma hipoglucémico, convulsiones, cardiomiopatía dilatada, etc.
- El análisis de ácidos orgánicos en orina suele ser diagnóstico por la presencia

de metabolitos de la degradación de la leucina: 3-hidroxi-3-metilglutarato, 3-metilglutacónico, 3-metilglutarato, 3-hidroxiisovalerato y 3-hidroxicrotonilglicina.

2.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los primeros síntomas de descompensación pueden ser sutiles como, por ejemplo, cambios en el comportamiento, debilidad o "flojera".

Síntomas:

- Cambios en el comportamiento.
- Náuseas, vómitos.
- Hipotonía, debilidad, "flojera".
- Disminución del nivel de conciencia.
- Convulsiones.
- Sudoración fría y palidez.
- Hipoglucemia (estado tardío).

La hipoglucemia solo se produce en un estado relativamente tardío, por lo que no debemos fiarnos de los niveles plasmáticos de glucosa ni tampoco retrasar el tratamiento porque los niveles de glucosa no estén bajos. El objetivo debe

ser siempre intervenir mientras los niveles de glucosa sean normales (prevenir la hipoglucemia).

2.3. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso o al menos en Observación de Urgencias. Probablemente muchos de ellos ya habrán iniciado tratamiento domiciliario que debemos preguntar. Siempre hay que escuchar a los padres con atención.

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

Si hay alguna duda, el niño deberá ingresar aunque sea durante unas horas en Observación en Urgencias.

Actitud a seguir

El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos o en una planta de hospitalización (Unidad de Metabopatías o de Pediatría General) según su estado general.

Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya:

- Escala de coma de Glasgow (aunque no esté en coma, servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico).
- Toma de presión arterial.

Análítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Gasometría.
- Amonio.
- Glucemia capilar y venosa.
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.

- Transaminasas.
- GGT.
- CPK.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección.

2.4. Medidas farmacológicas o de fluidos

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de enfermedad del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño está relativamente bien, consciente y no está vomitando se administrará preferentemente maltodextrinas. En el caso de no tener maltodextrina se puede suministrar una dosis de 15 g de carbohidratos simples (p. ej., 100 g de zumo de fruta, 3 cucharadas de postre de azúcar, o 15 g de glucosa en forma de pastillas o ampollas). Hay que tener en cuenta que en estos pacientes el rechazo a beber es un síntoma temprano frecuente así que hay que utilizar una sonda nasogástrica previamente al inicio de una vía intravenosa. Se prepara a partir de polímero de glucosa o maltodextrina en polvo. Se administra como bebida frecuente regular o bolos pequeños cada 2 horas, siguiendo las recomendaciones indicadas en la Tabla 1. Si tiene náuseas, darlo en fracciones más pequeñas o de forma continua por gastroclisis.

Si existe peligro de deshidratación y/o está con vómitos y diarrea, se puede dar una solución de rehidratación oral, ya que contiene electrolitos, que se debe suple-

mentar con polímeros de glucosa, ya que no contiene por sí sola suficiente cantidad de glucosa. Pero en ese caso, es necesario considerar la osmolaridad final de la solución ya que, al añadir polímeros de glucosa hasta una concentración al 10% aumenta la osmolaridad final hasta 320 mOsm/kg, y puede contribuir a perpetuar la diarrea y la deshidratación.

Se deberá tratar cualquier infección.

Vía intravenosa

Las principales indicaciones para el tratamiento por vía intravenosa son:

- Vómitos.
- Letargia.
- Regular estado general.

Fluidos

- Glucosa 200 mg/kg (2 ml/kg de suero glucosado al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) en unos minutos.
- Solución salina normal 10 ml/kg (20 ml/kg si *shock* o circulación periférica deficiente) en bolo inmediatamente después de la glucosa.
- Continuar con glucosa al 10% a 5 ml/kg/h hasta preparar una solución intravenosa de glucosa al 10% + solución salina al 0,45%. La preparación se realiza añadiendo a la bolsa de 500 ml de glucosa al 10% + 11,25 ml de cloruro sódico al 20% concentrado.
- La cantidad de líquidos a administrar se calculará según el déficit + mantenimiento.
 - Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.
 - Mantenimiento (regla de Holliday-Segar):
 - 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
 - 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
 - 20 ml/kg a partir de entonces.

Deducir el fluido inicial administrado del total calculado para las primeras 24 horas.

Añadir potasio cuando orine, si los niveles de potasio en plasma son normales.

Aunque la acidosis puede ser importante, el bicarbonato no se administra de rutina. Sin embargo, si persiste tras la corrección de fluidos y glucosa, y el pH es < 7,1 o si el pH empeora rápidamente, o el exceso de bases es inferior a -15 mmol/L, se administrará bicarbonato.

La dosis inicial de bicarbonato sódico (mmol) es la mitad de la corrección calculada [$0,15 \times \text{peso en kg} \times \text{exceso de bases (mmol/L)}$] mmol de bicarbonato 1 molar a pasar al menos durante 30 minutos. 1 ml de bicarbonato 1 molar al 8,4% contiene 1 mmol de bicarbonato pero debe diluirse en 5 ml de glucosa al 5%. La acidosis normalmente se corrige rápidamente y no suele ser necesario repetir la dosis (comprobar con gasometría). Si fuera necesario, repetir la dosis, valorar otras causas, como sepsis, y reducir la cantidad de cloruro sódico de la sueroterapia intravenosa.

La hiperglucemia puede ser un problema. Si la glucemia es > 250 mg/dl (14 mmol/L), iniciar perfusión de insulina preferible a reducir los aportes intravenosos de glucosa. La supervisión estricta es esencial.

2.5. Valoración de la evolución

Valorar a las 4-6 horas o antes si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Analítica a controlar:

- Glucosa (de laboratorio).
- Gasometría.
- Urea.

- Electrolitos.
- Amonio (si hiperamoniemia).

2.6. Reintroducción de tolerancia oral

Si a las 6 horas deja de vomitar y está consciente, se debe iniciar tomas de polímeros de glucosa soluble inicialmente al 10%, aumentando tanto el volumen como la concentración en función de la tolerancia. A medida que el niño se empieza a recuperar y a comer, es importante que siga tomando bebidas adicionales de polímeros de glucosa hasta que se restablezca por completo su dieta normal, sobre todo si no ha comido durante varios días.

2.7. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

Es importante evitar períodos de ayuno prolongado. En el lactante, es recomendable una toma a media noche hasta el año de vida. El niño mayor suele tolerar ayunos nocturnos de 10-12 horas sin problemas, pero es recomendable darle un resopón que contenga almidón al irse a la cama.

Se recomienda una dieta con una moderada restricción de proteínas (1,5 g/kg/día) y evitar ingestas elevadas de grasas.

3. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Este protocolo solo es un resumen rápido del protocolo de urgencia.

- Las complicaciones mayores de la deficiencia de HMG-CoA liasa o acidemia 3-hidroxil-3-metilglutárica son

la hipoglucemia, la encefalopatía, los episodios similares a accidentes cerebrovasculares y la acidosis metabólica.

- Los pacientes se descompensan en situaciones de ayuno o por una enfermedad intercurrente.
- Hay que empezar de inmediato este tratamiento si el paciente no se encuentra bien, vomita, está hiporreactivo o adormilado, acidótico o hiperventilando (exceso de bases inferior a -10 mmol/L). Ante la duda, se empieza el tratamiento.
- Se le da glucosa inmediatamente (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20% en unos minutos).
- Dar a continuación solución salina normal a 10 ml/kg salvo que el paciente esté hipoperfundido o en *shock*, en cuyo caso se dará a 20 ml/kg como bolo inicial inmediatamente después de la glucosa. Repetir si fuera necesario como en cualquier *shock* no metabólico.
- Se continúa con suero glucosado al 10% y solución salina al 0,45% a 5 ml/kg/h aunque, si no se dispone de esta perfusión, continuar con suero glucosado al 10% hasta que se prepare.

BIBLIOGRAFÍA

- Dixon M, Stafford J, White F, et al. Disorders of mitochondrial energy metabolism, lipid metabolism and other disorders. En: Shaw V (ed.) Clinical paediatric dietetics. 4th ed. Wiley Blackwell; 2015. p. 609-11.
- Fukao T, Mitchell G, Oliver J, et al. Ketone body metabolism and its defects. J Inherit Metab Dis. 2014; 37: 541-51.
- Guía metabólica. Aciduria 3-hidroxil-3-metilglutárica. Información para padres. Disponible en: <http://www.guiametabolica.com>.

- org/ecm/aciduria-3-hidroxi-3-metilglutárica [Acceso: junio de 2015].
- Morris A. Cerebral ketone body metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2005; 28: 109-21.
 - Morris A. Disorders of ketogenesis and ketolysis. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* 5th ed. Springer, Heidelberg; 2012. p. 219-22.
 - Pierron S, Giudicelli H, Moreigne M, et al. Déficit en 3-HMG-CoA lyase à révélation tardive: savoir reconnaître une maladie rare mais traitable. *Archives de Pédiatrie.* 2010; 17: 10-3.
 - Pintos G, Galán A, Díaz A. Alteraciones de la síntesis y de la utilización de cuerpos cetónicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4^a ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 627-41.
 - Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG). Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HM-Glyase-v3_214227_18032015.pdf [Acceso: junio de 2015].
 - Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, Dalmau Serra J. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.* 3^a ed. Madrid: Ergon; 2014.

18.

Déficit del metabolismo de los cuerpos cetónicos: déficit de succinil-CoA: acetoacetato transferasa [SCOT, déficit de succinil-CoA:3-cetoácido (oxoácido) CoA transferasa] y déficit de metilacetoacetato tiolasa (MAT, déficit de β -cetotiolasa, déficit de acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial, déficit de T2 o déficit de 3-oxotiolasa)

M.C. García Jiménez, P. Roncalés Samanes, L. Monge Galindo

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los cuerpos cetónicos se forman como parte de una respuesta normal al ayuno. Se necesitan dos enzimas para su funcionamiento: succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa (SCOT) y acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial (MAT) que se conoce más comúnmente como déficit de β -cetotiolasa. Los pacientes que tienen estos trastornos están bien la mayor parte del tiempo. Sin embargo, pueden desarrollar una cetoacidosis grave como consecuencia de un ayuno prolongado o enfermedades menores (especialmente si se producen vómitos). Esta complicación puede evitarse manteniendo una ingesta elevada de carbohidratos por vía oral o intravenosa. Si los pacientes alcanzan una acidosis grave, también necesitarán bicarbonato sódico por vía intravenosa, con controles frecuentes de gases en sangre y electrolitos.

El seguimiento en casa de la concentración de cetonas en la orina ayuda a los padres a controlar el estado del paciente. Si los niveles de cetonas son más altos de lo normal, se deben proporcionar inme-

diatamente alimentos o bebidas ricos en carbohidratos. Si los pacientes se debilitan o vomitan, se debe considerar la posibilidad de necesitar suministrar glucosa intravenosa.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles pero, en especial, debe comprobarse si existe taquipnea (respiración rápida).

Síntomas de descompensación:

- Taquipnea.
- Vómitos.
- Letargo, hipoactividad, hipotonía.
- Disminución del nivel de conciencia en casos graves.
- Deshidratación.

1.3. Medidas domiciliarias

- El tratamiento tiene como objetivo dar bebidas orales frecuentes, durante el día y la noche, de polímeros de glucosa para prevenir la hipoglucemia y minimizar la dependencia de la utilización de ácidos grasos y evitar el catabolismo de las proteínas endógenas (especialmente los aminoácidos que se pueden utilizar para formar cuerpos cetónicos).

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. Cantidades sugeridas desde el año de vida cada 2 horas: 1-2 años: 80-100 ml; 2-6 años: 100-125 ml; 6-10 años: 125-165 ml; 10 años: 150-175 ml. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

- Cuando el niño presenta un proceso intercurrente (fiebre, gastroenteritis aguda, vómitos...), aumentar la toma de hidratos de carbono (pan, pasta, arroz, cereales...) y disminuir de forma importante la toma de proteínas y grasas.
- Si el paciente rechaza las tomas vía oral, se darán en infusión continua a través de sonda nasogástrica o gastrostomía.
- Este "régimen de urgencia inicial" tiene tres pasos. Las bebidas utilizadas inicialmente son polímeros de glucosa
 - Paso 1. Si el niño no está del todo bien o está en riesgo de enfermedad (p. ej., tras la vacunación):
 - Administrar el preparado según las recomendaciones indicadas en la Tabla 1 según la edad; y valorar evolución. La dosis diaria a administrar según Tabla 1.
 - Administrar soluciones azucaradas (soluciones glucosadas, zumos, agua azucarada) en pequeñas cantidades y en dosis muy frecuentes.
 - Paso 2. Si el niño no empeora continuar con estas medidas durante el día y la noche.
 - Paso 3. Si el niño está afectado, no tolera la vía oral o no quiere tomar o la familia está preocupada deben acudir al hospital.
- La preparación de la solución de polímeros de glucosa, que se administra a pequeños sorbos, es como se indica en la Tabla 1.
- A medida que el niño se empieza a recuperar y a comer, es importante que siga tomando bebidas adicionales de polímeros de glucosa hasta que se restablezca por completo su dieta normal, sobre todo si no han comido durante varios días.
- En el caso de existir diarrea o vómitos, utilizar soluciones de rehidratación oral.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si el niño tiene vómitos recurrentes, diarrea importante, fiebre alta o los pa-

dres notan que está más adormilado o que respira más rápido de lo normal deberán acudir al hospital.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El déficit de succinil-CoA:3-cetoácido (oxoácido) CoA transferasa o succinil-CoA:acetato transferasa (SCOT) es un defecto en la utilización de cuerpos cetónicos (Fig. 1) caracterizado por episodios de cetoacidosis intermitentes, intensos y potencialmente mortales.

Los pacientes con deficiencia de SCOT pueden presentar un primer episodio cetoacidótico de recién nacidos (2 o 4 días de vida), o más tarde, entre los 6 y los 20 meses de edad. Generalmente los episodios iniciales son intensos y, los posteriores, pueden desencadenarse como respuesta metabólica a agresiones, infecciones o períodos prolongados de ayuno. Los síntomas son respiración rápida, vómitos, letargo, hipotonía y, en casos graves, coma. La intensidad y la frecuencia de los episodios es variable, y los ataques graves son potencialmente mortales. Los pacientes generalmente están sanos y su desarrollo entre episodios es normal, pero los lactantes pueden presentar un retraso en el crecimiento y mala alimentación antes de ser diagnosticados.

La deficiencia de SCOT es causada por mutaciones en el gen *OXCT1* que codifica el enzima mitocondrial succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa, esencial para el metabolismo de los cuerpos cetónicos en todos los tejidos extrahepáticos. Se han identificado más de 20

mutaciones diferentes en *OXCT1*, y todas ellas provocan la acumulación de cuerpos cetónicos y cetoacidosis en períodos de estrés catabólico. Se han identificado mutaciones de pérdida parcial de actividad que también provocan cetoacidosis grave, pero sin cetosis permanente.

La cetosis permanente y la cetonuria persistente son características patognomónicas de la deficiencia de SCOT; no obstante, algunos casos leves pueden no presentar estos signos. Los pacientes muestran acidosis metabólica durante las crisis y, tanto los análisis del suero como los de orina, ponen de manifiesto un alto nivel de cetonas. Se pueden observar valores de pH entre 6,8 y 7,12; y concentraciones de HCO_3^- de entre 3 y 8 mmol/L. No existe un perfil característico de ácidos orgánicos o de acilcarnitinas. Cuando la proporción de ácidos grasos libres respecto a los cuerpos cetónicos totales es menor de 0,3 durante un ayuno breve, permite sospechar la existencia de una deficiencia de SCOT. Los estudios de actividad enzimática en fibroblastos, linfocitos o plaquetas revelan la ausencia o una gran disminución de succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa.

Las crisis cetoacidóticas deben tratarse inmediatamente con infusión de líquidos intravenosos hasta que el pH vuelva a los niveles normales. Los pacientes deben evitar los ayunos prolongados. También deben evitarse las dietas ricas en grasas que provocan cetogénesis. Se puede aplicar una restricción leve de proteínas, pero no siempre es necesario. Con un tratamiento adecuado y una dieta que evite la recidiva de ataques cetoacidóticos graves se puede esperar un crecimiento y un desarrollo normales. La frecuencia de episodios cetoacidóticos disminuye a partir de los 10 años.

Déficit del metabolismo de los cuerpos cetónicos: déficit de succinil-CoA: acetoacetato transferasa [SCOT, déficit de succinil-CoA: 3-cetoácido (oxoácido) CoA transferasa] y déficit de metilacetato tiolasa (MAT, déficit de β -cetotilasa,...

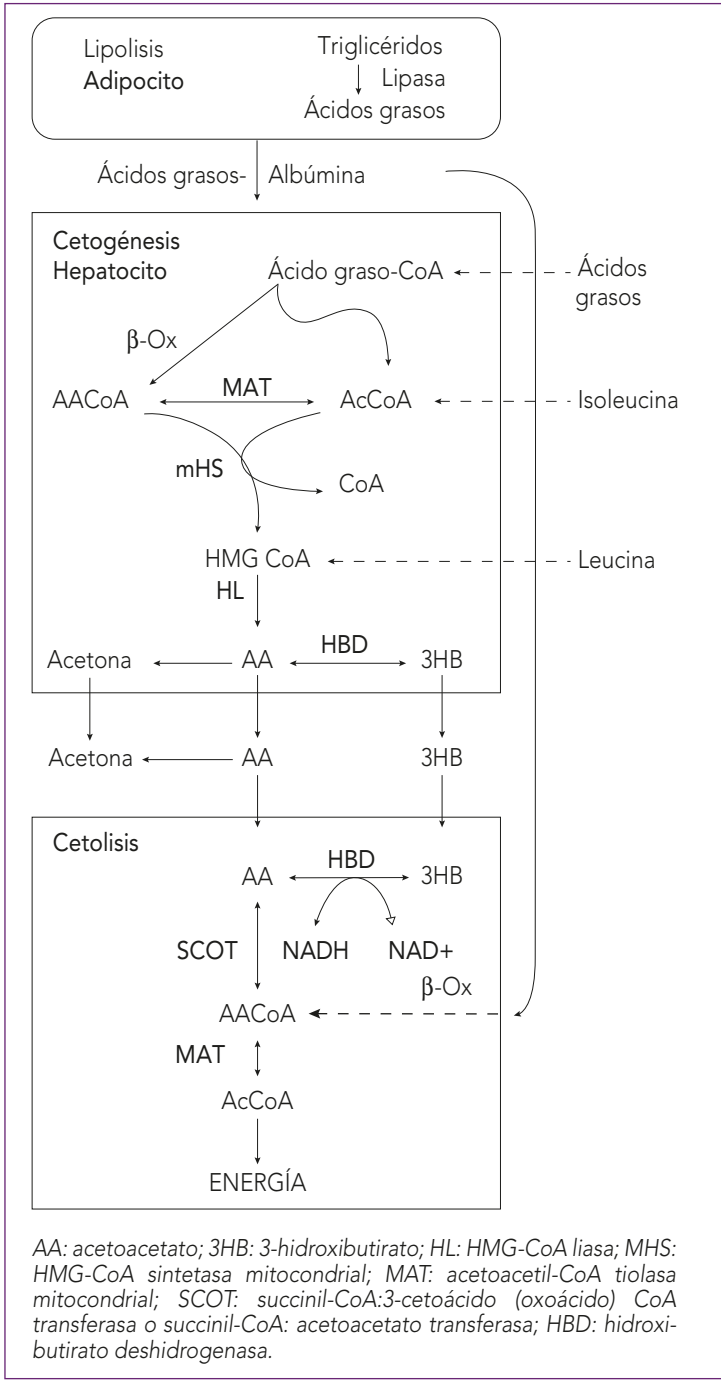


FIGURA 1. Vías metabólicas para la formación y utilización de los cuerpos cetónicos. El conjunto de reacciones que constituyen la cetogénesis y la cetolisis determinan, respectivamente, la síntesis y degradación de los cuerpos cetónicos, acetoacetato y β -hidroxibutarato. La figura muestra la cetogénesis en el hepatocito a partir de los ácidos grasos y de los aminoácidos cetogénicos, así como la degradación de los cuerpos cetónicos en los tejidos extrahepáticos para la obtención de energía.

El déficit de MAT es un defecto de la acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial (T2), implicada en el metabolismo de los cuerpos cetónicos y el catabolismo de la isoleucina (Fig. 1). Se caracteriza por desarrollo temprano normal, seguido por

una pérdida progresiva de habilidades motoras y mentales, y está caracterizada clínicamente por episodios cetoacidóticos intermitentes, no existiendo, sin embargo, síntomas clínicos entre los episodios. Los episodios cetoacidóticos son normalmente severos, y a veces se acompañan de letargo/coma. Algunos pacientes pueden presentar deterioro neurológico como secuela de estos episodios. El déficit de MAT se caracteriza por la excreción urinaria de 2-metil-acetoacetato, 2-metil-3-hidroxiacetato y tigrilglicina, pero su grado es variable. El análisis de acilcarnitinas también es útil para el diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico debe ser confirmado mediante estudio enzimático o molecular. Los tratamientos de los episodios agudos incluyen infusión de la glucosa suficiente, y la corrección de la acidosis. El manejo fundamental incluye leve restricción de proteínas e infusión profiláctica de glucosa durante la enfermedad. Esta enfermedad normalmente tiene un desenlace favorable. Las consecuencias clínicas se pueden evitar con un diagnóstico precoz, manejo apropiado de la cetoacidosis, y restricción ligera de proteínas. Puesto que la hipoglucemia solo se produce en fases relativamente tardías, la intervención debe realizarse mientras la glucosa en sangre sea normal.

2.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los primeros síntomas de descompensación pueden ser sutiles como, por ejemplo, letargia, "flojera" o taquipnea.

Síntomas:

- Taquipnea.
- Náuseas, vómitos.
- Hipotonía, debilidad.
- Letargia, "flojera".

- Deshidratación.
- Disminución del nivel de conciencia.
- Hipoglucemia (estados tardío).

La hipoglucemia solo se produce en un estado relativamente tardío, por lo que no debemos fiarnos de los niveles plasmáticos de glucosa ni tampoco retrasar el tratamiento porque los niveles de glucosa no estén bajos. El objetivo debe ser siempre intervenir mientras los niveles de glucosa sean normales (prevenir la hipoglucemia).

2.3. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso o al menos en Observación de Urgencias. Probablemente muchos de ellos ya habrán iniciado tratamiento domiciliario que debemos preguntar. Siempre hay que escuchar a los padres con atención.

Si hay alguna duda, el niño deberá ingresar aunque sea durante unas horas en Observación en Urgencias.

Actitud a seguir

El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en una planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General) según su estado general.

Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya:

- Escala de coma de Glasgow (aunque no esté en coma, servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico).
- Toma de presión arterial.

Analítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre/orina:

- Gasometría.

- Cuerpos cetónicos en sangre o capilares.
- Glucemia capilar y venosa.
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección.
- Cetonuria en orina.

2.4. Medidas farmacológicas o de fluidos

Las decisiones de manejo deben basarse primordialmente en la situación clínica. La primera decisión terapéutica es si el niño puede ser tratado de forma oral o necesita terapia intravenosa.

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de enfermedad del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño está relativamente bien, consciente y no está vomitando, se administrará preferentemente maltodextrinas. En el caso de no tener maltodextrina, se puede suministrar una dosis de 15 g de carbohidratos simples (p. ej., 100 g de zumo de fruta, 3 cucharadas de postre de azúcar, o 15 g de glucosa en forma de pastillas o ampollas). Hay que tener en cuenta que en estos pacientes el rechazo a beber es un síntoma temprano frecuente así que hay que utilizar una sonda nasogástrica previo al inicio de una vía intravenosa. Se prepara a partir del polímero de glucosa o maltodextrina en polvo. Se administra

como bebida frecuente regular o bolos pequeños cada 2 horas, siguiendo las recomendaciones indicadas en la Tabla 1. Si tiene náuseas, darlo en fracciones más pequeñas o de forma continua por gastroclisis.

Si existe peligro de deshidratación y/o está con vómitos y diarrea, se puede dar una solución de rehidratación oral, ya que contiene electrolitos, que se debe suplementar con polímeros de glucosa ya que no contiene por sí sola suficiente cantidad de glucosa. Pero en este caso es necesario considerar la osmolaridad final de solución ya que al añadir polímeros de glucosa hasta una concentración al 10% aumenta la osmolaridad final hasta 320 mOsm/kg, y puede contribuir a perpetuar la diarrea y la deshidratación.

Se deberá tratar cualquier infección.

Vía intravenosa

Las principales indicaciones para el tratamiento por vía intravenosa son:

- Vómitos.
- Letargia.
- Regular estado general.

Fluidos

- a) Glucosa 200 mg/kg (2 ml/kg de suero glucosado al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) en unos minutos.
- b) Suero salino fisiológico 10 ml/kg (20 ml/kg si *shock* o circulación periférica deficiente) en bolo inmediatamente después de la glucosa.
- c) Continuar con glucosa al 10% a 5 ml/kg/h hasta preparar una solución intravenosa de suero glucosalino ½ preparado con glucosa al 10%: la preparación se realiza añadiendo a la bolsa de 500 ml de glucosa al 10%, 10 ml de cloruro sódico al 20%.

d) La cantidad de líquidos a administrar se calculará según el déficit + mantenimiento:

- Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.
- Mantenimiento (regla de Holliday-Segar):
 - 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
 - 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
 - 20 ml/kg a partir de entonces.

Deducir el fluido inicial administrado del total calculado para las primeras 24 horas.

Añadir potasio cuando orine, si el potasio normal en plasma (10 ml de KCl al 7,5% por cada 500 cc de perfusión).

Aunque la acidosis puede ser importante el bicarbonato no se administra de rutina. Sin embargo, si persiste tras la corrección de fluidos y glucosa, y el pH es < 7,1 o si el pH empeora rápidamente, o el exceso de bases es inferior a -15 mmol/L, se administrará bicarbonato.

La dosis inicial de bicarbonato sódico (mmol) es la mitad de la corrección calculada [$0,15 \times \text{peso en kg} \times \text{exceso de bases (mmol/L)}$] mmol de bicarbonato 1 molar a pasar al menos durante 30 minutos. 1 ml de bicarbonato 1 molar al 8,4% contiene 1 mmol de bicarbonato pero debe diluirse 5 ml de glucosa al 5% (1:5). La acidosis normalmente se corrige rápidamente y no suele ser necesario repetir la dosis (comprobar con gasometría). Si fuera necesario repetir la dosis, valorar otras causas como sepsis, y reducir la cantidad de cloruro sódico de la sueroterapia intravenosa. Deben controlarse los electrolitos para evitar una hipernatremia grave.

La hiperglucemia puede ser un problema. Si la glucemia es > 250 mg/dl (14 mmol/L), es preferible iniciar perfusión de

insulina que reducir los aportes intravenosos de glucosa. La supervisión estricta es esencial.

2.5. Valoración de la evolución

Valorar a las 4-6 horas, o menos si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Pruebas de sangre:

- Gasometría.
- Glucosa (en laboratorio).
- Urea.
- Electrolitos.

Si mejora, continuar, y en cuanto a los líquidos intravenosos a partir de las 6 horas, consultar la sección anterior.

Si se produce un deterioro, consultar al especialista sin demora.

2.6. Reintroducción de tolerancia oral

Volver a iniciar la alimentación por vía oral lo antes posible: una vez que el niño esté alerta y hayan cesado los vómitos.

Si a las 6 horas deja de vomitar y está consciente, se debe iniciar tomas de polímeros de glucosa soluble inicialmente al 10%, aumentando, tanto el volumen como la concentración en función de la tolerancia. A medida que el niño se empieza a recuperar y a comer, es importante que siga tomando bebidas adicionales de polímeros de glucosa hasta que se restablezca por completo su dieta normal, sobre todo si no han comido durante varios días.

2.7. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si, tanto el pediatra como los padres, están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para volver si el niño no mejora.

2.8. Recomendaciones al alta

Es importante evitar períodos de ayuno prolongado. En el lactante, es recomendable una toma a media noche hasta el año de vida. El niño mayor suele tolerar ayunos nocturnos de 10-12 horas sin problemas, pero es recomendable darle un resopón que contenga almidón al irse a la cama.

Se recomienda una dieta con una restricción moderada de proteínas (1,5 g/kg/día) y evitar ingesta elevada de grasas.

3. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Este protocolo solo es un resumen rápido del protocolo de urgencia.

- Las complicaciones mayores de las deficiencias de succinil-CoA:acetoacetato transferasa (SCOT) y de la acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial (MAT) son la deshidratación, la cetoacidosis metabólica, la encefalopatía y la hipoglucemia.
- Los pacientes se descompensan en situaciones de ayuno o por una enfermedad intercurrente.
- Hay que empezar de inmediato este tratamiento si el paciente no se encuentra bien, vomita, está hiporreactivo o adormilado, acidótico o hiperventilando (exceso de bases es inferior a -10 mmol/L). Ante la duda, se empieza el tratamiento.
- Se le da glucosa inmediatamente (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20% en unos minutos)
- Dar a continuación solución salina normal a 10 ml/kg salvo que el paciente esté hipoperfundido o en shock, en cuyo caso se dará a 20 ml/kg como bolo inicial inmediatamente después de la glucosa. Repetir, si fuera necesario, como en cualquier shock no metabólico.

- Se continúa con glucosalino 1/2: preparado con 500 ml de glucosa al 10% y 10 ml de cloruro sódico al 20% a ritmo de 5 ml/kg/h aunque, si no se dispone de esta perfusión, continuar con glucosado al 10% hasta que se prepare.
- Si la acidosis si persiste tras la corrección de fluidos y glucosa, y el pH es < 7,1 o si el pH empeora rápidamente, o el exceso de bases es inferior a -15 mmol/L, se administrará bicarbonato.
- La dosis inicial de bicarbonato sódico (mmol) es la mitad de la corrección calculada $[0,15 \times \text{peso (en kg)} \times \text{exceso de bases (mmol/L)}]$ mmol de bicarbonato 1 molar a pasar al menos durante 30 minutos. 1 ml de bicarbonato 1 molar al 8,4% contiene 1 mmol de bicarbonato pero debe diluirse en 5 ml de glucosa al 5% (1:5).

BIBLIOGRAFÍA

- Fukao T, Mitchell G, Oliver J, et al. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 541-51.
- Morris A. Disorders of ketogenesis and ketolysis. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* 5th ed. Springer, Heidelberg; 2012. p. 219-22.
- Pintos Morell G, Galán A, Díaz A. Alteraciones de la síntesis y de la utilización de los cuerpos cetónicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 627-41.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): BIMDG standard emergency guideline for defects of ketone metabolism. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-Ketone-v3_530564_18032015.pdf. [Acceso: junio de 2014].

19.

Acidemia glutárica tipo I (déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa)

P. Quijada Fraile, E. Martín Hernández, P. Campos Martín, D. Barrio Carreras, M.T. García Silva

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La acidemia glutárica tipo I es un trastorno en el metabolismo de la lisina, hidroxilisina y triptófano debido a un déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa (Fig. 1).

Síntomas clínicos

Tras la introducción del cribado neonatal ampliado, los niños pueden estar asintomáticos. En otros casos, presentan macrocefalia, hipotonía, retraso psicomotor, irritabilidad y trastornos de la alimentación. Coincidiendo con cuadros infecciosos, en los primeros años de vida pueden presentar crisis de encefalopatía con pérdida de las funciones cerebrales (síndrome de *Leigh-like*), hipotonía axial e hipertonía de miembros y presencia de movimientos anormales evolucionando hacia un cuadro de distonía-disquinesia si no se trata. En las descompensaciones, pueden presentarse como un síndrome de *Reye-like* o diagnosticarse de colecciones subdurales.

Factores que precipitan las descompensaciones

- Ayuno, ingesta insuficiente, ejercicio físico intenso, fiebre, infecciones.

- Trasgresión dietética con ingesta elevada de proteínas.

Exámenes complementarios y diagnóstico

- En la **analítica de rutina** no suele haber datos que sugieran el diagnóstico (acidosis, hiperlactacidemia o hiperamoniemia). En algunos casos puede haber hipoglucemia.
- **Metabolitos específicos:** aumento de ácido glutárico y 3-OH-glutárico en orina y aumento de glutarilcarnitina en plasma con descenso de la carnitina libre.
- **Neurorradiología:** atrofia frontotemporal característica, leucoencefalopatía o afectación de núcleos grises. Puede haber hemorragias subdurales ante traumas menores.
- **Diagnóstico de confirmación:** estudio genético y/o actividad enzimática de la glutaril-CoA deshidrogenasa en fibroblastos.
- Se debe hacer siempre **consejo genético**. Es posible el diagnóstico prenatal mediante estudio genético. Si este no fuera posible se podría realizar la determinación de ácido glutárico en líquido amniótico o midiendo la actividad del enzima en amniocitos y vellosidades coriales.

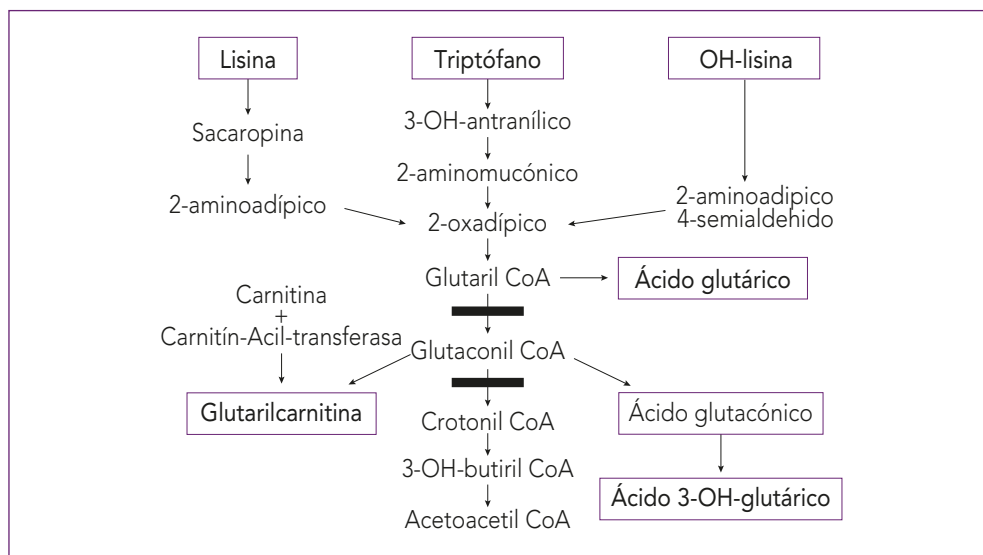


FIGURA 1. Vía catabólica del ácido glutámico. La acidemia glutárica tipo I está provocada por el fallo de la vía catabólica de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano debido al déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH). Este enzima es uno de los nueve flavoprotein deshidrogenasas primarias de la matriz mitocondrial, cuyos electrones son transferidos a ubiquinona y que cataliza la dehidrogenación, tanto del glutaril-CoA como del glutaconil-CoA a crotonil-CoA. En caso de deficiencia de GCDH, se acumula ácido glutámico y se elimina por la orina. Parte del glutaril-CoA, se esterifica con la carnitina para su excreción en forma de glutarilcarnitina. (Tomado de: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2014.).

Tratamiento de mantenimiento

Medidas dietético-nutricionales

- Dieta normo o ligeramente hipercalórica restringida en lisina y triptófano. El total de calorías y de proteínas se reparten a lo largo del día en 5-6 tomas.
- Evitar ayunos superiores a 4 horas en lactantes, 6 horas en niños y 8 horas en adolescentes. A partir de los 2 años, cuando aumenta el tiempo de ayuno nocturno se debe administrar en la última toma maizena cruda de 1-2 g/kg disuelta en agua o en su preparado nutricional en frío en relación peso volumen 1:2 (mínimo).
- Prevenir las descompensaciones. Evitar trasgresiones dietéticas, empezar con el régimen de urgencia en situa-

ciones de riesgo, y poner perfusión de suero glucosado en los ayunos previos a cirugía, así como en infecciones que cursen con intolerancia oral.

Medicación

Carnitina 100 mg/kg/día y riboflavina 50 mg cada 6 horas vía oral. Además se recomienda tratamiento con arginina 200 mg/kg/día cada 6 horas v.o.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los síntomas o signos clínicos que pueden indicar descompensación metabólica son rechazo del alimento, vómitos, trastornos del comportamiento, somnolencia, hipotonía, movimientos anormales.

Las crisis encefalopáticas suelen ocurrir en el período de 0-6 años de edad, siendo más frecuentes durante los 2 primeros años de vida. Es muy importante vigilar los síntomas sugestivos de descompensación en aquellos niños pequeños diagnosticados por cribado neonatal con el fin de evitar las secuelas graves que produce.

1.3. Medidas domiciliarias

Lo más importante es mantener la nutrición para evitar el catabolismo.

Se deben dar instrucciones por escrito del régimen de urgencia nutricional que deben realizar en situaciones de riesgo como infecciones, vacunaciones, cirugía, ayuno, etc. (Tablas 1, 2 y 3).

Nutrición si tolerancia oral

En su domicilio, antes de acudir al hospital:

- Dar tomas frecuentes cada 2-4 horas o nutrición enteral a débito continuo en pacientes que llevan sonda nasogástrica o gastrostomía. Se recomienda dar alimentos ricos en hidratos de carbono de urgencia según instrucciones del dietético nutricional.
- Suprimir las proteínas durante 24-48 horas y aumentar en un 10% las calorías aportando los líquidos necesarios. Debe tolerar por boca como mínimo el 85% de lo prescrito. Tras mejoría y una vez superado el episodio, se reintroducen proteínas poco a poco, en 3-4 días según régimen de urgencia ambulatorio.
- Tipo de alimentos: hipoproteicos o apteicos (consultar lista de alimentos en el último informe del paciente o en su historia clínica y régimen de urgencia).
- Para el mejor manejo del paciente se puede recurrir a suplementos dietéticos especiales:

- Fórmula con hidratos de carbono y lípidos exenta en proteínas: PFD® (Mead Johnson), Energivit® (Nutricia), KcaLIP® (Orphan Europe) (Tabla 4).

- Fórmula especial exenta en lisina y baja en triptófano (Tabla 5).

En caso de no disponer de estas fórmulas se puede usar:

- Polímeros de glucosa: maltodextrina, disueltos en agua o zumo de frutas (naranja, pera o manzana): 1 g = 4 kcal.
- Aceites de cadena larga o LCT: 1 cc ≈ 9 kcal.

Fármacos

- Debe doblar la dosis de carnitina. 200 mg/kg/día vía oral o intravenosa cada 6 horas (máximo 6 g/día) y seguir con las dosis habituales de riboflavina y arginina.
- Antipiréticos si fiebre: paracetamol o ibuprofeno a dosis habituales.

1.4. ¿Cuándo debe acudir o solicitar ayuda al hospital?

Deben acudir al hospital en las siguientes situaciones:

- Rechazo de la alimentación y/o vómitos y/o diarrea o si fracasa la tolerancia oral del régimen de urgencia.
- Deterioro clínico de su estado general.
- Siempre que aparezcan síntomas neurológicos que antes no tenía: hipotonía, movimientos anormales, somnolencia, trastornos del comportamiento.

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- Se debe realizar historia clínica haciendo énfasis en conocer los factores desencadenantes de la descompensación con el fin de realizar un tratamiento eficaz.

TABLA 1. Régimen de urgencia de 450 kcal

Proteína natural		Fórmula especial**		Fórmula sin proteínas	
Lactancia materna*	Nidina 1 Premium*	GA 1 Anamix Infant	PFD-1®	GA 1 Anamix Infant	PFD-1®
PNAVb 3 g/día	300 ml	7 cacitos y ½ (32 g)	7 cacitos (35 g)	5 cacitos (22 g)	440*/680
PNAVb 2 g/día	200 ml	5 cacitos (22 g)	7 cacitos (35 g)	7 cacitos y ½ (33 g)	520*/680
PNAVb 1 g/día	100 ml	2 cacitos y ½ (11 g)	7 cacitos (35 g)	9 cacitos y ½ (43 g)	600*/680
PNAVb 0 g/día	0 ml	0 g	7 cacitos (35 g)	12 cacitos (54 g)	680

Se muestra un ejemplo de régimen de urgencia. Se pueden aplicar otros similares dependiendo de las fórmulas comerciales de las que se disponga. PNAVb: proteína natural de alto valor biológico. *Como fuente de proteínas naturales se puede utilizar lactancia materna o Nidina 1 Premium®. Si recibe lactancia materna, esta se dará en cada toma después del preparado de leche especial, que se preparará con la fórmula exenta en lisina y la fórmula sin proteínas, añadiendo el agua indicada a la izquierda de la columna. En caso de utilizar la fórmula de inicio el preparado se realizará con la Nidina 1 Premium®, la fórmula exenta en lisina, la fórmula sin proteínas y la cantidad de agua indicada a la derecha de la columna. **Fórmula exenta en aminoácidos precursores. Fórmula sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos y micronutrientes).

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 aplicar la dieta de urgencia, no debe permanecer más de 24-48 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.

TABLA 2. Régimen de urgencia de 950 kcal

Proteína natural		Fórmula especial**		Fórmula sin proteínas	
Lactancia materna*	Nidina 1 Premium®	GA 1 Anamix Infant	PFD-1®	GA 1 Anamix Infant	PFD-1®
PNAVb 6 g/día	600 ml	14 cacitos y ½ (62 g)	13 cacitos (65 g)	13 cacitos y ½ (61 g)	785*/1.160
PNAVb 4 g/día	400 ml	9 cacitos y ½ (41 g)	13 cacitos (65 g)	18 cacitos y ½ (83 g)	925*/1.160
PNAVb 2 g/día	200 ml	5 cacitos (22 g)	13 cacitos (65 g)	22 cacitos y ½ (101 g)	1.035*/1.160
PNAVb 0 g/día	0 ml	0 g	13 cacitos (65 g)	27 cacitos (121 g)	1.160

Se muestra un ejemplo de régimen de urgencia. Se pueden aplicar otros similares dependiendo de las fórmulas comerciales de las que se disponga. PNAVb: proteína natural de alto valor biológico. *Como fuente de proteínas naturales se puede utilizar lactancia materna o Nidina 1 Premium®. Si recibe lactancia materna, esta se dará en cada toma después del preparado de leche especial, que se preparará con la fórmula exenta en lisina y la fórmula sin proteínas, añadiendo el agua indicada a la izquierda de la columna. En caso de utilizar la fórmula de inicio el preparado se realizará con la Nidina 1 Premium®, la fórmula exenta en lisina, la fórmula sin proteínas y la cantidad de agua indicada a la derecha de la columna. **Fórmula exenta en aminoácidos precursores. Fórmula sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos y micronutrientes).

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 aplicar la dieta de urgencia, no debe permanecer más de 24-48 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.

TABLA 3. Régimen de urgencia de 1.600 kcal

Proteína natural	Fórmula especial*	Fórmula sin proteínas**	Agua (ml al 21%)
Nidina 1 Premium®	GA 1 Anamix Infant	PFD-1®	
PNAVb 10 g/día	24 cacitos (103 g)	18 cacitos (90 g)	27 cacitos y ½ (124 g)
PNAVb 8 g/día	19 cacitos y ½ (84 g)	18 cacitos (90 g)	31 cacitos y ½ (142 g)
PNAVb 4 g/día	9 cacitos y ½ (41 g)	18 cacitos (90 g)	41 cacitos (184 g)
PNAVb 0 g/día	0 g	18 cacitos (90 g)	50 cacitos (225 g)

Se muestra un ejemplo de régimen de urgencia. Se pueden aplicar otros similares dependiendo de las fórmulas comerciales de las que se disponga. PNAVb: proteína natural de alto valor biológico. *Fórmula exenta en aminoácidos precursores. Fórmula sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos y micronutrientes). Pauta de alimentación: se repartirá en varias tomas al día. Seguir recomendaciones de tratamiento habitual y situación clínica actual. Siempre que sea posible se debe mantener alimentación oral, incluso con suero intravenoso.

En caso de aplicar la dieta de urgencia, no debe permanecer más de 24-48 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.

TABLA 4. Fórmulas sin proteínas

Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (g/100 g)	Lípidos (g/100 g)	Forma de preparación	100 ml de fórmula
PFD-1® (Mead Johnson)	60 g (polímeros de glucosa, almidón de maíz, sacarosa)	32 g	1 cacito = 4,5 g Concentración 13%: 30 ml agua/cacito	69 kcal, 7,9 g de hidratos de carbono y 4,1 g de lípidos
PFD-2® (Mead Johnson)	88 g (glucosa)	4,8 g	1 cacito = 14,9 g Concentración 21,3%: 60 ml agua/cacito	85 kcal, 18,7 g de hidratos de carbono y 1,02 g de lípidos
Energivit® (Nutricia)	66,7 g (jarabe de glucosa)	25 g	1 cacito = 5 g Concentración 15%: 30 ml agua/cacito	74 kcal, 10 g de hidratos de carbono y 3,75 g de lípidos
KcalIP® (Orphan Europe)	71,5 g (maltodextrina)	27 g	1 cacito = 10 g Concentración 11,1%: 90 ml agua/cacito	52,9 kcal, 7,1 g de hidratos de carbono y 2,7 g de lípidos

TABLA 5. Fórmulas especiales con aminoácidos sin lisina y baja en triptófano (equivalente proteico)

	Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (g/100 g)	Equivalente proteico (g/100 g)	Lípidos (g/100 g)	Forma de preparación	100 ml de fórmula
GA1 Anamix Infant® (Nutricia)	457	49,5 g	13,1 g	23 g	1 cacito = 5 g Concentración 15%: 30 ml agua/cacito	69 kcal, 7,4 g de hidratos de carbono, 2 g de equivalente proteico y 3,5 g de lípidos
GA1 Anamix Junior® (Nutricia)	367	30 g	28 g	12,5 g	1 cacito = 9 g Concentración 28%: 25 ml agua/cacito 4 cacitos = 36 g en 100 ml agua	105 kcal, 8,6 g de hidratos de carbono, 8 g de equivalente proteico y 3,6 g de grasa
XLys, Low Try Maxamaid® (Nutricia)	309	51 g	25 g	< 0,5 g	1 cacito = 34 g Concentración 20%: 170 ml agua/cacito	62 kcal, 10,2 g de hidratos de carbono, 5 g de equivalente proteico y 0,1 g de lípidos
XLys, Low Try Maxamum® (Nutricia)	297	34 g	39 g	< 0,055 g	1 cacito = 34,4 g Concentración 14,3%: 240 ml agua/cacito	42 kcal, 4,8 g de hidratos de carbono, 5,5 g de equivalente proteico y 0,07 g de lípidos
GA gel® (Vitaflo)	338	43 g	42 g	< 0,5 g	Concentración 20%: 170 ml agua/cacito	59 kcal, 6,8 g de hidratos de carbono, 7,8 g de equivalente proteico y 0,1 g de lípidos
					1 sobre = 24 g Preparación en gel: 30 ml/sobre Preparación en bebida: 80 ml/sobre	Por sobre: 81 kcal, 10,3 g de hidratos de carbono, 10 g de equivalente proteico y 0,02 g de grasa

- Conocer el estado basal del paciente, se debe preguntar a los padres si creen que ha habido un deterioro clínico, sobre todo en aquellos pacientes con encefalopatía secundaria a una descompensación previa.
- En el caso de pacientes previamente asintomáticos (sobre todo en pacientes diagnosticados por cribado) cualquier síntoma o movimiento anormal puede indicar una descompensación.

Actitud a seguir

Los criterios de ingreso son:

- Descompensación metabólica.
- Mal estado general.
- No se puede asegurar tolerancia oral o por sonda y/o gastrostomía.
- La enfermedad concomitante presenta criterios de ingreso: ejemplo: neumonía con dificultad respiratoria, gastroenteritis con deshidratación, etc.

Analítica de Urgencias

- Hemograma, coagulación, perfil hepato-renal con creatinfosfoquinasa (CPK), glucemia, gasometría, amonio, láctico y sistemático de orina.
- Se añadirán al resto de la analítica aquellas pruebas específicas según el factor desencadenante.
- En las descompensaciones puede haber aumento de la CPK, transaminasas y láctico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede haber descompensación aunque la analítica no muestre alteraciones.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

Tratar los factores precipitantes

Infección, fiebre, *shock*, etc.

Nutrición

- Siempre que sea posible mantener el aporte nutricional por vía enteral.
- Se debe iniciar (si no lo han hecho previamente en su domicilio) o continuar con el régimen de urgencia o los productos sin proteínas indicados en el apartado previo.

Sueroterapia intravenosa

- En caso de fracaso de tolerancia oral, a su llegada a Urgencias se debe iniciar suero glucosado al 10% con iones. Las necesidades de glucosa en función de la edad son:
 - 1-12 meses: 8-10 mg/kg/min (5-6 cc/kg/h).
 - 1-3 años: 7-8 mg/kg/min (4-5 cc/kg/h).
 - 4-6 años: 6-7 mg/kg/min (3,5-4 cc/kg/h).
 - 7-12 años: 5-6 mg/kg/min (3-3,5 cc/kg/h).
 - Adolescentes: 4-5 mg/kg/min (2,5-3 cc/kg/h).
 - Adultos: 3-4 mg/kg/min (2 cc/kg/h).
- Si hay hiperglucemia: no bajar el ritmo del suero. Se añadirá insulina a 0,05-0,1 UI/kg/h.
- Iniciar tolerancia enteral en cuanto sea posible (por boca y/o sonda y/o gastrostomía) con productos sin proteínas.
- Introducir poco a poco las proteínas hasta llegar en 3-4 días al esquema de alimentación previo, según régimen de urgencia.

Nutrición parenteral

- En caso de fracaso de tolerancia o imposibilidad de alimentación enteral.

Medicación

- Carnitina: 200 mg/kg/día, vía oral o intravenosa repartido en 4 dosis.

Otras medidas

- Equilibrio hidroelectrolítico y gasometría.
- Medidas de apoyo respiratorio, si las precisara.
- Tratamiento de la coagulopatía, si la hubiera.
- En caso de edema cerebral, puede ser necesaria la intubación e hiperventilación, así como la administración de manitol a 0,25-0,5 g/kg y/o furosemida 1 mg/kg.
- Tratamiento anticonvulsivante si fuera necesario, evitando el ácido valproico.
- Otros tratamientos en función de la clínica: antibióticos, antipiréticos.

1.7. Valoración de la evolución

Es muy importante la estrecha valoración del paciente, vigilando la aparición de cualquier síntoma neurológico que pueda indicar una descompensación de la enfermedad.

En caso de sueroterapia, iniciar alimentación por vía enteral en cuanto la situación lo permita y retirar el suero cuando se asegure una buena tolerancia.

Se solicitará un control analítico si han presentado alguna alteración previa.

1.8. Criterios de alta

Si el paciente se encuentra estable, se ha tratado la enfermedad intercurrente y puede tomar su medicación así como su alimentación.

Se debe hacer cuando los padres se sientan seguros con el tratamiento.

1.9. Recomendaciones al alta

Seguirá las recomendaciones dadas en la consulta, manteniendo su tratamiento habitual.

Es importante la reintroducción de las proteínas de forma progresiva, para ello seguirán las instrucciones del régimen de urgencia, aumentando cada día los gramos indicados de proteínas según tabla.

BIBLIOGRAFÍA

- Boneh A, Beauchamp M, Huumphrey M, Watkins J, Peters H, Yaplito-Lee J. Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 287-91.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenauer R, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol.* 2010; 68: 743-52.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(3): 677-94.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 5-22.
- Kölker S, Garbade S, Greenberg Cr, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res.* 2006; 59: 840-7.
- Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res.* 2007; 62: 353-62.
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 378-82.

20. Acidemia isovalérica

J. de las Heras Montero, F. Andrade Lodeiro, C. Alcalde Martín,
M. Llarena Fernández

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La acidemia isovalérica es una acidemia orgánica causada por el déficit del enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa (Fig. 1). Presenta un amplio espectro clínico, desde pacientes con afectación severa hasta sujetos asintomáticos. La expresión clínica dominante es la tendencia crónica a la acidosis metabólica junto a episodios agudos de descompensación. El objetivo del tratamiento es reducir las fuentes de los precursores, por lo que el tratamiento incluye una dieta baja en proteínas y fármacos como la glicina y la carnitina.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Aunque se puede producir una descompensación metabólica sin ningún desencadenante claro, hay ciertas circunstancias que conllevan un riesgo aumentado: las infecciones intercurrentes (sobre todo las gastroenteritis), períodos de ayuno, transgresiones dietéticas, el esfuerzo físico intenso o episodios de estrés para el organismo como una intervención quirúrgica.

Los síntomas de una descompensación pueden ser sutiles e inespecíficos, como letargia y menor apetito del habitual, o una exacerbación de síntomas neurológicos preexistentes. Los vómitos son un síntoma al que siempre debemos dar importancia.

1.3. Medidas domiciliarias

En caso de procesos intercurrentes (fiebre...) o si en su opinión su hijo "no se encuentra bien", se pondrá en contacto con su médico especialista en Metabolismo y pondrá en marcha el régimen de urgencia domiciliario:

- Reducir al 50% la ingesta proteica de la dieta, compensando estas calorías con el aumento proporcional de un preparado sin proteínas.
- Se administrarán al niño polímeros de glucosa (hidratos de carbono de liberación lenta). Los polímeros de glucosa se deben preparar en agua fría con el fin de que no se rompan los enlaces de los hidratos de carbono y no se pierda su propiedad de liberación lenta. Se administrarán de forma continua en pequeñas cantidades cada 2-3 horas. La Tabla 1 muestra la concentración adecuada según la edad del paciente.

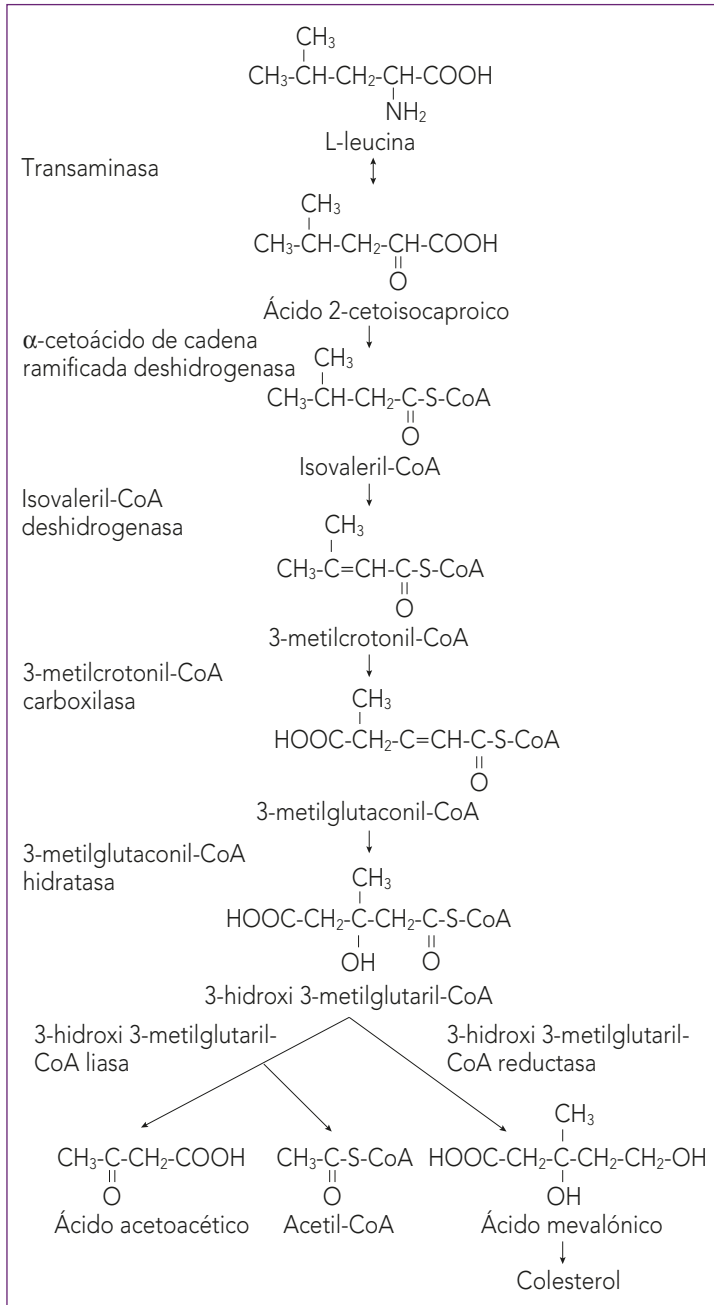


FIGURA 1. Acidemia isovalérica: catabolismo de la leucina. La acidemia isovalérica está causada por la deficiencia de la flavoenzima homotetramérica mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa, que cataliza la conversión de isovaleril-CoA en 3-metilcrotonil-CoA, el tercer paso en la ruta de degradación de la leucina.

- Doblar la dosis de carnitina oral.
- Observar el estado general. Si vómitos, o el estado general no mejora o empeora, deberá acudir al hospital.

1.4. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- La pancreatitis es una complicación relativamente frecuente, que se debe

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. Cantidades sugeridas desde el año de vida cada 2 horas: 1-2 años: 80-100 ml; 2-6 años: 100-125 ml; 6-10 años: 125-165 ml; 10 años: 150-175 ml. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

sospechar ante cuadros abdominales o hipocalcemia. La amilasa y la lipasa pueden ser normales al inicio del cuadro.

- La acidosis puede ser potencialmente muy grave. Ante pH < 7,2 o bajando, o exceso de bases inferior -10 mmol/L, se deberá valorar tratamiento con bicarbonato sódico.
- Es importante comenzar la alimentación oral en cuanto sea posible, introduciendo proteínas de manera escalonada. Si a las 48 horas no ha sido posible la alimentación oral, se deberá comenzar con nutrición parenteral total.

Actitud a seguir

- Ante shock o mal estado general, se debe ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos desde el principio.
- Si ingresa en planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General), se debe hacer una minuciosa valoración clínica incluyendo presión arterial y escala de coma de Glasgow aunque el paciente

no impresione de encefalopatía, para poder reconocer cambios en caso de deterioro.

Análítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis:

Sangre

- Gasometría venosa.
- Amonio, lactato.
- Hemograma, glucosa, urea, iones, calcio, fósforo, perfil hepático.
- Amilasa/lipasa.
- Acilcarnitinas plasmáticas.

Orina

- Cuerpos cetónicos.

1.5. Medidas farmacológicas o de fluidos

Ante una descompensación, aunque en situaciones leves en pacientes que no se han deteriorado rápidamente en el pasado se podría manejar con líquidos y fármacos por vía oral, dado que la mayoría de los pacientes habrán recibido tra-

tamiento con polímeros de glucosa oral en su domicilio antes de decidir acudir al hospital, y la potencial gravedad del cuadro, en la mayoría de las ocasiones se comenzará con tratamiento intravenoso.

Fluidoterapia

- Suero: glucosa al 10% + ClNa al 20% (2,5 ml por cada 100 ml de glucosa al 10%) + ClK al 10% (1 ml por cada 100 ml de glucosa al 10%).
- Calcularemos el mantenimiento siguiendo las recomendaciones habituales: para los primeros 10 kg: 100 ml/kg; para los siguientes 10 kg: 50 ml/kg y a partir de entonces 20 ml/kg, usando el peso del niño rehidratado. Una vez calculado el déficit y el mantenimiento, se administrará el ratio adecuado de glucosa al 10%/solución salina al 0,45% para corregir el déficit dentro de las 24 horas.

Fármacos

- Carnitina: dosis de carga intravenosa: 100 mg/kg a pasar en 30 minutos, después infusión continua de 4 mg/kg/h. Vía oral: 200 mg/kg/día repartido en 4 dosis.
- Glicina: 300 mg/kg/día repartido cada 6 horas vía oral.
- Metronidazol: 7,5 mg/kg cada 8 horas vía oral o intravenosa.
- Tratar infección, si hubiera.
- Fármacos a evitar: valproato sódico y lactulosa.

Dieta

Al igual que en la mayoría de los errores innatos del metabolismo, la dieta es una parte fundamental del tratamiento. Se suspenderá el aporte proteico temporalmente. Este período no debe exceder las 24-48 horas. Si el paciente está clínicamen-

te bien, se probará tolerancia oral con preparados exentos de proteínas o polímeros de glucosa. Para prevenir el catabolismo endógeno, es aconsejable el aporte de al menos el requerimiento calórico estimado para su edad. Cuando el paciente se encuentre clínica y analíticamente bien, se valorará la reintroducción del aporte proteico escalonadamente, a razón de unos 0,2 g de proteína/kg/día hasta llegar a su tolerancia proteica basal en aproximadamente 2-3 días. Si no se consigue introducir la alimentación oral, valorar comenzar a las 48 horas nutrición parenteral (NPT) para evitar la malnutrición.

Manejo de alteraciones analíticas más frecuentes

Acidosis metabólica

La acidosis severa es potencialmente muy peligrosa. No se administra bicarbonato sódico de rutina pero, si la acidosis persiste tras la corrección de la perfusión, se puede administrar bicarbonato sódico si $\text{pH} < 7,2$ o disminuyendo, o exceso de bases inferior -10 mmol/L . Inicialmente se administra media corrección [$0,15 \times \text{peso} \times \text{exceso de bases (mmol/L)}$] mmol de bicarbonato sódico a pasar en al menos 30 minutos. Se debe realizar control gasométrico y de urea plasmática. Administrar una nueva dosis si se precisa. Si se administra una segunda dosis deberemos vigilar la concentración plasmática de sodio. Si la acidosis persiste, se deben valorar otras causas (examinar perfusión, presión arterial, relleno capilar y flujo urinario), además de excluir pancreatitis y cardiomiopatía. Se considerará la hemofiltración, la ventilación mecánica y el uso de inotropos.

Hiperamoniemia

Si hay hiperamoniemia, considerar N-carbamilglutamato 250 mg/kg en

dosis única vía oral. Se puede repetir si precisa. Otra opción es benzoato sódico 250 mg/kg/día vía intravenosa en perfusión continua u oral repartido cada 6 horas.

Hipopotasemia

La hipopotasemia es una complicación frecuente que se debe corregir.

Hiperglucemia

En caso de hiperglucemia mantenida (glucosa > 250 mg/dl), se debe valorar el comenzar infusión de insulina en vez de bajar el aporte de glucosa, bajo vigilancia estrecha en Cuidados Intensivos de Pediatría. Se puede comenzar a una dosis de 0,01-0,02 UI/kg/h, que se ajustará en función de los controles de glucemia. Si hiperglucemia severa con láctico elevado (> 5 mmol/L), valorar reducir la infusión de glucosa en vez de aumentar la perfusión de insulina.

1.6. Valoración de la evolución

Monitorización cada 4-6 horas, a menos que se produzca deterioro o no mejoría.

- Clínica: escala de coma de Glasgow y presión arterial.
- Analítica:
 - Gasometría.
 - Amonio.
 - Urea, electrolitos.
 - Glucosa.
 - Calcio (si hipocalcemia sospechar pancreatitis), fósforo (amilasa y lipa-

sa si sospecha pancreatitis, puede estar normal al inicio del cuadro).

Si no hay mejoría o se produce un deterioro (estado clínico, acidosis, hiperamoniemia, sobrecarga de líquidos), es probable que precise cuidados intensivos. Se considerará el uso urgente de ventilación asistida y hemofiltración.

1.7. Criterios de alta

Solo dar alta al domicilio si, tanto el médico como los padres, están de acuerdo, después de hablar con el especialista del Metabolismo. La familia debe tener un plan claro de actuación y volver al hospital si el estado general del niño se deteriora.

BIBLIOGRAFÍA

- BIMDG protocol Isovaleric acidemia. Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk> [Acceso: marzo de 2015].
- Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 9.
- Merinero B, Pérez-Cerdá P. Acidemia isovalérica. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014.
- Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142C(2): 95-103.

21. Acidemia propiónica

P. Quijada Fraile, E. Martín Hernández, P. Campos Martín, D. Barrio Carreras, M.T. García Silva

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La acidemia propiónica es una enfermedad debida al déficit del enzima propionil-CoA carboxilasa que produce una alteración en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (valina, isoleucina, metionina y treonina) y de los ácidos grasos de cadena impar y el colesterol (Fig. 1).

Síntomas clínicos

Existen varias formas clínicas:

- Forma neonatal: cursa como una encefalopatía severa de tipo “intoxicación” acompañado de intolerancia digestiva, deshidratación, crisis convulsivas con afectación neurológica, coma y fallo multiorgánico. Puede complicarse con una sepsis.
- Forma aguda intermitente: cursa con episodios de tipo “intoxicación”, episodios amenazadores para la vida, síntomas neurológicos y/o digestivos. Ataxia, letargia, coma, edema cerebral, síndrome de Reye-like. Pueden tener convulsiones desencadenadas por cuadros infecciosos, cirugía, transgresiones dietéticas, etc.

- Forma crónica progresiva: suele producir síntomas relacionados con alimentación, vómitos cíclicos, anorexia, fallo en el crecimiento, encefalopatía con síntomas extrapiramidales, infecciones de repetición (sobre todo candidiasis crónica mucocutánea).

Otras alteraciones concomitantes son: neutropenia, anemia, trombopenia, miocardiopatía, anomalías inmunológicas, pancreatitis, osteoporosis, desnutrición, síndrome de piel escaldada (déficit de isoleucina), descamación, alopecia, úlceras corneales.

Algunos pacientes diagnosticados por cribado pueden estar asintomáticos.

Factores que precipitan las descompensaciones

- Ayuno, ingesta insuficiente, ejercicio físico intenso, fiebre, infecciones.
- Trásgresión dietética con ingesta elevada de proteínas.

Exámenes complementarios

- Pueden presentar acidosis, cetosis, hiperamoniemia, hiperlactacidemia y trastornos hidroelectrolíticos. Puede haber hipoglucemia/hiperglucemia, hipocalcemia, alteración de la función hepática, neutropenia, anemia, trom-

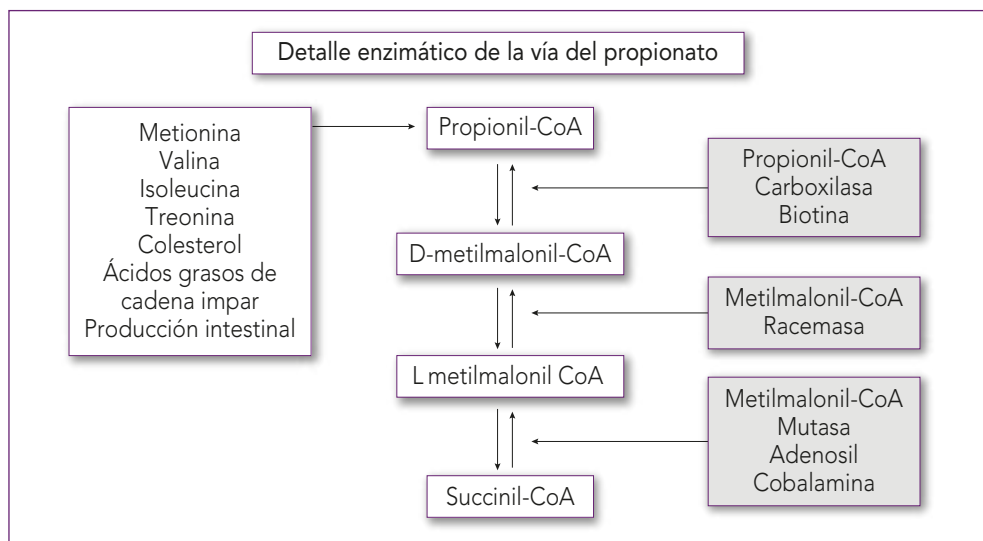


FIGURA 1. Fuentes de ácido propiónico. El origen principal del ácido propiónico deriva, por parte de las proteínas, de cuatro aminoácidos esenciales: valina, isoleucina, metionina y treonina y, por parte de los lípidos, de los ácidos grasos impares y la cadena lateral del colesterol. Una vez formado el propionato, el organismo lo metaboliza hacia el ciclo de Krebs, mediante la síntesis de los ácidos metilmalónico y succínico, pasos metabólicos que precisan de la actuación sucesiva de dos apoenzimas: propionil-CoA carboxilasa y metilmalonil-CoA mutasa y de dos coenzimas: biotina y vitamina B₁₂. Toda alteración molecular que impida o dificulte la síntesis o adecuada función de cualquiera de estos dos enzimas o coenzimas, generará un trastorno del metabolismo del propionato que implicará un acúmulo, bien sea exclusivamente del propio ácido propiónico (en el caso de alteración de la propionil-CoA carboxilasa o de la biotina) o bien de ácido metilmalónico preferentemente y ácido propiónico (en los defectos de metilmalonil-CoA mutasa y vitamina B₁₂).

bopenia, anomalías inmunológicas y disminución de coenzima Q₁₀.

- **Metabolitos específicos:** aumento de glicina, 3-OH-propiónico, metilcitrato y cuerpos cetónicos en orina y aumento de glicina, alanina, C3-acilcarnitina (propionil-carnitina) y ácidos grasos de cadena impar en sangre.

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante estudio genético de los genes PCCA (13q32) y PCCB (3q21-22) y/o mediante estudio de la actividad enzimática de propionil-CoA carboxilasa (PCC) en linfocitos o fibroblastos.

Tratamiento de mantenimiento

Medidas dietético-nutricionales

- Dieta normo o ligeramente hipercalórica restringida en valina, isoleucina, metionina y treonina. El total de calorías y de proteínas se reparten en 5-6 tomas a lo largo del día. Suplementos dietéticos especiales, según indicaciones dadas en consulta.
- Evitar ayunos superiores a 4 horas en lactantes y a 6 horas en el resto de los casos. A partir de los 2 años, cuando aumenta el tiempo de ayuno nocturno se debe administrar maizena cruda en la última toma a 1-2 g/kg disuelta en agua o en su preparado nutricional

en frío en relación peso volumen 1:2 (mínimo).

- Prevenir las descompensaciones. Evitar trasgresiones dietéticas, empezar con el régimen de urgencia en situaciones de riesgo, y poner perfusión de suero glucosado en los ayunos previos.

Medicación

- Suplementos de L-isoleucina, carnitina y biotina. Otros según clínica: coenzima Q₁₀, metronidazol, agentes laxantes, probióticos.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los síntomas o signos clínicos que pueden indicar descompensación metabólica son rechazo del alimento, vómitos, trastornos del comportamiento, somnolencia, hipotonía, movimientos anormales o incluso coma si hiperamoniemia grave.

1.3. Medidas domiciliarias

Lo más importante es mantener la nutrición para evitar el catabolismo.

Se deben dar instrucciones por escrito a la familia del régimen de urgencia nutricional que deben realizar en situaciones de riesgo como infecciones, vacunaciones, cirugía, ayuno, etc.

Se deberá llevar control de la ingesta diaria y pesar al niño regularmente.

Determinar los cuerpos cetónicos en orina en función de la clínica.

Nutrición si tolerancia oral

En su domicilio, antes de acudir al hospital:

- Dar tomas frecuentes cada 2-4 horas o nutrición enteral a débito continuo en pacientes que llevan sonda naso-

gástrica o gastrostomía. Se recomienda dar alimentos ricos en hidratos de carbono. Disponer de Régimen de urgencia dietético nutricional (Tablas 1, 2 y 3).

- Suprimir las proteínas durante 24-48 horas y aumentar en un 10% las calorías aportando los líquidos necesarios. Debe tolerar por boca como mínimo el 85% de lo prescrito. Tras mejoría y una vez superado el episodio, se reintroducen proteínas poco a poco, en 3-4 días según régimen de urgencia ambulatorio (Tablas 1, 2 y 3).
- Tipo de alimentos: alimentos hipoproteicos o aptoproteicos (consultar lista de alimentos en último informe del paciente o en su historia clínica y Régimen de urgencia).
- Para el mejor manejo del paciente se puede recurrir a suplementos dietéticos especiales:
 - Fórmula con hidratos de carbono y lípidos exenta en proteínas: PFD® (Mead Johnson), Energivit® (Nutricia), KcaLIP® (Orphan Europ) (Tabla 4).
 - Fórmula especial exenta en metionina, treonina, valina e isoleucina (Tabla 5).

En caso de no disponer de estas fórmulas se pueden usar:

- Polímeros de glucosa: maltodextrina, disueltos en agua o zumo de frutas (naranja, pera o manzana): 1 g = 4 kcal.
- Aceites de cadena larga o LCT: 1 cc ≈ 9 kcal.

Fármacos

- Continuar con carnitina y biotina.
- Retirar suplemento de L-isoleucina.
- Antipiréticos si fiebre: paracetamol o ibuprofeno a dosis habituales.

TABLA 1. Régimen de urgencia de 470 kcal

	Proteína natural		Fórmula especial**		Fórmula sin proteínas***	
	Leche materna*	Nidina 1 Premium®	MMA/PA Anamix Infant®	PFD-1®	Agua (ml al 13,3%)	
PNAVb 2 g/día	112 ml (14 ml/toma)	5 cacitos (21 g)	11 cacitos (55 g)	5 cacitos (22 g)	580*740	
PNAVb 1 g/día	56 ml (7 ml/toma)	2 cacitos y ½ (11 g)	11 cacitos (55 g)	7 cacitos (31 g)	650*730	
PNAVb 0 g/día	0 ml	0 ml	11 cacitos (55 g)	9 cacitos (41 g)	720	

Se muestra un ejemplo de régimen de urgencia. Se pueden aplicar otros similares dependiendo de las fórmulas comerciales de las que se disponga. PNAVb: proteína natural de alto valor biológico. *Como fuente de proteínas naturales se puede utilizar lactancia materna o Nidina 1 Premium®. Si recibe lactancia materna, esta se dará en cada toma después del preparado de leche especial, que se preparará con la fórmula exenta en metionina, treonina, valina e isoleucina y la fórmula sin proteínas, añadiendo el agua indicada a la izquierda. En caso de utilizar la fórmula de inicio el preparado se realizará con la Nidina 1 Premium®, la fórmula exenta en los aminoácidos precursores, la fórmula sin proteínas y la cantidad de agua indicada a la derecha de la columna. **Fórmula exenta en aminoácidos precursores. Fórmula sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos y micronutrientes).

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 aplicar la dieta de urgencia, no debe permanecer más de 24-48 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.

TABLA 2. Régimen de urgencia de 1.000 kcal

	Proteína natural		Fórmula especial*		Fórmula sin proteína**	
	Nidina 1 Premium®	MMA/PA Anamix Infant®	PFD-1®	Agua (ml al 15,2%)		
PNAVb 7 g/día	17 cacitos (73 g)	24 cacitos (120 g)	2 cacitos y ½ (11 g)	1.350		
PNAVb 5 g/día	12 cacitos (52 g)	24 cacitos (120 g)	7 cacitos y ½ (34 g)	1.350		
PNAVb 3 g/día	7 cacitos (30 g)	24 cacitos (120 g)	12 cacitos (54 g)	1.350		
PNAVb 0 g/día	0 ml	24 cacitos (120 g)	19 cacitos (85 g)	1.350		

Se muestra un ejemplo de régimen de urgencia. Se pueden aplicar otros similares dependiendo de las fórmulas comerciales de las que se disponga. PNAVb: proteína natural de alto valor biológico. *Fórmula exenta en aminoácidos precursores. Fórmula sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos y micronutrientes).

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 la dieta de urgencia, no debe permanecer más de 24-48 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.

TABLA 3. Régimen de urgencia de 1.650 kcal

Proteína natural	Fórmula especial*	Fórmula sin proteínas	Agua (ml a 23%)
Nidina 1 Premium®	XMTVI Maxamaid®	PFD-1®	
PNAV 4 g/día	42 g	90 g	218 g
PNAV 2 g/día	21 g	90 g	239 g
PNAV 0 g/día	0 g	90 g	258 g
			1.500
			1.500
			1.500

Se muestra un ejemplo de régimen de urgencia. Se pueden aplicar otros similares dependiendo de las fórmulas comerciales de las que se disponga. PNAV: proteína natural de alto valor biológico. *Fórmula exenta en aminoácidos precursores. Fórmula sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos y micronutrientes). Pauta de alimentación: se repartirá en varias tomas al día. Seguir recomendaciones de tratamiento habitual y situación clínica actual. Siempre que sea posible se debe mantener alimentación oral, incluso con suero intravenoso.

En caso de aplicar la dieta de urgencia, no debe permanecer más de 24-48 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.

TABLA 4. Fórmulas sin proteínas

Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (g/100 g)	Lípidos (g/100 g)	Forma de preparación	100 ml de fórmula	
PFD-1® (Mead Johnson)	530	60 g (polímeros de glucosa, almidón de maíz, sacarosa)	32 g	1 cacito = 4,5 g Concentración 13%: 30 ml agua/cacito	69 kcal, 7,9 g de hidratos de carbono y 4,1 g de lípidos
PFD-2® (Mead Johnson)	400	88 g (glucosa)	4,8 g	1 cacito = 14,9 g Concentración 21,3%: 60 ml agua/cacito	85 kcal, 18,7 g de hidratos de carbono y 1,02 g de lípidos
Energivit® (Nutricia)	492	66,7 g (jarabe de glucosa)	25 g	1 cacito = 5 g Concentración 15%: 30 ml agua/cacito	74 kcal, 10 g de hidratos de carbono y 3,75 g de lípidos
KcalIP® (Orphan Europe)	529	71,5 g (maltodextrina)	27 g	1 cacito = 10 g Concentración 11,1%: 90 ml agua/cacito	52,9 kcal, 7,1 g de hidratos de carbono y 2,7 g de lípidos

TABLA 5. Fórmulas especiales con aminoácidos sin metionina, treonina, valina e isoleucina (equivalente proteico)

	Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (g/100 g)	Equivalente proteico (g/100 g)	Lípidos (g/100 g)	Forma de preparación	100 ml de fórmula
MMA/PA Anamix Infant® (Nutricia)	457	49,5 g	13,1 g	23 g	1 cacito = 5 g Concentración 15%: 30 ml agua/cacito	69 kcal, 7,4 g de hidratos de carbono, 2 g de equivalente proteico y 3,5 g de lípidos
MMA/PA Anamix Junior® (Nutricia)	367	30 g	28 g	12,5 g	1 cacito = 9 g Concentración 28%: 25 ml agua/cacito 4 cacitos = 36 g en 100 ml agua	105 kcal, 8,6 g de hidratos de carbono, 8 g de equivalente proteico y 3,6 g de grasa
XMTVI Maxamaid® (Nutricia)	309	51 g	25 g	< 0,5 g	1 cacito = 34 g Concentración 20%: 170 ml agua/cacito	62 kcal, 10,2 g de hidratos de carbono, 5 g de equivalente proteico y 0,1 g de lípidos
XMTVI Maxamum® (Nutricia)	297	34 g	39 g	< 0,5 g	1 cacito = 34,4 g Concentración 14,3%: 240 ml agua/cacito Concentración 20%: 172 ml agua/cacito	42 kcal, 4,8 g de hidratos de carbono, 5,5 g de equivalente proteico y 0,07 g de lípidos
MMA/PA gel® (Vitaflo)	338	43 g	42 g	< 0,5 g	1 sobre = 24 g en 30 ml agua (gel) o en 80 ml agua (bebida)	Por sobre: 81 kcal, 10,3 g de hidratos de carbono, 10 g de equivalente proteico y 0,02 g de grasa
MMA/PA express® (Vitaflo)	302	15 g	60 g	< 0,5 g	1 sobre = 25 g en 80 ml agua	Por sobre: 76 kcal, 3,8 g de hidratos de carbono, 15 g de equivalente proteico y < 0,1 g de lípidos
MMA/PA cooler 15® (Vitaflo)	71	5,4 g	11,5 g	0,4 g	-	Por envase de 130 ml: 92 kcal, 7 g de hidratos de carbono, 15 g de equivalente proteico y 0,5 g de lípidos

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Deben acudir al hospital en las siguientes situaciones:

- Rechazo de la alimentación y/o vómitos y/o diarrea o si fracasa la tolerancia oral del régimen de urgencia.
- Si presenta cuerpos cetónicos positivos en orina.
- Deterioro clínico de su estado general.
- Siempre que aparezcan síntomas neurológicos que antes no tenía como hipotonía, movimientos anormales, somnolencia, trastornos del comportamiento.

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- Se debe realizar historia clínica haciendo énfasis en conocer los factores desencadenantes de la descompensación con el fin de dar un tratamiento eficaz.
- Conocer el estado basal del paciente, se debe preguntar a los padres si creen que ha habido un deterioro clínico, sobre todo en aquellos pacientes con encefalopatía secundaria a una descompensación previa.
- En el caso de pacientes previamente asintomáticos (sobre todo en pacientes diagnosticados por cribado), cualquier síntoma puede indicar una descompensación.

Actitud a seguir

Los criterios de ingreso son:

- Si descompensación metabólica: acidosis metabólica y/o hiperamoniemia y/o cetonuria.
- Si empeoramiento del estado general.
- Si no se puede asegurar tolerancia oral o por sonda y/o gastrostomía.
- Pancreatitis.
- Si la enfermedad concomitante presenta criterios de ingreso: ejemplo

neumonía con dificultad respiratoria, gastroenteritis con deshidratación, etc.

Análítica de Urgencias

- Gasometría y amonio, hemograma, proteína C-reactiva (PCR), coagulación, perfil hepatorenal, glucemia, sodio, potasio, cloro, calcio, láctico y sistemático de orina con cuerpos cetónicos. Si clínica de dolor abdominal valorar pedir amilasa.
- Se añadirá al resto de la analítica aquellas pruebas específicas según el factor desencadenante.
- En las descompensaciones puede haber acidosis metabólica con cetosis, hiperamoniemia e hiperlactacidemia.

1.6. Medidas farmacológicas y de fluidos

Tratar los factores precipitantes: infección, fiebre, shock, etc.

Nutrición

Siempre que sea posible mantener el aporte nutricional por vía enteral.

Se debe iniciar (si no lo han hecho previamente en su domicilio) o continuar con el régimen de urgencia o los productos sin proteínas indicados en el apartado previo.

Sueroterapia intravenosa

- En caso de fracaso de tolerancia oral, a su llegada a Urgencias se debe iniciar suero glucosado al 10% con iones. Las necesidades de glucosa en función de la edad son:
 - 1-12 meses: 8-10 mg/kg/min (5-6 cc/kg/h).
 - 1-3 años: 7-8 mg/kg/min (4-5 cc/kg/h).
 - 4-6 años: 6-7 mg/kg/min (3,5-4 cc/kg/h).

- 7-12 años: 5-6 mg/kg/min (3-3,5 cc/kg/h).
- Adolescentes: 4-5 mg/kg/min (2,5-3 cc/kg/h).
- Adultos: 3-4 mg/kg/min (2 cc/kg/h).
- Si hay hiperglucemia: no bajar el ritmo del suero. Se añadirá Insulina a 0,05-0,1 UI/kg/h.
- Iniciar tolerancia enteral en cuanto sea posible (por boca y/o sonda y/o gastrostomía) con productos sin proteínas.
- Introducir poco a poco las proteínas hasta llegar en 3-4 días al esquema de alimentación previo, según régimen de urgencia.

Nutrición parenteral

En caso de fracaso de tolerancia o imposibilidad de alimentación enteral.

Medicación

- En caso de hiperamoniemia: N-carbamilglutamato (Carbaglu®, comprimidos de 200 mg), primera dosis de 100-200 mg/kg y posteriormente seguir con 100-200 mg/kg/día repartido en 3-4 dosis. Si la hiperamoniemia persiste, se asociaría el protocolo de quelantes de amonio.
- Carnitina: 200 mg/kg/día, vía intravenosa/oral en 4 dosis (máximo 6 g/día).
- Biotina: 20 mg/día en 1 o 2 dosis, vía oral.
- Retirar el suplemento de L-isoleucina si no lo han hecho previamente.
- Metronidazol: 10-20 mg/kg/día en una dosis durante 5-7 días al mes.

Otras medidas

- Equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Tratamiento de la acidosis metabólica. Se puede utilizar bicarbonato si precisa para mantener pH > 7,25 aunque se debe tener en cuenta

que no se recomienda una corrección completa y rápida de la acidosis.

- Medidas de apoyo respiratorio si las precisara.
- En caso de edema cerebral puede ser necesaria la intubación e hiperventilación, así como la administración de manitol a 0,25-0,5 g/kg y/o furosemida 1 mg/kg.
- Tratamiento anticonvulsivante si fuera necesario, evitando el ácido valproico.
- Otros tratamientos en función de la clínica.
- Evitar salicilatos.
- Hemodiafiltración si fallan las medidas anteriores o acidosis severa e hiperamoniemia > 400 $\mu\text{mol/L}$ (> 720 $\mu\text{g/dl}$).

1.7. Valoración de la evolución

- Es muy importante la valoración estrecha del paciente, vigilando la aparición de cualquier síntoma neurológico que pueda indicar una descompensación de la enfermedad.
- En caso de sueroterapia, iniciar alimentación por vía enteral en cuanto la situación lo permita y retirar el suero cuando se asegure una buena tolerancia.
- Se solicitará un control analítico si han presentado alguna alteración previa. 1) Si aumento del amonio, realizar control a las 2 horas. 2) Control de cuerpos cetónicos en sangre y/u orina hasta normalización. 3) Realizar control de gasometrías con ácido láctico si acidosis o hiperlactacidemia hasta normalización de las alteraciones según clínica. 4) Si anemia, puede requerir transfusión de hemáties.

1.8. Criterios de alta

- Si el paciente se encuentra estable, se ha tratado la enfermedad intercurrente

te y puede tomar su medicación así como su alimentación.

- Si normalización de los parámetros analíticos.
- Se debe hacer cuando los padres se sientan seguros con el tratamiento.

1.9. Recomendaciones al alta

- Seguirá las recomendaciones dadas en la consulta, manteniendo su tratamiento habitual.
- Es importante la reintroducción de las proteínas de forma progresiva, para ello seguirán las instrucciones del régimen de urgencia, aumentando cada día los gramos indicados de proteínas según tabla adjunta (Tablas 1, 2 y 3).

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- De las Heras J, Andrade F, Llerena M, Aldámiz-Echevarría L. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP). En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 543-54.
- 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.
- Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 6.
- Häberle J. Clinical practice. The management of hyperammonemia. *Eur J Ped.* 2011; 170: 21-34.
- Jones S, Reed CAB, Vijay S, Walter JH, Morris AAM. N-Carbamylglutamate for neonatal hyperammonaemia in propionic acidemia. *J Inher Metab Dis.* 2008; 31 (Suppl 2); S219-S22.
- Kneer I, Vockley J, Gibson M. Disorders of leucine, isoleucine, and valine metabolism. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Caro Dionisi-Vici E (eds.). *Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic disorders.* Springer, Heidelberg; 2014. p. 103-41.
- Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012; 105 (1): 5-9.
- 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.
- Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012; 105 (1): 26-33.

22.

Acidemia metilmalónica

J. de las Heras Montero, M. Llarena Fernández, C. Alcalde Martín,
F. Andrade Lodeiro

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La acidemia metilmalónica es un error congénito del metabolismo del propionato causado por el déficit del enzima metilmalonil-CoA mutasa (Fig. 1). La fuente principal de propionato son los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina, isoleucina y treonina) y, en menor medida, los ácidos grasos de cadena impar, el colesterol y la producción de la flora bacteriana intestinal. La expresión clínica dominante en estos pacientes es la tendencia crónica a la acidosis metabólica junto a episodios agudos de descompensación. La complicación más frecuente a medio plazo es la disfunción renal progresiva con afectación tubular y disminución del filtrado glomerular. El objetivo del tratamiento es reducir las fuentes de los precursores, por lo que incluye una dieta baja en proteínas y fármacos como la carnitina y el metronidazol. Algunos pacientes responden a dosis farmacológicas de vitamina B₁₂.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Aunque se puede producir una descompensación metabólica sin ningún des-

encadenante claro, hay ciertas circunstancias que conllevan un riesgo aumentado: las infecciones intercurrentes (sobre todo las gastroenteritis), períodos de ayuno, transgresiones dietéticas, el esfuerzo físico intenso o episodios de estrés para el organismo como una intervención quirúrgica.

Los síntomas de una descompensación pueden ser sutiles e inespecíficos, como letargia y menor apetito del habitual, o una exacerbación de síntomas neurológicos preexistentes. Los vómitos son un síntoma al que siempre debemos dar importancia.

1.3. Medidas domiciliarias

En caso de procesos intercurrentes (fiebre...) o si en su opinión su hijo "no se encuentra bien", se pondrá en contacto con su médico especialista en metabolismo y pondrá en marcha el **régimen de urgencia domiciliario**:

- Reducir al 50% la ingesta proteica de la dieta, compensando estas calorías con el aumento proporcional de un preparado sin proteínas.
- Se administrará al niño polímeros de glucosa (hidratos de carbono de liberación lenta). Los polímeros de glucosa se deben preparar en agua fría con el fin de que no se rompan los enlaces de

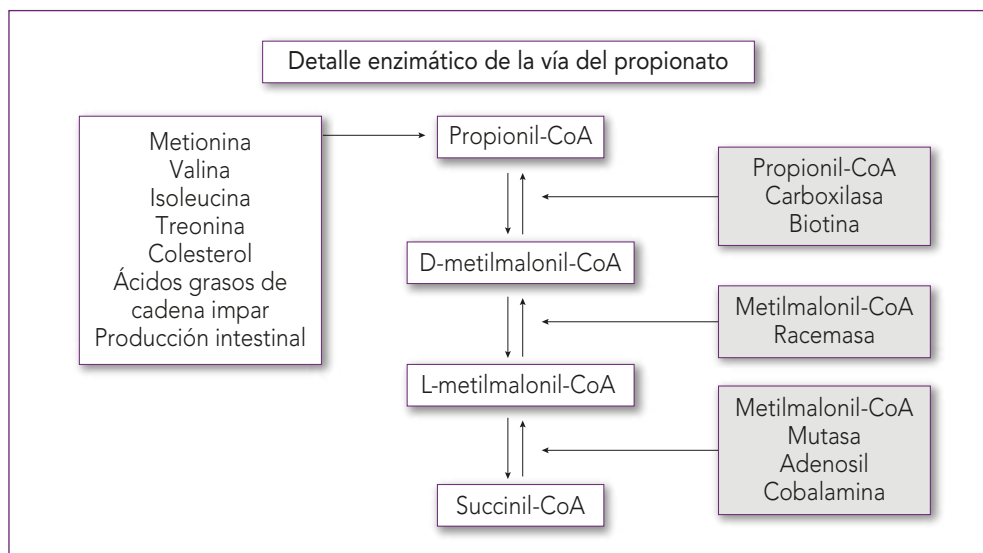


FIGURA 1. Fuentes de ácido propiónico. El origen principal del ácido propiónico deriva, por parte de las proteínas, de cuatro aminoácidos esenciales: valina, isoleucina, metionina y treonina y, por parte de los lípidos, de los ácidos grasos impares y la cadena lateral del colesterol. Una vez formado el propionato, el organismo lo metaboliza hacia el ciclo de Krebs, mediante la síntesis de los ácidos metilmalónico y succínico, pasos metabólicos que precisan de la actuación sucesiva de dos apoenzimas: propionil-CoA carboxilasa y metilmalonil-CoA mutasa y de dos coenzimas: biotina y vitamina B₁₂. Toda alteración molecular que impida o dificulte la síntesis o adecuada función de cualquiera de estos dos enzimas o coenzimas, generará un trastorno del metabolismo del propionato que implicará un acúmulo, bien sea exclusivamente del propio ácido propiónico (en el caso de alteración de la propionil-CoA carboxilasa o de la biotina) o bien de ácido metilmalónico preferentemente y ácido propiónico (en los defectos de metilmalonil-CoA mutasa y vitamina B₁₂).

los hidratos de carbono y no se pierda su propiedad de liberación lenta. Se administrarán de forma continua en pequeñas cantidades cada 2-3 horas. La Tabla 1 muestra la concentración adecuada según la edad del paciente.

- Doblar la dosis de carnitina oral.
- Observar el estado general. Si vómitos, o el estado general no mejora o empeora, deberá acudir al hospital.

1.4. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- Con frecuencia hay daño renal preexistente, que puede ser exacerbado en

la descompensación. Tener en cuenta un posible fallo renal.

- La pancreatitis es una complicación relativamente frecuente, que se debe sospechar ante cuadros abdominales o hipocalcemia. La amilasa y la lipasa pueden ser normales al inicio del cuadro.
- La acidosis puede ser potencialmente muy grave. Ante pH < 7,2 o bajando, o exceso de bases inferior a -10 mmol/L, se deberá valorar tratamiento con bicarbonato sódico.
- Es importante comenzar la alimentación oral en cuanto sea posible,

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. Cantidades sugeridas desde el año de vida cada 2 horas: 1-2 años: 80-100 ml; 2-6 años: 100-125 ml; 6-10 años: 125-165 ml; 10 años: 150-175 ml. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

introduciendo proteínas de manera escalonada. Si a las 48 horas no ha sido posible la alimentación oral, se deberá comenzar con nutrición parenteral total.

Actitud a seguir

- Ante *shock* o mal estado general, se debe ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos desde el principio.
- Si ingresa en planta, se debe hacer una minuciosa valoración clínica incluyendo presión arterial y escala de coma de Glasgow aunque el paciente no impresione de encefalopatía, para poder reconocer cambios en caso de deterioro.

Análítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis:

Sangre

- Gasometría venosa.
- Amonio, lactato.

- Hemograma, glucosa, urea, iones, calcio, fósforo, perfil hepático.
- Amilasa/lipasa.

Orina

- Descartar infección de orina.
- Cuerpos cetónicos.

1.5. Medidas farmacológicas o de fluidos

Ante una descompensación, aunque en situaciones leves en pacientes que no se han deteriorado rápidamente en el pasado, se podría manejar con líquidos y fármacos por vía oral, dado que la mayoría de los pacientes habrán recibido tratamiento con polímeros de glucosa oral en su domicilio antes de decidir acudir al hospital, y la potencial gravedad del cuadro, en la mayoría de las ocasiones se comenzará con tratamiento intravenoso.

Fluidoterapia

- Suero: glucosa al 10% + ClNa al 20% (2,5 ml por cada 100 ml de glucosa al

10%) + CIK al 10% (1 ml por cada 100 ml de glucosa al 10%).

- En caso de insuficiencia renal conocida, no se añadirá potasio a la perfusión de mantenimiento, a no ser que se objetive hipopotasemia.
- Calcularemos el mantenimiento aumentando un 20% las recomendaciones habituales: para los primeros 10 kg: 120 ml/kg; para los siguientes 10 kg: 60 ml/kg y a partir de entonces 25 ml/kg, usando el peso del niño rehidratado. Una vez calculado el déficit y el mantenimiento, se administrará el *ratio* adecuado de glucosa al 10% / solución salina al 0,45% para corregir el déficit dentro de las 24 horas.

Fármacos

- Si el paciente es respondedor a la vitamina B₁₂ o no se conoce si es respondedor: hidroxico-balamina 1 mg intramuscular cada 24 horas.
- Carnitina:
 - Dosis de carga intravenosa: 100 mg/kg a pasar en 30 minutos, después infusión continua de 4 mg/kg/h.
 - Vía oral: 200 mg/kg/día repartido en 4 dosis.
- Metronidazol: 7,5 mg/kg cada 8 horas vía oral o intravenosa.
- Tratar infección, si la hubiera.
- Fármacos a evitar: valproato sódico y lactulosa.

Dieta

Al igual que en la mayoría de los errores innatos del metabolismo, la dieta es una parte fundamental del tratamiento. Se suspenderá temporalmente el aporte proteico. Este período no debe exceder las 24-48 horas. Si el paciente está clínicamente bien, se probará tolerancia oral con preparados exentos de proteínas o

polímeros de glucosa. Para prevenir el catabolismo endógeno, es aconsejable el aporte de al menos el requerimiento calórico estimado para su edad. Cuando el paciente se encuentre clínica y analíticamente bien, se valorará la reintroducción del aporte proteico escalonadamente, a razón de unos 0,2 g de proteína/kg/día hasta llegar a su tolerancia proteica basal en aproximadamente 2-3 días. Si no se consigue introducir la alimentación oral, valorar comenzar a las 48 horas nutrición parenteral (NPT) para evitar la malnutrición.

Manejo de alteraciones analíticas más frecuentes

Acidosis metabólica

La acidosis severa es potencialmente muy peligrosa. No se administra bicarbonato sódico de rutina, pero si la acidosis persiste tras la corrección de la perfusión, se puede administrar bicarbonato sódico si pH < 7,2 o disminuyendo, o exceso de bases inferior a -10 mmol/L. Inicialmente se administra media corrección [0,15 x peso x exceso de bases (mmol/L)] mmol de bicarbonato sódico a pasar en al menos 30 minutos. Se debe realizar control gasométrico y de urea plasmática. Administrar una nueva dosis si se precisa. Si se administra una segunda dosis, deberemos vigilar la concentración plasmática de sodio. Si la acidosis persiste, se deben valorar otras causas (examinar perfusión, presión arterial, relleno capilar y flujo urinario), además de excluir pancreatitis y cardiomiopatía. Se considerará la hemofiltración, la ventilación mecánica y el uso de inotropos.

Hiperamoniemia

Si hiperamoniemia, considerar N-carbamilglutamato 250 mg/kg en dosis única

vía oral. Se puede repetir si precisa. Otra opción es benzoato sódico 250 mg/kg/día vía intravenosa en perfusión continua u oral repartido cada 6 horas.

Hipopotasemia

La hipopotasemia es una complicación frecuente que se debe corregir.

Hiperglucemia

En caso de hiperglucemia mantenida (glucosa > 250 mg/dl), se debe valorar el comenzar infusión de insulina en vez de bajar el aporte de glucosa, bajo vigilancia estrecha en Cuidados Intensivos de Pediatría. Se puede comenzar a una dosis de 0,01-0,02 UI/kg/h, que se ajustará en función de los controles de glucemia. Si hiperglucemia severa con láctico elevado (> 5 mmol/L), valorar reducir la infusión de glucosa en vez de aumentar la perfusión de insulina.

1.6. Complicaciones

Aparte de la pancreatitis, existen otras posibles complicaciones:

- **Cardiomiopatía.** Se puede desarrollar en cualquier momento, incluso en la fase de recuperación. Se debe realizar monitorización cardiaca. Realizar ecocardiografía ante signos de problemas cardio-respiratorios.
- **Episodios *stroke-like*.** Pueden ocurrir en cualquier momento, generalmente de inicio súbito en la fase de recuperación. La forma de presentación suele ser como un "desorden del movimiento".

1.7. Valoración de la evolución

Monitorización cada 4-6 horas a menos que se produzca deterioro o no mejoría.

- **Clínica:** escala de coma de Glasgow y presión arterial.

- **Analítica:**
 - Gasometría.
 - Amonio.
 - Urea, electrolitos.
 - Glucosa.
 - Calcio (si hipocalcemia sospechar pancreatitis), fósforo (amilasa y lipasa si sospecha pancreatitis, puede estar normal al inicio del cuadro).

Si no hay mejoría o se produce un deterioro (estado clínico, acidosis, hiperamoniemia, sobrecarga de líquidos), es probable que precise cuidados intensivos. Se considerará el uso urgente de ventilación asistida y hemofiltración.

1.8. Criterios de alta

Solo dar alta al domicilio si, tanto el médico como los padres, están de acuerdo, después de hablar con el especialista de metabolismo. La familia debe tener un plan claro de actuación y volver al hospital si el estado general del niño se deteriora.

BIBLIOGRAFÍA

- BIMDG protocol Methylmalonic acidemia. Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk> [Acceso: marzo 2015].
- 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.
- de las Heras J, Andrade F, Llarena M, Aldámiz-Echeverría L, Sanjurjo P. Acidemias metilmalónica y propiónica. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014.

- Yannicelli S. Nutrition therapy of organic acidaemias with amino acid-based formulas: emphasis on methylmalonic and propionic acidaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 281-7.
- Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 29-40.

23.

Enfermedad de jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease, MSUD)

C. Alcalde Martín, J. de las Heras Montero, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La enfermedad por jarabe de arce (MSUD, *Maple Syrup Urine Disease*) es una enfermedad metabólica hereditaria. Se origina por un defecto del complejo enzimático deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (*branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex*, BC-

KDC), que interviene en el primer paso del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (Fig. 1). Su mal funcionamiento causa un aumento en el organismo de los aminoácidos leucina, isoleucina, valina y de sus ácidos derivados. La elevación de leucina y de sus cetoácidos provoca daño neurológico cerebral, tanto de forma aguda como de forma crónica.

La leucina, isoleucina y valina son aminoácidos de cadena ramificada (*branched*

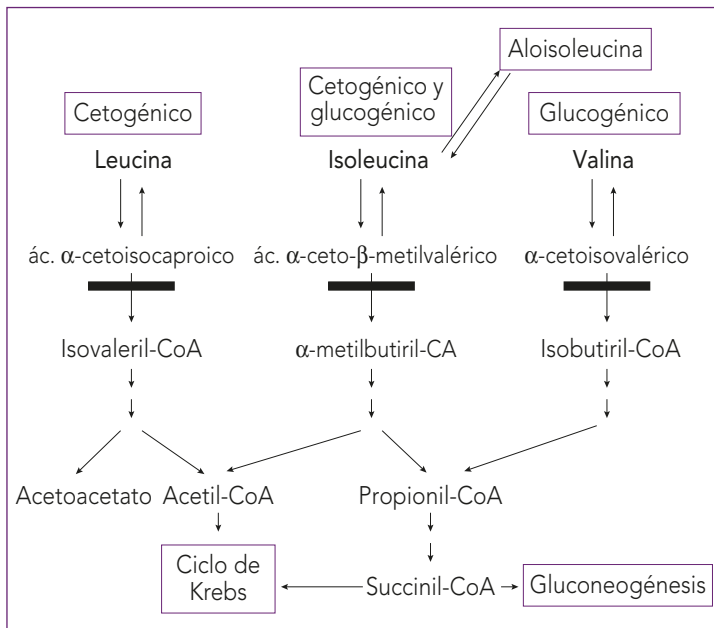


FIGURA 1. Vías metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). En la enfermedad de jarabe de arce se produce un bloqueo en esta vía debido a la deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los α -cetoácidos de cadena ramificada (*branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex*, BCKDC) (indicado mediante una barra negra).

chain aminoacids, BCAA) que se metabolizan de manera análoga en sus primeros pasos, siendo el inicial la transaminación reversible de los tres BCAA, dando lugar a sus correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada (*branched chain ketoacids*, BCKA): α -ceto-isocaproico, α -ceto- β -metilvalérico y α -ceto-isovalérico. El segundo paso, la descarboxilación oxidativa irreversible de los BCKA es catalizada por el complejo multienzimático deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada BCKDC, resultando de esta reacción el isovaleril-CoA, α -metilbutiril-CoA y el isobutil-CoA. Tras una tercera etapa común de deshidrogenación, las vías metabólicas de cada BCAA divergen. Los metabolitos finales de la leucina son el acetoacetato y el acetil-CoA, el cual se puede incorporar al ciclo de Krebs, por lo que la leucina es un aminoácido cetogénico. La valina se metaboliza a propionil-CoA y, posteriormente, a succinil-CoA, que puede entrar en el ciclo de Krebs o ser convertida en glucosa por gluconeogénesis. La isoleucina se metaboliza a acetil-CoA y a succinil-CoA, por lo que es tanto cetogénico como glucogénico (Fig. 1).

El tratamiento de la enfermedad consta de 2 apartados principales:

- Un control dietético diario: con una dieta restringida en leucina (Leu), y suplementada con preparado de aminoácidos exento en aminoácidos de cadena ramificada, además de isoleucina (Ile) y valina (Val). Con esta dieta se intenta conseguir mantener unos niveles de leucina < 200 $\mu\text{mol/L}$, para conseguir un desarrollo neurológico normal y evitar descompensaciones.
- Control y tratamiento precoz de las crisis metabólicas o descompensaciones.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Las descompensaciones agudas pueden ocurrir por la aparición de procesos intercurrentes:

- Infecciones (gastroenteritis más frecuente).
- Fiebre.
- Deshidratación.
- Traumatismos severos.
- Ayunos prolongados.
- Cirugías.
- En ocasiones no se encuentra causa desencadenante.

Los signos clínicos que hay que vigilar ante la sospecha precoz de crisis aguda:

- Vómitos: es el signo clínico inicial más frecuente y el que tiene más valor.
- La afectación del estado de conciencia, que es el signo clínico de gravedad más importante: somnolencia, letargia, ataxia, alteración del lenguaje u otra clínica neurológica.
- Sensación subjetiva de que el niño no está bien, que se encuentra raro.
- Dolor abdominal, puede asociarse a pancreatitis.
- Cambios en la orina:
 - Olor a jarabe de arce.
 - Cetonuria positiva.

1.3. Medidas domiciliarias

El tratamiento de las crisis agudas se basa en 3 objetivos:

1. Eliminar las sustancias tóxicas (leucina y sus ácidos derivados).
2. Inhibir el catabolismo (destrucción) proteico endógeno, que aumenta la producción de leucina.
3. Estimular el anabolismo (construcción) proteico, que va a disminuir los niveles de leucina plasmática.

TABLA 1. Dosis recomendadas de polímeros de glucosa para el tratamiento vía oral

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*	Energía necesaria
0-1	10	150-200 ml/kg	120-140 kcal/kg/día
1-2	15	95 ml/kg	80-100 kcal/kg/día
2-6	20	1.200-1.500 ml**	960-1.200 kcal/día (80-100 kcal/kg/día)
6-10	20	1.500-2.000 ml**	1.200-1.600 kcal/día (80-100 kcal/kg/día)
> 10	25	2.000-2.400 ml**	2.000 kcal/día (40-45 kcal/kg/día)

BCAA: aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). *La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

Ante la menor sospecha de descompensación, o con la aparición de enfermedades intercurrentes:

- **Controlar la temperatura** y tratar para intentar mantener en valores menores de 38,5°C con medidas físicas, metamizol, paracetamol o ibuprofeno, evitar la ácido acetilsalicílico.
- Evitar otras circunstancias que empeoren la descompensación: el ejercicio físico intenso, el ayuno.
 - *Disminuir la ingesta de proteínas de alto valor biológico a un 50% o suspender completamente* si empeora o aparecen vómitos.
 - Sustituir la disminución de ingesta de proteínas naturales, aumentando la administración de productos para enfermedad de jarabe de arce hasta 2-3 g/kg/día, para compensar la disminución de los aportes de proteínas naturales por la cantidad equivalente de aminoácidos especiales.
 - Administrar *líquidos abundantes, y soluciones ricas en hidratos de car-*

bono, ya sea de forma casera (aumentando las raciones de hidratos de carbono) o en forma de polímeros de glucosa.

- Los polímeros de glucosa se ofrecen en poca cantidad y de forma frecuente, en agua fría para no romper los enlaces de los polímeros de glucosa, asociados al producto proteico libre de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). Dividiendo la cantidad adecuada, según la Tabla 1, en 12 tomas y administrándola cada 2 horas.

Por ejemplo, una preparación estándar sería: MSUD Anamix Infant® (75 g) + polímeros de glucosa [Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica)] o fórmula con hidratos de carbono y lípidos exenta en proteínas [Energivit® (Nutricia), PFD® (Mead Johnson), KcaLIP® (Orphan Europe) (13 g)] y 500 ml de

agua (aportan 80 kcal y 2 g de aminoácidos por 100 ml).

- Se deben añadir electrolitos (sodio, potasio) a las bebidas utilizando mezclas de soluciones de rehidratación estándar, para evitar la hiponatremia y los trastornos electrolíticos.
- Los aportes de calorías deben ser siempre en general un 30% más de los aportes calóricos normales para su edad y peso.
- Doblar la dosis de los suplementos de valina y de isoleucina, o iniciar su tratamiento en caso de no tomarlos, con dosis iniciales de 15-30 mg/kg/día.
- La valina es fundamental, nunca debe suspenderse su administración, ya que actúa como competidor del transporte de leucina al cerebro.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Se deberá acudir al hospital para valoración:

- En caso de empeoramiento o no mejoría.
- Presencia de síntomas neurológicos.
- Presencia de cuerpos cetónicos positivos en orina.

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- De forma general, se debe ingresar a todos los pacientes, aunque sea unas horas para observación, salvo que haya mejoría clínica, analítica con aminoácidos en límites normales, buena tolerancia oral y con seguridad de seguimiento domiciliario adecuado, adjuntando pauta de actuación.
- Si presenta clínica neurológica grave, leucina en sangre alta con criterio de

depuración artificial (véase más adelante), o signos de edema cerebral valorar el traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos.

Actitud a seguir

- Anamnesis y exploración inicial: identificar desencadenantes, exploración física general y valoración neurológica.
- Los MSUD tienen infecciones de repetición, por efecto inmunosupresor causado por la leucina y por sus ácidos derivados.
- Valorar clínicamente el grado de deshidratación, peso, diuresis y signos clínicos.
- Tomar las constantes vitales: presión arterial y frecuencia cardiaca.
- Exploración neurológica completa:
 - Buscar signos clínicos de hipertensión endocraneal (edema cerebral). Escala de coma de Glasgow, pupilas, reflejos, postura extremidades, ataxia, alteración en el lenguaje, fondo de ojo.
- Exploración abdominal: buscar signos de pancreatitis.
- Exploración general completa: buscando la causa de la descompensación.

Analítica de Urgencias

Pruebas complementarias iniciales:

- Analítica sanguínea:
 - Aminoácidos.
 - Gasometría.
 - Glucosa.
 - Iones (Na, K, Ca), osmolaridad.
 - Amilasa, lipasa.
- Analítica de orina:
 - Cuerpos cetónicos en orina.
- Pruebas complementarias según sospecha clínica causa de la descompensación.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

¿Vía oral o vía intravenosa?

Teniendo en cuenta la gravedad del cuadro desencadenante, el estado general, y la tolerancia oral:

- Decidir si necesita vía intravenosa, o si se puede manejar con aportes orales o por sonda nasogástrica (SNG).
- Si presenta buena tolerancia y responde a las medidas realizadas por vía oral, mantener unas 8-12 horas en urgencias para observación.
- Si precisa vía intravenosa, ingreso en planta de hospitalización o en una Unidad con vigilancia si está disponible.

Si buen estado general

- Buena tolerancia oral:
 - Ofrecer mezcla de aminoácidos especiales sin aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) (2-3 g/kg/día) y de polímeros de glucosa según Tabla 1, hasta completar como mínimo 120-150 kcal/kg/día (> 30% necesidades basales) para revertir el catabolismo y estimular el anabolismo proteico.
 - Calcular las entradas según necesidades basales y grado de deshidratación (2/3 pérdida el primer día y 1/3 el segundo día). Sin sobrepasar 1,5 veces las necesidades basales de líquidos al día, 150 ml/kg/día.
 - Ofrecer en pocas cantidades, 5 ml cada 2 minutos. Dividir la cantidad total entre 12 tomas y ofrecer cada 2 horas.
 - Si presenta náuseas o vómitos aislados: ondansetrón 0,15 mg/kg/dosis cada 8 horas vía oral/intravenosa.
 - Doblar la dosis de isoleucina y de valina al 1% (10 mg/ml) que tomaba habitualmente o administrar entre

20-120 mg/kg (ajustar según niveles plasmáticos para conseguir niveles entre 400-600 µmol/L).

Los niveles de isoleucina y valina disminuyen más rápidamente que la leucina, y su cantidad en las proteínas es menor. Con niveles bajos de ambos es más difícil inducir el anabolismo proteico y, por lo tanto, descender los niveles de leucina. La valina compite directamente con la leucina en el transportador de la barrera hematoencefálica, por lo que es fundamental no suspender nunca su administración ni en la fase aguda ni en la fase crónica.

- Probar sonda nasogástrica si no hay una buena tolerancia y mantiene buen estado general. Se puede administrar ondansetrón 0,15 mg/kg/dosis cada 8 horas para mejorar la tolerancia.
- Mala tolerancia oral (sin respuesta al tratamiento previo):
 - Administrar suero glucosado al 10% a 6 ml/kg/h (10 mg/kg/min de glucosa) hasta 9 ml/kg/h (15 mg/kg/min), ajustar según necesidades calóricas.
 - En kcal: 58-86 kcal/kg/día.
 - Calcular necesidades basales y déficit, administrar en forma de glucosa al 10% y ClNa al 0,45% (en lactantes) o al 0,9% (en niños > 1 año), para evitar líquidos hipotónicos, según edad y natremia (mantener entre 138-145 mmol/L). No pasar de 1,5 veces las necesidades basales de líquidos, o 150 ml/kg/día.
 - Añadir potasio a dosis basales 2-4 mEq/kg/día, si no presenta hiperpotasemia y mantiene diuresis normal.
 - Valorar insulina rápida 0,05-0,2 UI/kg/h en bomba de infusión continua

si glucemia > 250 mg/dl (14 mmol/L), o glucosuria mantenida.

En la mayoría de los casos los aportes de glucosa necesarios para revertir el catabolismo van a precisar insulina para evitar la hiperglucemia. Lo ideal es mantener glucemias entre 110-130 mg/dl sin glucosuria.

Si mal estado general

- Iniciar suero glucosado al 10% (2 ml/kg) en bolo intravenoso.
- Bolo de suero fisiológico a 10-20 ml/kg según estado hemodinámico, se puede repetir en caso necesario.
- Continuar con el tratamiento intravenoso antes descrito.
- Hay que tener en cuenta los líquidos recibidos en las expansiones iniciales para el cálculo.
- Tan pronto como sea posible, iniciar alimentación enteral con aportes de aminoácidos sin aminoácidos de cadena ramificada (BCCA).

Si no se pautan aportes enterales por sonda nasogástrica será difícil llegar a la cantidad calórica suficiente para frenar el catabolismo, y si no se aportan aminoácidos no se va a promover el anabolismo. En ese caso sería necesario canalizar una vía central, por la alta osmolaridad del suero, e iniciar una nutrición parenteral con aminoácidos sin leucina y con aportes de lípidos hasta 2 g/kg/día en cuanto esté disponible.

Hay que tratar la causa desencadenante para evitar que la descompensación se perpetúe: infección, dolor, deshidratación, fiebre...

Los pacientes con MSUD tienen un cierto grado de inmunosupresión, por lo que las infecciones invasivas son más frecuentes que en la población sana, con

especial incidencia de infecciones relacionadas con catéter (Staphylococcus) y de infecciones fúngicas.

1.7. Valoración de la evolución

Durante el ingreso, valorar necesidad de ingresar en Unidad Pediátrica de Cuidados Intensivos (UCIP).

Clínica

- Se deben reevaluar periódicamente los signos clínicos, prestando principal atención a los **signos de edema cerebral**: monitorizar frecuencia cardiaca (bradicardia), presión arterial (hipertensión), escala de coma de Glasgow, pupilas, fondo de ojo, reflejos tendinosos (hiperreflexia), tensión de la fontanela y medición de forma seriada del perímetro cefálico en lactantes.
- Mantener diuresis > 2-4 ml/kg/h con osmolaridad urinaria entre 300-400 mOsm/L.
- Una vez que se tenga la analítica inicial con los niveles de aminoácidos en sangre realizar ajustes de los mismos.

Analítica

Realizar controles cada 6-8 horas o según precise:

- Mantener niveles de natremia entre 138-145 mmol/L.
 - Evitar cambios bruscos en la osmolaridad en sangre (< 5 mOsm/L al día o < 0,25 mOsm/L/h). Mantener osmolaridad sanguínea > 290 mOsm/L.
- Cambios bruscos en la osmolaridad > 8 mOsm/L pueden favorecer la herniación cerebral.*
- Vigilar la aparición de hipopotasemia e hipofosfatemia.
 - Valorar según niveles de leucina necesidad de iniciar técnicas de depura-

ción artificial. Véanse indicaciones de depuración extrarrenal (más adelante).

Aportes líquidos

- Continuar con líquidos hasta 150% como máximo de las necesidades basales. Vigilar signos de edema cerebral. Si sospecha de edema cerebral, no pasar del 100% de las necesidades basales. Evitar líquidos hipotónicos. Reevaluar y hacer balance hidroelectrolítico cada 12 horas.

Aportes energéticos

- Mantener con un 120-150% de las necesidades basales (hasta 150 kcal/kg/día) de las calorías según peso o superficie corporal.

En casos de catabolismo intenso puede ser necesario aportar hasta 3 veces sus necesidades basales de calorías, por lo que serían necesarios aportes intravenosos y enterales, con altas concentraciones de glucosa.

Nutrición parenteral

- Iniciar la nutrición parenteral lo antes posible con aportes de:
 - **Aminoácidos:**
 - Preparación proteínas sin aminoácidos de cadena ramificada a 2-3,5 g/kg/día.
 - Suplementar con isoleucina y valina 20-200 mg/kg/día al 1%. Mantener niveles de ambos aminoácidos 400-600 $\mu\text{mol/L}$.
 - Ajustar los aportes de glutamina y alanina 150-400 mg/kg/día según niveles en plasma.
 - Glucosa aportes según las necesidades calóricas > 120% varía entre 10-29 mg/kg/min de glucosa.
 - Lípidos a 2,5 g/kg/día y hasta un 40-50% de las calorías totales.

- Intentar mantener glucemias entre 110-130 mg/dl, si es preciso con insulina en infusión continua a ritmo de (0,05-0,2 UI/kg/h).
- Si aparecen signos de distonía pueden ser causados por un aumento de la *ratio* leucina:tirosina, por lo que se debe valorar la administración de tirosina oral, 100-400 mg/kg/día puede ser suficiente para revertir el cuadro.
- Añadir **leucina**, en forma de proteínas naturales o en la nutrición parenteral cuando los niveles de leucina en sangre estén en torno a 200 $\mu\text{mol/L}$.

1.8. Complicaciones durante la evolución

- Monitorización analítica cada 4-8 horas según evolución, analítica en plasma y orina. Vigilando especialmente aminoácidos e iones, principalmente.
- Balances y ajustes hidroelectrolíticos cada 12 horas.
- Si **signos de edema cerebral**: trasladar a UCIP.
 - Disminuir los aportes de agua libre, se necesitará una vía central para conseguir administrar los altos aportes calóricos con restricción de líquidos.
 - Elevar cabeza 30°.
 - Valorar realizar TC cerebral.
 - Tratamiento (siempre iniciar tratamiento agresivo ante hiponatremia, ganancia de peso o depresión neurológica):
 - Furosemida 1-2 mg/kg/dosis intravenosa.
 - Manitol 0,5-1 g/kg cada 60 minutos intravenoso.
 - Suero salino hipertónico (3-5%): 2,5 mEq/kg cada 60 minutos intravenoso.

- Si signos de herniación cerebral (asimetría pupilar, oftalmoplejía o posturas de decorticación):
 - Intensificar el tratamiento, valorar ventilación mecánica invasiva, y forzar el tratamiento anti edema.
 - La herniación cerebral es la causa principal de muerte en las descompensaciones agudas de los pacientes con MSUD.
- Criterios de depuración renal artificial:
 - *Criterios iniciales:*
 - Leucina en plasma > 1.500 $\mu\text{mol/L}$ y clínica neurológica.
 - Leucina en plasma > 2.500 $\mu\text{mol/L}$.
 - Síntomas neurológicos graves.
 - No tolerancia de aportes enterales necesarios para frenar el catabolismo.
 - *Criterios de mala evolución del descenso de leucina plasmática a las 24 horas:*
 - No descenso > 750 $\mu\text{mol/L}$ o mantenerse > 1.000 $\mu\text{mol/L}$ a las 24 horas.
 - Deterioro clínico a las 24 horas de inicio del tratamiento.
 - La modalidad más efectiva es la **hemodiálisis intermitente**.
 - Si no se dispone de ella, aunque tienen menos efectividad, hemofiltración venovenosa o arteriovenosa y diálisis peritoneal (cuya única indicación relativa se reserva solo para los recién nacidos o lactantes con problemas de accesos venosos, y siempre que no exista otra modalidad más efectiva).
 - La depuración artificial mejora la efectividad cuando es asociada con el tratamiento nutricional.
Es fundamental inhibir el catabolismo, para cortar el círculo de producción de aminoácidos de cadena ramificada.
- Otras complicaciones frecuentes:
 - *Pancreatitis:* a partir del 2^o-3^{er} día de evolución de la descompensación, puede aparecer clínica de pancreatitis (dolor epigástrico punzante, vómitos, anorexia), en este caso solicitar amilasa y lipasa, y suspender la alimentación enteral. Precisa de nutrición parenteral exclusiva, hasta su recuperación.
 - *Infección:* debido a la cierta inmunosupresión que sufren los pacientes por MSUD, por efecto de los cetoadidos derivados de los aminoácidos de cadena ramificada, son pacientes de riesgo para infecciones por *Candida*, e infecciones asociadas a vías centrales.

1.9. Criterios de alta

- Haber resuelto la patología causante de la descompensación.
- Normalización analítica: niveles de leucina < 200 $\mu\text{mol/L}$, sin acidosis, ni cuerpos cetónicos positivos en orina.
- Buena tolerancia con aportes de proteínas naturales, ir aumentando un 30% de aportes diarios, sin presentar aumento de la leucina en sangre.
- Exploración física normal, sin afectación neurológica.

1.10. Recomendaciones al alta

- Aumentar progresivamente los aportes de proteínas naturales, 20-30% aumento diario, hasta su tolerancia habitual.
- Realizar controles de leucina de forma frecuente tras el aumento de las proteínas (si es posible, a través de prueba de sangre en papel seco).
 - Mantener los aportes de valina y de isoleucina pautados.
 - Tener las indicaciones dietéticas para los días de enfermedad y vigencia de signos clínicos de alarma.

BIBLIOGRAFÍA

- Bilgin L, Unal S, Gunduz M, Uncu N, Tiryaki T. Utility of peritoneal dialysis in neonates affected by inborn errors of metabolism. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014; 50(7): 531-5.
- Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, Ananieva EA, Islam M, Marini JC, et al. Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Human Molecular Genetics*. 2010; 20(4): 631-40.
- Couce Pico ML, Bóveda Fontán MD, Iglesias Rodríguez AJ, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdeza JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(4): 337-43.
- Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. *Protocolos de la AECOM*. 2007. p. 109-29.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014; 112(3): 210-7.
- González Meneses-López A. Conocimiento y manejo de los EIM en AP. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(15 Especial): 75-92.
- Group BIMD. Maple syrup urine disease. Acute decompensation. 2008.
- Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(1): 29-40.
- Marriage B. Nutrition management of patients with inherited disorders of branched-chain amino acid metabolism. In: Acosta PB (ed.). *Nutrition and management of patients with inherited metabolic disorders*. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2010. p. 175-94.
- Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr*. 2005; 135(6 Suppl): 1565S-70S.
- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of Maple Syrup Disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002; 109(6): 999-1008.
- Myers KA, Reeves M, Wei X-C, Khan A. Cerebral edema in maple syrup urine disease despite newborn screening diagnosis and early initiation of treatment. *JIMD Rep*. 2012; 3: 103-6.
- Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon; 2014.
- Strauss KA PE, Morton DH. 1993-2015. Maple syrup urine disease. *GeneReviews*® [Internet] 2006 Jan 30 [Updated 2013 May 9].
- Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010; 99(4): 333-45.
- Yunus ZM, Kamaludin DPA, Mamat M, Choy YS, Ngu LH. Clinical and biochemical profiles of maple syrup urine disease in Malaysian children. 2011; 5: 99-107.

24.

Trastorno del ciclo de la urea (transportadores): síndrome HHH (hiperornitinemia, hiperamoniemia, homocitrulinuria), LIP (lisinuria con intolerancia a las proteínas)

G. Pintos Morell, M. del Toro Riera

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El síndrome HHH (hiperornitinemia, hiperamoniemia, homocitrulinuria) (Fig. 1) y la lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP) (Fig. 2) son trastornos del ciclo de la urea por defectos de transporte que pueden producir hiperamoniemia, aunque no es frecuente la descompensación aguda. Se tratan con una dieta baja en proteína y suplementos de citrulina. Ocasionalmente se necesita medicación adicional.

La descompensación con frecuencia se desencadena como consecuencia de una sobrecarga metabólica por enfermedad febril, en particular gastroenteritis, ayuno y sobrecarga de proteínas, pero no siempre es patente la causa precipitante. Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles: letargo, pérdida de apetito o exacerbación de problemas neurológicos preexistentes (irritabilidad, convulsiones, etc.). Los vómitos son frecuentes y siempre deben ser tomados en consideración. Sin embargo, los signos pueden ser difíciles de valorar, como simplemente "no estar bien". Siempre escuchar con atención a los padres.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

A menudo, en las descompensaciones de progresión lenta lo primero que aprecian los padres es que el niño/a presenta una disminución de su actividad habitual con disminución del apetito.

Síntomas de alarma más comunes que la familia debe reconocer:

- Fatiga o sensación de cansancio inapropiado.
- Desatención, mirada perdida, mirada fija.
- Movimientos anómalos de los ojos como rotación, o hacia adentro.
- Inapetencia, náuseas, vómitos.
- Somnolencia, alucinaciones.
- Irritabilidad o falta de colaboración inusuales.

Los episodios febriles son causados la mayor parte de las veces por infecciones intercurrentes de origen viral. Aunque la mayoría de estos procesos son benignos, pueden desencadenar descompensaciones metabólicas graves. Entre los procesos intercurrentes más frecuentes en Pediatría se encuentran las infecciones respiratorias y gastroenteritis. El cuadro febril puede acompañarse de importante rechazo del alimento y/o vómitos, que desencadena una reacción catabólica.

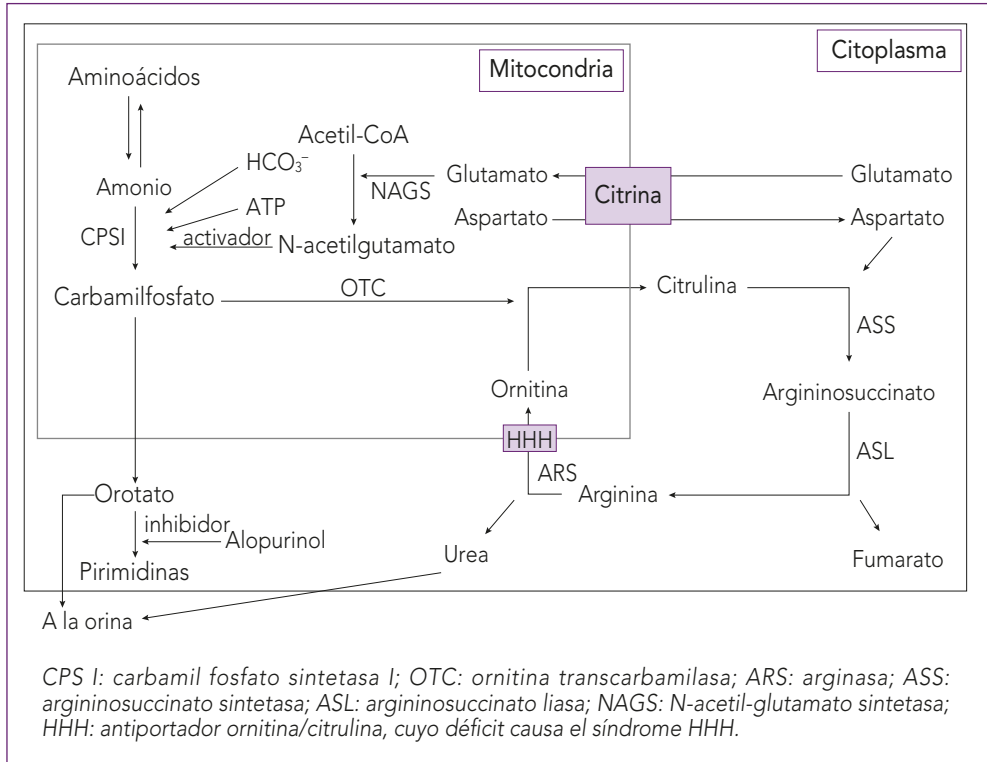


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

1.3. Medidas domiciliarias

Ante la duda de que estos cambios sutiles indiquen un inicio de descompensación metabólica los padres deben iniciar ya una modificación de la dieta introduciendo la pauta de urgencia, observando atentamente la modificación del comportamiento en las horas siguientes. En caso de mejoría rápida, pueden volver a la dieta habitual. En cambio, si la modificación del comportamiento persiste deben aplicar la pauta de urgencia durante 24-48 horas, o hasta que la existencia de signos/síntomas de descompensación sea o no evidente. La pauta de urgencia, principalmente a base de hidratos de carbono de absorción rápida, no aporta todos los nutrientes necesarios para una correcta alimentación por lo que no debe prolongarse más allá

de 48 horas sin añadir pequeñas cantidades crecientes de proteína natural o de aminoácidos esenciales, además de la citrulina. Si la pauta de urgencia se prolonga excesivamente, los tejidos de regeneración rápida van a presentar signos de déficit nutricional, pudiendo aparecer trastornos cutáneos, parecidos inicialmente a la dermatitis atópica, pero que pueden evolucionar hacia una dermatitis exfoliante o descamativa severa. El déficit de vitaminas y minerales también puede presentarse en forma de diarrea.

En situaciones de episodios febriles, causados la mayor parte de las veces por infecciones intercurrentes de origen viral, los padres deben ser instruidos para aportar una mayor proporción de líquidos azucarados o zumos en detrimento

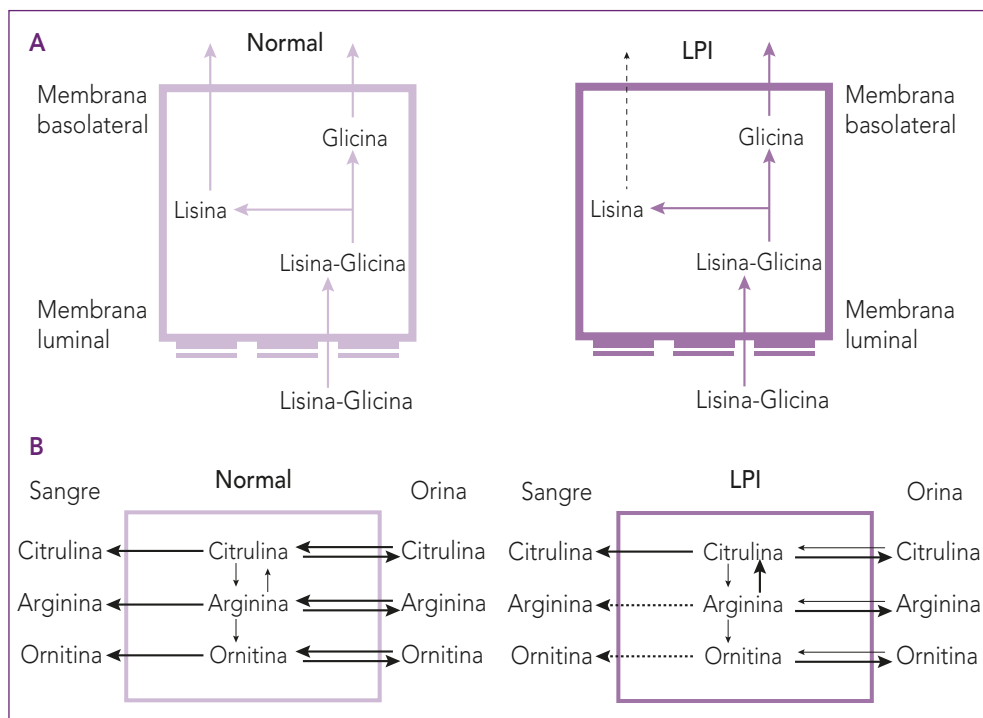


FIGURA 2. Lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP): A) Absorción intestinal. B) Reabsorción tubular renal. La lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP) se caracteriza por un defecto en el transportador de aminoácidos catiónicos (lisina, arginina, ornitina) a través de la membrana basolateral de células epiteliales y de la membrana plasmática de células parenquimatosas. Este defecto del transporte se manifiesta en enterocitos, células tubulares renales, hepatocitos y cultivos de fibroblastos de piel. La menor absorción intestinal y la menor reabsorción renal de lisina, arginina y ornitina, conducen a bajos niveles plasmáticos de un aminoácido esencial, lisina, y de dos intermediarios en el ciclo de la urea, arginina y ornitina. A) En el epitelio intestinal, los aminoácidos dibásicos son absorbidos de la luz intestinal, pero el transporte a través de la membrana basolateral de la célula no se produce de forma normal, por lo que no es posible lograr niveles plasmáticos adecuados de estos aminoácidos. B) Del mismo modo, la reabsorción en las células tubulares renales está afectada de tal manera que el flujo a través del polo antiluminal de la célula está alterado, permitiendo un elevado aclaramiento renal sobre todo de lisina, aunque también de arginina y ornitina, explicando la lisinuria, argininuria y ornitinuria que se observan en estos pacientes.

de la proporción de proteínas de la dieta, con el objetivo de conseguir un aporte energético elevado con reducción de la carga proteica a la mitad de la proporción habitual durante 2-3 días, hasta la desaparición del cuadro febril. 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 citrulina. En caso de gastroenteritis hay que tener en cuenta la necesidad aumentada de líquidos y electrolitos en función de la intensidad de las diarreas, así como no aumentar excesivamente la concentración de la solución con polímeros de glucosa para no contribuir a una diarrea osmótica. En estas circunstancias, una solución de rehidratación oral con bajo contenido en sodio (de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, OMS) puede convertirse en la base de una pauta de urgencia, gracias a su contenido en glucosa y electrolitos.

Si el cuadro febril se acompaña de importante rechazo del alimento y/o vómitos, se desencadena una reacción catabólica, precisándose la instauración completa de la pauta de urgencia con cero proteínas durante 24-48 horas. Cuando la respuesta a la pauta de urgencia es la esperada, con recuperación del comportamiento habitual y del apetito, recomendamos reinstauración progresiva de la dieta normal en el curso de 4-5 días. Si el cuadro progresa apareciendo intolerancia oral o rechazo franco del alimento será preciso acudir al Centro Hospitalario para determinar la necesidad de instauración de tratamiento intravenoso.

La educación nutricional y la información a los padres de las medidas dietéticas generales y las que pueden iniciar en diferentes situaciones, es de gran utilidad para evitar las descompensaciones y la tendencia a la hospitalización recurrente de estos pacientes. En primer lugar, es necesario remarcar 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 extradomiciliarios, 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 puede ayudar el empleo de lactulosa, reservando para los casos severos el empleo de metronidazol, para la disminución de la flora bacteriana intestinal amoniogénica. 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.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si los padres observan una progresión de los síntomas neurológicos como aparición de letargo, irritabilidad persistente, alteración del equilibrio o de la marcha, mirada perdida o convulsiones, además de instaurar la pauta de urgencia con cero proteínas, deben acudir con prontitud al Centro Hospitalario de Referencia.

En el caso de situaciones de episodios febriles, causados la mayor parte de las veces por infecciones intercurrentes de origen viral; si el cuadro febril progresa apareciendo intolerancia oral o rechazo franco del alimento, será preciso acudir al Centro Hospitalario para determinar la necesidad de instauración de tratamiento intravenoso.

Si no existe tolerancia oral o empeora el estado general del niño, se recomienda acudir al Hospital de Referencia.

Si se recibe una llamada telefónica de una familia con un niño que no está bien, recordar los siguientes pasos importantes:

- Iniciar el régimen de urgencia si no se ha hecho ya.
- Evitar retrasos en el traslado al hospital.
- Traer la medicación.
- Traer detalles del régimen de urgencia / un informe del hospital.

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

Casi todos los pacientes que se presenten en el hospital precisarán ser ingresados. Solo debe permitir que el niño vuelva a casa si el médico y la familia están totalmente convencidos y han comentado los problemas con el especialista de guardia. La familia debe tener un plan de actuación claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

Ante la existencia de cualquier duda, el niño deberá ser ingresado, aunque solo sea necesario para un breve período de observación.

Actitud a seguir

- Solicitar ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) si el niño está en estado de *shock* o con mal estado general.
- Si está ingresado en la Unidad Metabólica o Pediatría General realizar una cuidadosa valoración clínica, incluyendo presión arterial y la escala de coma de Glasgow, aunque el paciente no dé muestras de encefalopatía. Esto es muy importante ya que si se produjera un deterioro en el niño, especialmente durante el cambio de turno de personal, el equipo entrante podrá detectar cualquier variación.

Analítica de Urgencias

Se deben realizar las siguientes pruebas de sangre:

- Gasometría venosa.
- Amonio en plasma.
- Urea, creatinina y electrolitos en plasma (Na, K, Cl).
- Hemograma completo.
- Proteína C reactiva.
- Hemocultivo (si sospecha de sepsis).
- Aminoácidos plasma (cuantitativo) (Guardar plasma congelado si no se puede cursar inmediatamente).

1.6. Tratamiento farmacológico o de fluidos

Las decisiones sobre el manejo deben basarse primordialmente en la situación clínica. Es especialmente importante reconocer cualquier grado de encefalopatía.

¿Vía oral o vía intravenosa?

La primera decisión terapéutica es si el niño puede ser tratado por vía oral o necesita terapia intravenosa. Los factores que influyen en la decisión incluyen lo enfermo que está el niño y si en el pasado ha sufrido deterioros repentinos:

- Si el niño está relativamente bien puede ser tratado por vía oral pero debe valorarse muy cuidadosamente.
- Si el niño evidentemente está mal, debe ser tratado con líquidos intravenosos.
- En caso de cualquier duda, instaurar una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño está relativamente bien y no tiene vómitos puede administrarse alimentación oral. Debe emplear el **régimen de urgencia**. Este se debe administrar de forma continua si existe el riesgo de vómitos o mediante pequeñas y frecuentes tomas, según las recomendaciones indicadas en la Tabla 1.

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

Electrolitos

Pueden añadirse si el niño tiene gastroenteritis u otras pérdidas de líquidos. Si se emplean benzoato sódico y/o fenilbutirato sódico rara vez resulta necesario añadir sodio ya que se administra en grandes cantidades con los fármacos (1 g de benzoato sódico o fenilbutirato sódico contiene 7 mmol y 5,4 mmol de sodio, respectivamente). En cambio, los pacientes pueden necesitar suplementos adicionales de potasio.

Fármacos

Si la concentración de amonio en plasma es $< 80 \mu\text{mol/L}$ (144 $\mu\text{g/dl}$), debe administrarse citrulina (Tabla 2). Si el niño está mal y/o la concentración de amonio en plasma es $> 80 \mu\text{mol/L}$ (144 $\mu\text{g/dl}$), administrar una dosis más alta de 600-700 mg/kg/día. Se debe revisar al paciente a las 4 horas (o antes, si está empeorando clínicamente) y si ha aumentado el amonio en plasma se debe administrar benzoato sódico y fenilbutirato sódico.

Tratar cualquier infección y estreñimiento (aumenta la absorción de amonio del intestino). No está demostrada la eficacia de la lactulosa aunque algunos autores recomiendan su uso así como el del polietilenglicol como tratamiento concomitante en las hiperamoniemias agudas. Los pacientes con LIP tienen un problema especial con las infecciones por varicela. En caso de cualquier duda empezar a administrar aciclovir.

Vía intravenosa

Si el niño está mal:

- Administrar inmediatamente 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) a lo largo de varios minutos.
- Si el paciente tiene mala circulación periférica o se encuentra en estado de shock, administrar 20 ml/kg de solución salina normal en forma de bolo inmediatamente después de la glucosa. Repetir la administración del bolo de solución salina normal si persiste la mala circulación como se haría con

TABLA 2. Dosis recomendadas para el tratamiento habitual en trastornos del ciclo de la urea

Fármaco	Dosis recomendada en pacientes (según peso corporal)
Benzoato sódico	< 20 kg: 250-500 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Fenilbutirato sódico	< 20 kg: ≤ 250 mg/kg/día > 20 kg: 5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Arginina/citrulina	< 20 kg: 100-200 mg/kg/día > 20 kg: 2,5-6 g/m ² /día (máximo: 6 g/día)

un paciente no metabólico en estado de *shock*.

- Continuar con glucosa al 10% a 5 ml/kg/h hasta que esté lista la siguiente disolución.
- Calcular rápidamente el déficit y el régimen de mantenimiento y preparar los líquidos intravenosos:
 - Déficit: estimarlo mediante los signos clínicos si no se dispone del peso reciente.
 - Mantenimiento: fórmula para calcular el volumen diario de líquidos de mantenimiento: 100 ml/kg para los primeros 10 kg de peso, luego 50 ml/kg para los siguientes 10 kg y 20 ml/kg para el peso restante, empleando para ello el peso rehidratado calculado. Descontar el líquido ya administrado del total para las primeras 24 horas.
 - Utilizar solución salina al 0,45% / glucosa al 10%
- Una vez calculado el déficit y el régimen de mantenimiento, se utilizará glucosa al 10% / solución salina al 0,45% para corregir el déficit dentro de las 24 horas.

- Continuar administrando la misma solución salina al 0,45% / glucosa al 10% si siguen siendo necesarios los líquidos intravenosos.
- Comprobar los electrolitos cada 24 horas si se siguen administrando líquidos por vía intravenosa, si el paciente sigue deshidratado, con vómitos o regular estado general.

En caso necesario puede añadirse potasio una vez que se normalice la diuresis y se conozca la concentración de potasio en plasma.

La hiperglucemia puede ser un problema. Si la glucosa en sangre supera los 14 mmol/L (250 mg/dl) y hay glucosuria, iniciar una infusión de insulina de acuerdo con el protocolo local en lugar de reducir la ingesta de glucosa. En general se recomiendan dosis bajas de 0,01-0,03 UI/kg/h para intentar mantener la glucemia entre 100 y 150 mg/dl.

Valorar la adición de lípidos intravenosos (1-3 g/kg/día). Las emulsiones lipídicas constituyen una potente fuente energética que puede ayudar a ajustar el aporte calórico necesario en pacientes en situaciones críticas.

TABLA 3. Dosis recomendada de la medicación en situaciones de urgencia

Fármaco	Dosis de sobrecarga durante 90 minutos	Seguida de dosis de mantenimiento durante 22,5 horas	Dosis diaria máxima (a partir de 24 horas y en adelante)	Contenido de sodio en la dosis diaria de mantenimiento
Benzoato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	3,5 mmol/kg/día
Fenilbutirato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	2,8 mmol/kg/día
Arginina	250 mg/kg (bolo)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	0

Administrar benzoato y fenilbutirato sódico mediante infusión intravenosa continua. La dilución de cada fármaco debe realizarse por separado en glucosado al 5-10% y luego pueden administrarse juntos: la concentración máxima para la infusión es de no más de 1 gramo de cada fármaco por 50 ml de dextrosa al 5 o 10%. Generalmente no se dispone de un preparado intravenoso de citrulina. Debe administrarse por vía oral (sonda nasogástrica, si es preciso) de forma continua y lenta. Se recomienda especialmente comentar las dosis con el Centro de Referencia de Enfermedades Metabólicas.

Tratar cualquier infección y estreñimiento (aumenta la absorción de amonio del intestino). No está demostrada la eficacia de la lactulosa aunque algunos autores recomiendan su uso así como el del polietilenglicol como tratamiento concomitante en las hiperamoniemias agudas. Los pacientes con LIP tienen un problema especial con las infecciones por varicela. En caso de cualquier duda empezar a administrar aciclovir.

Evitar la administración de medicamentos como el ácido valproico, que disminuye la actividad del ciclo de la urea,

o corticosteroides que pueden facilitar el desarrollo de edema cerebral.

1.7. Valoración de la evolución

Si existe cualquier indicio de encefalopatía incipiente (letargo, comportamiento extraño, etc.), iniciar valoraciones neurológicas, al menos cada hora, y buscar la ayuda de un especialista. En estas circunstancias, se deberá reducir el volumen de líquidos y administrarse a través de una vía central mediante soluciones concentradas para minimizar el riesgo de edema cerebral.

Se realizará un control a las 4-6 horas, o menos, si se produce algún cambio volver a realizar una valoración clínica. Seguir registrando cuidadosamente el estado clínico, incluyendo la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Gasometría.
- Amonio.
- Urea, creatinina y electrolitos.

Si mejora, continuar y parar líquidos intravenosos y medicación, consultar la sección de tratamiento vía oral o reintroducción alimentación enteral.

Si se produce un deterioro (estado clínico, acidosis, hiperamoniemia, sobrecarga de líquidos), consultar al especialista. Puede ser necesario considerar la hemofiltración o hemodiálisis. Tomar nota que la diálisis peritoneal es menos eficiente. La exanguinotransfusión es peligrosa y no debe emplearse.

1.8. Reintroducción de tolerancia oral

Volver a iniciar la alimentación enteral lo antes posible ya que esto permite administrar muchas más calorías, así como medicamentos, de forma segura. Se suele administrar un polímero de glucosa soluble inicialmente al 10%, aumentando tanto el volumen como la concentración en función de la tolerancia. También es costumbre retrasar la incorporación de cualquier proteína o aminoácido, pero esto solo prolonga el período de catabolismo por lo que se recomienda introducir pequeñas cantidades de proteína o aminoácidos en fases tempranas. Si es necesario, consultar al dietista local para más detalles.

1.9. Criterios de alta

Solo debe permitir que el niño vuelva a casa si el médico y la familia están totalmente convencidos y han comentado los problemas con el especialista de guardia. La familia debe tener un plan claro de actuación y estar preparada para regresar si el niño sufre un empeoramiento.

2. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Recomendaciones simplificadas para equipo de Urgencias Pediátricas

- Es importante administrar un tratamiento meticuloso ya que existe alto

riesgo de complicaciones neurológicas, incluso de edema cerebral.

- Las principales complicaciones agudas son la hiperamoniemia y la encefalopatía.
- Iniciar este tratamiento si el paciente está evidentemente afectado, tiene vómitos, somnolencia, no colabora o presenta un comportamiento extraño. No retrasar en caso de duda.
- Emplear cánula intravenosa y enviar la sangre (tubo tapón lila EDTA, en frío) para análisis urgente de amonio en plasma.
- Administrar **inmediatamente** 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) a lo largo de unos pocos minutos.
- Administrar 10 ml/kg de solución salina normal, salvo en casos de mala circulación periférica o en un paciente que se encuentre en estado de *shock*. En esta situación, administrar un bolo de 20 ml/kg de solución salina isotónica inmediatamente después de la glucosa. Repetir el bolo de solución salina si persiste la mala circulación como se haría con un paciente no metabólico en estado de *shock*.
- Continuar administrando 5 ml/kg/h de suero glucosado al 10%.
- **NO ESPERAR** - Avisar al pediatra de guardia ya que los pacientes precisan medicamentos especializados **URGENTEMENTE**.
- Llamar a la farmacia y pedir preparados intravenosos de benzoato sódico, fenilbutirato o fenilacetato sódico y arginina. (Nota: algunos padres traen consigo suministros orales de estos preparados).
- En caso de cualquier duda, el niño deberá ser ingresado, aunque solo sea necesario para un breve período de observación.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, de las Heras J, Sanjurjo P. Lisinuria con intolerancia a las proteínas. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Cap. 41. Madrid: Ergon; 2014. p. 583-90.
- Bueno M, Montejó M, Aldámiz-Echevarría L. Tratamiento de urgencias de los errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Cap. 13. Madrid: Ergon; 2014. p. 213-29.
- Dixon M. Emergency regimens. En: Shaw V, Lawson M (eds.). Clinical paediatric dietetics. 3rd ed. Blackwell Publishing; 2007. p. 375-80.
- Häberle J, Boddart 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.
- Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (eds.). Inborn Metabolic diseases. 5ª ed. Berlín: Springer; 2012. p. 103-14.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): BIMDG standard emergency guideline for Hyperammonaemia due to transport defects http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v3_459112_18032015.pdf. [Última revisión: junio de 2014].
- Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Cap. 50 Madrid: Ergon; 2014. p. 713-28.

25.

Trastornos del ciclo de la urea (mitocondrial): déficit de carbamil fosfato sintetasa I (CPS I) y déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC)

M.A. Bueno Delgado, A. González-Meneses López, E. Dios Fuentes, E. Venegas Moreno

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El ciclo de la urea tiene como función principal la eliminación del excedente de amonio procedente del metabolismo de los productos nitrogenados (Fig. 1). También es necesario para la síntesis de citrulina y arginina que, cuando este ciclo falla, pasan a ser esenciales y necesarios para el correcto funcionamiento parcial del mismo y de la síntesis de proteínas, respectivamente. Hoy día están bien definidos los seis pasos enzimáticos que constituyen este ciclo y las entidades clínicas derivadas del fallo de cada uno de ellos. Se distinguen entre enfermedades de la parte intramitocondrial: deficiencia de N-carbamilglutamato sintetasa (NAGS), carbamil fosfato sintetasa (CPS I) y ornitina transcarbamilasa (OTC) y de la parte citoplasmática: citrulinemia tipo I (CIT I), aciduria argininosuccínica (ASA) y arginemia (ARG). Todas cursan con hiperamoniemia, aunque en diferentes grados de gravedad, y derivadas de esta pueden tener alteraciones neurológicas de mayor o menor envergadura. Por este motivo, el tratamiento de las descompensaciones constituye una urgencia en todas las va-

riantes de patologías asociadas al ciclo de la urea.

En este protocolo vamos a tratar las descompensaciones que tienen lugar en el contexto de:

- Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa I (CPS).
- Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC).

Dado que el objetivo primordial del tratamiento es disminuir la amoniemia, debe limitarse la ingesta de proteínas y administrar fármacos que faciliten la eliminación de los productos nitrogenados por otras vías.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los pacientes con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) o carbamil fosfato sintetasa (CPS I) pueden descompensarse ante cualquier situación de estrés, que conlleve una sobrecarga metabólica, como son síndromes febriles, gastroenteritis, situaciones que conlleven ayuno (intervención quirúrgica), sobrecarga de proteínas (ingesta excesiva o aumento de catabolismo proteico por situación de estrés), aunque no siempre va a haber una causa clara.

Este aumento del catabolismo proteico va a conllevar un aumento de los

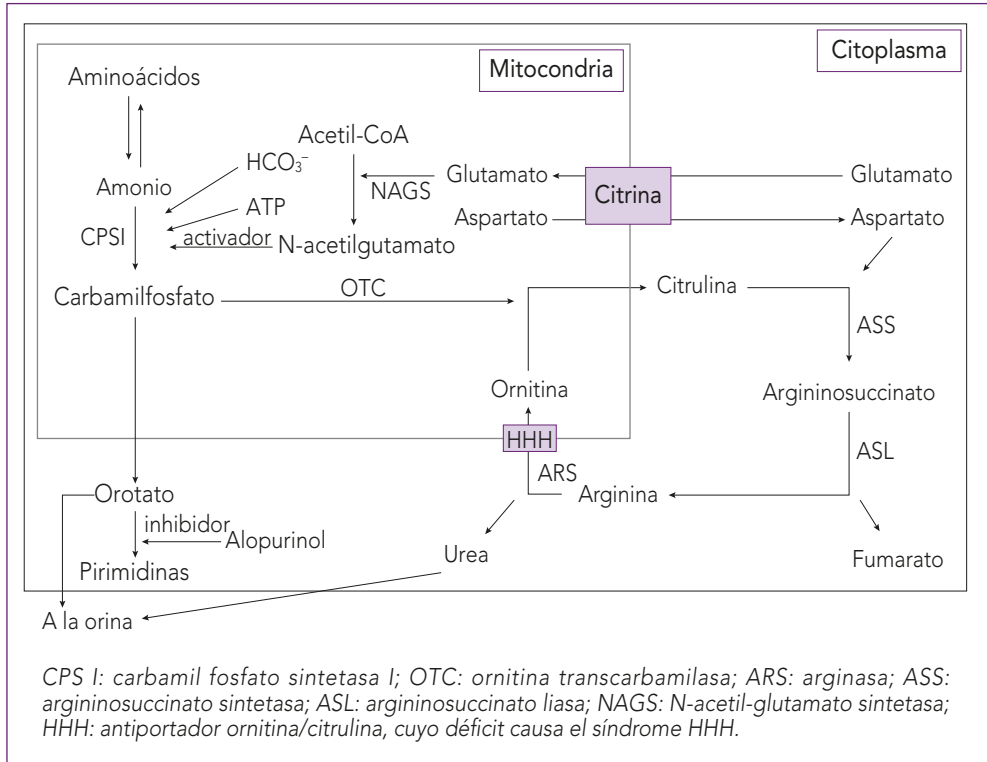


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

niveles de amonio en sangre, así como disminución del aporte calórico habitual (que en estos pacientes debe mantenerse estable), que van a desencadenar los síntomas que nos harán sospechar que nos encontramos ante una descompensación de su enfermedad metabólica de base (náuseas, vómitos, alteración progresiva del nivel de conciencia). Hay que tener en cuenta que los primeros síntomas pueden ser muy sutiles y llegar a pasar desapercibidos (somnolencia, pérdida de apetito, empeoramiento de signos neurológicos previos). Siempre han de considerarse los vómitos, ya que constituyen un signo frecuente de descompensación. En ocasiones el primer indicio de descompensación es una percepción de los padres indicando que "no lo encuentran bien,

lo notan distinto", por lo que es muy importante escuchar siempre con atención a los padres.

1.3. Medidas domiciliarias

Los padres deben iniciar una serie de medidas en el domicilio. De entrada, la más importante es dar al paciente glucosa en forma de soluciones azucaradas (zumos, agua azucarada o soluciones de polímeros de glucosa) en cantidades pequeñas (15-30 ml) y administradas frecuentemente (cada 15 minutos). Los padres deben estar instruidos en la colocación de una sonda nasogástrica para el manejo de aquellas situaciones en las que el ayuno predomine e interfiera con la administración de las calorías y las medicaciones necesarias.

Las soluciones de polímeros de glucosa son fáciles de administrar y se toleran bien si se administran a las concentraciones adecuadas a la edad del paciente, evitando el riesgo de efectos secundarios, como la diarrea. En aquellos casos en los que el proceso intercurrente sea una gastroenteritis, es conveniente asociar al polímero de glucosa un suero de rehidratación oral para garantizar el aporte de energía y electrolitos necesarios. Para que la osmolaridad sea la adecuada, habría que mantener una concentración final de glucosa del 10%. Se calcula que una solución de rehidratación oral asociada con un polímero de glucosa con una concentración final del 10% tiene una osmolaridad de 320 mOsm/kg H₂O.

La administración de estas soluciones puede ser por vía oral, siempre que la situación del paciente lo permita. Si, finalmente, los vómitos dificultan la administración oral de glucosa, no se garantiza la ingesta de los volúmenes necesarios o la situación del paciente empeora, deberá iniciarse el aporte de glucosa por vía intravenosa, para lo que deberán acudir al Servicio de Urgencias del Hospital de Referencia.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Los padres deben saber reconocer qué situaciones pueden ser desencadenantes de una descompensación de estas patologías y los síntomas asociados a las mismas, teniendo en cuenta que con frecuencia son inespecíficos (cambios en el comportamiento habitual del niño, irritabilidad, somnolencia). La presencia de síntomas como náuseas, vómitos, alteración progresiva del nivel de conciencia, etc., se asocia a estas situaciones. Por este motivo es necesario que se les proporcione

instrucciones escritas sobre las medidas iniciales a realizar en el domicilio y, si estas fallaran, cuándo y cómo deben acudir al Servicio de Urgencias del Hospital de Referencia. Asimismo, ellos deben facilitar al personal sanitario el último informe del paciente, que les ha facilitado el pediatra encargado del seguimiento del paciente con deficiencia de OTC o CPS I, con la información más relevante para facilitar la atención médica adecuada.

En ocasiones los padres contactan telefónicamente con el Servicio de Urgencias, en estos casos es muy importante recordar a los padres los pasos que deben seguir:

- Iniciar las medidas domiciliarias de urgencias si no se ha hecho ya (disminuir aporte de proteínas y dar soluciones glucosadas).
- No demorar la asistencia al hospital en caso de no responder o no ser posibles las medidas anteriores.
- Llevar con ellos la medicación del paciente por si no estuviera disponible en ese momento en el hospital.
- Llevar con ellos el informe que se les ha facilitado en la consulta del especialista para casos de descompensación y asistencia al Servicio de Urgencias.

1.5. Valoración inicial en Urgencias *Consideraciones generales*

Hay que tener en cuenta que un paciente con deficiencia de OTC o CPS I con sospecha de descompensación puede tener inicialmente niveles de amonio normales en plasma, porque haya acumulación de glutamina en el cerebro antes de incrementarse el amonio en sangre, de ahí la importancia de dejar en observación al paciente a pesar de ser normales los controles bioquímicos

realizados en Urgencias. Solo debe ser remitido un paciente al domicilio si el médico que lo ha atendido en el Servicio de Urgencias y los padres están totalmente de acuerdo y han comentado los problemas con el especialista de guardia. La familia debe tener muy clara la estrategia a seguir en el domicilio y estar dispuesta a volver al hospital si el niño no mejora en un período acordado de tiempo.

Actitud a seguir

Si el paciente al llegar al hospital presenta mal estado general, está estuporoso, con escasa respuesta a estímulos o presenta síntomas de enfermedad grave debe ingresar directamente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), dado que la complicación principal y más grave de estos pacientes es el edema cerebral.

Si el estado general del paciente permite que sea ingresado en la Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General se debe realizar una exploración muy exhaustiva que incluya constantes vitales y escala de coma de Glasgow, aunque el paciente no presente signos de encefalopatía. Esto tiene especial interés ya que, de producirse un deterioro en el estado general del paciente, habrá un referente escrito de cual era la situación previa del paciente, de especial relevancia durante los cambios de guardia, ya que puede ser distinto el profesional que lo va a valorar.

Análítica de Urgencias

Se deben realizar las siguientes pruebas:

Sangre

- Gasometría.
- Amonio.

- Urea y electrolitos, calcio, fósforo y transaminasas.
- Estudio de coagulación.
- Glucemia.
- Hemograma completo.
- Aminoácidos (cuantitativo).
- Hemocultivo.

Orina

- Cuerpos cetónicos.

Es fundamental una comunicación fluida con el Servicio de Bioquímica para garantizar que las muestras sean procesadas de forma adecuada en el menor tiempo posible, dado que algunas determinaciones, como por ejemplo el amonio, precisan una técnica específica para extraerlas (sin compresión ni hipoxia muscular), un medio de transporte adecuado (hielo) y un procesamiento inmediato (antes de 15 minutos) para obtener resultados fiables. La determinación del amonio en sangre total en la cabecera del paciente podría obviar los problemas derivados de una mala técnica de extracción. Sin embargo, dado el escaso rango de medición de los analizadores de amonio en sangre total, se recomienda siempre la confirmación de los resultados.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

El tratamiento será diferente según el nivel de gravedad de la descompensación, lo primordial es definir si el niño puede ser tratado con terapia oral o es preciso recurrir a la intravenosa. Ante la más mínima duda, poner una vía intravenosa.

Vía oral

Si mantiene un nivel de conciencia óptimo, con buen estado general, tolerancia

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

digestiva adecuada y un nivel de amonio entre 80-150 $\mu\text{mol/L}$ (144-270 $\mu\text{g/dl}$), puede administrarse la alimentación oral. Se debe disminuir el aporte proteico a la mitad y aumentar el aporte calórico un 10-20%. Para ello se utilizan polímeros de glucosa o fórmulas exentas de proteínas y que habitualmente conocen los padres (Tabla 1).

Si existe riesgo de vómitos se debe administrar de forma continua o mediante pequeños y frecuentes bolos.

Se debe garantizar la toma de las medicaciones habituales, por lo general fenilbutirato de sodio asociado en algunos pacientes con formas más graves al benzoato de sodio, citrulina y/o arginina. La citrulina se puede aumentar hasta 200 mg/kg/día (máximo 6 g/día); y la arginina a dosis de 100-300 mg/kg/día en pacientes con peso corporal < 20 kg y a dosis de 2,5-6 g/m²/día en pacientes con peso corporal > 20 kg, con un máximo de 6 g/día para los defectos mitocondriales (Tabla 2). Se deben dividir en 4 dosis para reducir el riesgo de vómitos. Generalmente no hay

TABLA 2. Dosis recomendadas para el tratamiento habitual en trastornos del ciclo de la urea

Fármaco	Dosis recomendada en pacientes (según peso corporal)
Benzoato sódico	< 20 kg: 250-500 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Fenilbutirato sódico	< 20 kg: \leq 250 mg/kg/día > 20 kg: 5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Arginina / citrulina	< 20 kg: 100-200 mg/kg/día > 20 kg: 2,5-6 g/m ² /día (máximo: 6 g/día)

que añadir sodio ya que se administra en grandes cantidades con los fármacos (1 g de benzoato sódico y fenilbutirato sódico contiene 7 mmol de Na y 5,4 mmol de Na, respectivamente). Pero en ocasiones sí pueden necesitar suplementos adicionales de potasio.

Se debe monitorizar el estado del paciente regularmente así como los niveles de amonio y transaminasas.

Es importante tratar cualquier infección o estreñimiento, ya que aumentan la absorción intestinal de amonio. No está demostrada la eficacia de la lactulosa.

Vía intravenosa Fluidos

Si los síntomas se mantienen, presenta intolerancia digestiva o afectación del nivel de conciencia, independientemente de la cifra de amonio o en pacientes con amonio $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($> 270 \mu\text{g/dl}$), se debe suspender el aporte proteico e iniciar inmediatamente la administración de un bolo de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) por vía intravenosa, seguido de un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal. Repetir en caso de persistir la mala circulación periférica al igual que en cualquier otro tipo de paciente. Posteriormente continuar con 5 ml/kg/h de glucosa al 10%, hasta tener preparada una disolución que cubra el déficit estimado (se puede estimar según los signos clínicos si no se dispusiera de peso reciente) y el régimen de mantenimiento.

El mantenimiento se puede calcular siguiendo la siguiente fórmula: volumen diario de líquidos de mantenimiento 100 ml/kg para los primeros 10 kg de peso, 50 ml/kg para los siguientes 10 kg y 20 ml/kg para el peso restante, empleando para ello el peso rehidratado calculado. Descontar el líquido ya administrado del total para las primeras 24 horas.

Si al paciente se le administran las dosis completas de benzoato sódico y fenilbutirato sódico se empleará glucosa al 10%. De no ser así, se administrará solución salina al 0,18% y glucosa al 10%.

Una vez calculado el déficit y el mantenimiento, se utilizará glucosa al 10% / solución salina al 0,45% para corregir el déficit dentro de las 24 horas.

Se continuaría administrando la misma dilución si fuera necesario continuar con fluidoterapia intravenosa. En dicho caso sería preciso controlar los electrolitos cada 24 horas, ya que es frecuente la hipocaliemia, y si se detectara déficit de potasio añadirlo a la fluidoterapia intravenosa una vez normalizado el flujo de orina y conocidos los niveles de plasma.

También hay que controlar la glucemia y, si fuera superior a 252 mg/dl (14 mmol/L) y hubiera glucosuria, se debe iniciar infusión de insulina como se haría si se tratara de un paciente diabético y nunca disminuyendo el aporte de glucosa.

Fármacos

Asimismo, hay que iniciar la administración intravenosa de los fármacos.

Habitualmente se utiliza el benzoato por vía intravenosa, asociándose el fenilbutirato por vía oral mediante sonda nasogástrica o vía intravenosa en hiperamoniemias graves. En este último caso, podrían administrarse los dos juntos, en una infusión con una concentración máxima de 1 g de cada fármaco por 50 ml de dextrosa al 5 o 10%. A corto plazo, la arginina es menos importante que las otras y no es necesaria una dosis intravenosa de sobrecarga. La citrulina se sustituye por la arginina intravenosa dependiendo la dosis del déficit enzimático. Las dosis son las referidas en la Tabla 3.

En las hiperamoniemias con niveles $> 250 \mu\text{mol/L}$ ($> 450 \mu\text{g/dl}$) hay que valorar el inicio de técnicas de depuración extrarrenal (TDE), ya que estas juegan un papel muy importante dada la necesidad

TABLA 3. Dosis recomendada de la medicación en situaciones de urgencia

Fármaco	Dosis de sobrecarga durante 90 min	Seguida de dosis de mantenimiento durante 22,5 horas	Dosis diaria máxima (a partir de 24 horas y en adelante)	Contenido de sodio en la dosis diaria de mantenimiento
Benzoato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	3,5 mmol/kg/día
Fenilbutirato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	2,8 mmol/kg/día
Arginina	250 mg/kg (bolo)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	0

urgente de eliminar rápidamente los productos tóxicos para disminuir las secuelas neurológicas y mejorar la supervivencia del paciente.

Las TDE incluyen la hemodiálisis y las técnicas continuas de depuración extrarrenal, como la hemofiltración en sus diferentes variantes: hemofiltración arteriovenosa (HFCav), venovenosa (HFCvV), asociadas o no a diálisis. En el tratamiento de la hiperamonemia, la hemodiálisis es la técnica de elección al conseguirse un aclaramiento mayor y más rápido de amonio, pero puede ser mal tolerada, especialmente en el período neonatal por inestabilidad hemodinámica. En la elección de una u otra técnica debe tenerse en cuenta la experiencia del Centro y las consideraciones técnicas de cada una de las terapias señaladas.

La diálisis peritoneal consigue aclaramientos menores de amonio por lo que es una técnica, en general, poco utilizada.

Una vez iniciadas, es aconsejable mantener estas técnicas hasta que los niveles de amonio se sitúen por debajo de 100 μmol/L (< 180 μg/dl). Algunos autores recomiendan retirar la diálisis, una vez que

se compruebe que las cifras de amonio se mantienen estables, incluso una vez que se inicie la alimentación.

Recientemente se ha descrito que los niveles de fenilacetato y fenilbutirato en plasma se mantienen en niveles terapéuticos, a pesar del empleo de técnicas de diálisis, por lo que no es preciso aumentar la dosis de los mismos. Sin embargo, se ha apreciado que han disminuido, en pacientes con OTC sometidos a hemodiafiltración continua, los niveles de varios aminoácidos (leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina y tirosina), por lo que sería importante monitorizarlos y suplementarlos, si fuese necesario.

La exanguinotransfusión es peligrosa y no debe emplearse.

1.7. Valoración de la evolución

Es preciso realizar una exploración neurológica exhaustiva cada hora para detectar si existe empeoramiento de la clínica o indicios de encefalopatía, siendo preciso en este caso contactar con el especialista en enfermedades metabólicas, reducir el aporte de líquidos y administrar

por una vía central soluciones concentradas para minimizar el riesgo de edema cerebral.

Cada 4-6 horas es preciso repetir la valoración general, escala de coma de Glasgow, presión arterial y bioquímica.

Se realizarán los análisis en sangre: gasometría, amonio, urea y electrolitos.

Si se apreciara mejoría continuar igual, según se ha indicado anteriormente.

Si se detecta empeoramiento clínico o bioquímico consultar al especialista y valorar TDE con urgencia.

1.8. Reintroducción de tolerancia oral

Se recomienda reiniciar la alimentación enteral lo antes posible pues facilita administrar un mayor aporte de calorías de forma segura. Es aconsejable comenzar con un polímero de glucosa soluble al 10%, aumentando volumen y concentración progresivamente en función de la tolerancia. NO demorar la incorporación de aminoácidos y/o proteínas más de 48 horas, una vez estabilizado el paciente ya que demorarlo aumentaría el catabolismo proteico.

1.9. Criterios de alta

Una vez se hayan normalizado los parámetros bioquímicos (amoniemia, iones), mejorada o al menos estabilizada la situación clínica del paciente y detectada y tratada la causa desencadenante se podría plantear el alta hospitalaria del paciente, que solo se debe permitir si existe consenso entre los padres y el pediatra que lo ha atendido y siempre tras haber comentado los problemas con el especialista de guardia.

Al alta debe entregarse un informe a la familia en el que se haya especificado el plan domiciliario a seguir y verificar que lo han entendido perfectamente y que si

apreciaran cualquier signo de empeoramiento van a regresar con carácter urgente al hospital.

De no quedar claro cualquiera de estos puntos no debe autorizarse el alta del paciente.

2. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Protocolo solo para el manejo urgente e inmediato.

- La atención a este paciente constituye una urgencia. Es muy importante seguir este protocolo minuciosamente dado el riesgo elevado de complicaciones neurológicas, que pueden conllevar edema cerebral e incluso muerte.
- En caso de dificultades para la aplicación del mismo deben contactar con el especialista de guardia, que le ayudará a resolver las dudas existentes.
- El paciente tiene un trastorno del ciclo de la urea, presenta por tanto un riesgo elevado de hiperamoniemia y de las consecuencias derivadas de la misma en situación de descompensación (encefalopatía, edema cerebral agudo y/o coma neurológico).
- El tratamiento dependerá de la gravedad de la descompensación que viene determinada por la afectación clínica, especialmente del nivel de conciencia, tolerancia digestiva y el grado de hiperamoniemia. En caso de presentar deterioro neurológico, vómitos, somnolencia, falta de colaboración o comportamiento anómalo, debe iniciarse urgentemente el tratamiento. En ningún caso retrasarlo porque haya duda.
- Se debe solicitar determinación de amonio (extraído sin compresión en

tubo EDTA en vacío, transportado en hielo y procesado en menos de 30 minutos), gasometría, transaminasas, estudio de coagulación e iones.

- Administrar inmediatamente un bolo de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%), seguido de 10 ml/kg de solución salina normal. Si el paciente presenta mala circulación periférica o se encuentra en estado de *shock* debe administrarse un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal tras la de glucosa. Repetir en caso de persistir la mala circulación periférica al igual que en cualquier otro tipo de paciente. Posteriormente continuar con 5 ml/kg/h de glucosa al 10%.
- **ES EXTREMADAMENTE IMPORTANTE NO ESPERAR - ESTOS PACIENTES NECESITAN URGENTEMENTE TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS.** Es primordial avisar al pediatra de guardia para conseguir los mismos con la mayor celeridad posible.
- Contactar con la farmacia hospitalaria para que preparen benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina intravenosos.
- Es importante resaltar que, dada la gravedad de las posibles secuelas, ante la más mínima duda, cualquier paciente debe ser ingresado, aunque sea exclusivamente para observación.

BIBLIOGRAFÍA

- Bueno M, Montejo M, Aldámiz-Echevarría L. Tratamiento de urgencias de los errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 213-30.
- Bunchman TE, Barleta 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; 7: 1062-5.
- Chen CY, Tsai TC, Lee WJ, Chen HC. Aminograms during continuous hemodiafiltration in the treatment of hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency. *Ren Fail.* 2007; 29(6): 661-5.
- de Keijzer MH, Jakobs BS, Brandts RW, Hofs MT, Trijbels FJ, Smeitink JA. Rapid and reliable measurement of highly elevated blood ammonia concentrations in children. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35: 853-4.
- Dixon M. Emergency regimens. En: Shaw V, Lawson M (eds.). *Clinical paediatric dietetics.* 3ª ed. Blackell Publishing; 2007. p. 375-80.
- 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.
- Maranda B, Cousineau J, Allard P, Lambert M. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population *Clin Biochem.* 2007; 8: 531-5.
- McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE, Maxvold NJ, Mottes TA, Kudelka TL, et al. Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism *J Pediatr.* 2006; 148: 770-8.
- Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G, Pasquini E, Materassi M. Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date? *Pediatr Nephrol.* 2008; 1: 163-8.
- Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol.* 2008; 5: 477-80.

- Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic diseases*. 5th ed. Berlín: Springer; 2012. p. 103-14.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): BIMDG standard emergency guideline for OTC (Ornithine Transcarbonylase) deficiency and CPSD (Carbonyl Phosphate synthetase deficiency). Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD1-v3_965636_18032015.pdf. [Última revisión: junio de 2014].
- Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4^a ed. Cap. 50. Madrid: Ergon; 2014. p. 713-28.

26.

Déficit de N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS)

L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro, M.L. Couce Pico, D. González-Lamuño Leguina, A.M. Cabrera

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Las enfermedades del ciclo de la urea son una problemática frecuente en el contexto de los errores innatos del metabolismo. Constituyen un ejemplo de enfermedades crónicas con posibilidad de descompensación aguda en forma de “crisis de hiperamonemia” que pueden comprometer la vida del paciente. La función clásica del ciclo de la urea consiste en la eliminación del excedente de amonio procedente del metabolismo de los productos nitrogenados (proteínas y aminoácidos). Los diferentes enzimas del ciclo de la urea convierten el amonio en urea; actualmente los defectos en cada uno de estos pasos están bien documentados. Se distinguen entre enfermedades causadas por mutaciones en los enzimas mitocondriales [déficit de N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS), carbamil fosfato sintetasa (CPS I) y ornitina transcarbamilasa (OTC)] y en los enzimas citoplasmáticos [argininosuccinato sintetasa (ASS) que causa citrulinemia tipo I (CIT I), argininosuccinato liasa (ASL) que causa aciduria argininosuccínica y arginasa (ARG) que causa la argininemia] (Fig. 1). Todos ellos

causan hiperamonemia en diferentes grados de gravedad, están asociados con otras alteraciones metabólicas y pueden causar severas complicaciones neurológicas por lo que el tratamiento de esta enfermedad es urgente. La enfermedad descrita en este protocolo es el déficit en la N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS).

El tratamiento del déficit de NAGS está dirigido a reducir la producción endógena de amonio. Los pacientes que padecen déficit de NAGS son tratados con N-carbamilglutamato y, algunas veces, el tratamiento consiste en dietas bajas en proteínas y fármacos que favorecen la eliminación del exceso del amonio a través de rutas metabólicas alternativas.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Aunque no existe un desencadenante obvio, frecuentemente la descompensación se inicia por estrés metabólico debido, por ejemplo, a síndromes febriles, diarrea o vómitos, situaciones de ayuno y sobrecarga de proteínas (ingesta excesiva o aumento del catabolismo proteico por situación de estrés). Este aumento del catabolismo proteico va a conllevar un aumento de los niveles de amonio en sangre que van a desencadenar los sín-

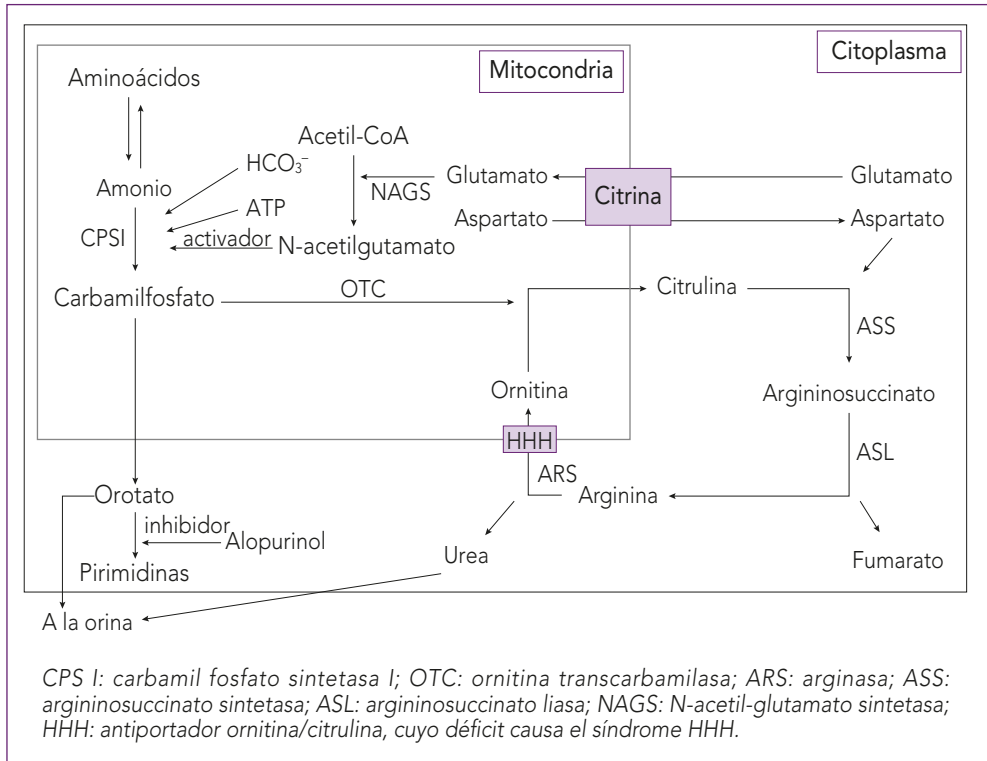


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

tomas que nos harán sospechar que nos encontramos ante una descompensación de su enfermedad metabólica de base (náuseas, vómitos, alteración progresiva del nivel de conciencia...). Hay que tener en cuenta que los primeros síntomas pueden ser muy sutiles y llegar a pasar desapercibidos; los signos tempranos de descompensación son letargia, pérdida de apetito y/o exacerbación de problemas neurológicos preexistentes (irritabilidad, arrebatos, etc.). La presencia de vómitos es bastante común y debe ser siempre considerada como grave ya que constituyen un signo frecuente de descompensación. Sin embargo, en algunas ocasiones los síntomas y signos pueden ser difíciles de evaluar, y se describen como "el paciente no está bien". Se debe

escuchar siempre con atención la información de los padres. Es muy importante recordar que la concentración de amonio en plasma puede no estar muy elevada en estadios muy tempranos, porque lo más probable es que haya una acumulación de glutamina en el cerebro antes de observar el aumento de amonio en sangre. La complicación principal de estos desórdenes es el edema cerebral, que puede ser severo y de inicio repentino. Debido al elevado riesgo de complicaciones neurológicas, resulta crucial administrar un tratamiento adecuado.

1.3. Medidas domiciliarias

Los padres deben saber que su hijo/a presenta una alteración crónica en la que un tratamiento dietético riguroso es bá-

sico para prevenir complicaciones graves de la enfermedad. Lo más importante es mantener la nutrición para evitar el catabolismo.

Se deberá llevar control de la ingesta diaria y pesar al niño regularmente. Se debe realizar cálculo exacto de su aporte dietético según las recomendaciones dadas, con báscula que pese gramo a gramo. Hay que evitar el ayuno prolongado. En el período de lactancia exclusiva, la dieta es una combinación de leche (materna o adaptada) con módulos dietéticos que no llevan proteínas pero sí otros nutrientes (hidratos de carbono y lípidos).

Se deben dar instrucciones por escrito a la familia del **régimen nutricional de urgencia**, que deben realizar en situaciones de riesgo como infecciones, vacunaciones, cirugía, ayuno, etc. Por eso se debe estar alerta ante la mínima sospecha de alerta de descompensación:

- Alerta ante riesgo programado: vacunación, intervención quirúrgica (preparación previa).
- Alerta ante clínica de riesgo: rechazo de tomas, clínica de infección, fiebre, signos neurológicos de intoxicación.

Ante clínica de riesgo deben saber que hay que reducir el aporte de proteínas naturales al 50%, manteniendo un alto aporte calórico, siendo útiles como suplemento los módulos energéticos de hidratos de carbono. Además, si hay una intervención quirúrgica programada, el aporte de proteínas se debe reducir un 25- 50% en los 2-7 días previos según sea cirugía menor o mayor; aumentando ligeramente el aporte calórico con un preparado especial sin proteínas.

El **régimen de urgencia** es un punto clave en el manejo de muchos errores innatos del metabolismo, ya que contribuye a prevenir las descompensaciones. Debe

señalarse que la intervención precoz es muy importante y puede prevenir complicaciones. El régimen de urgencia clásico cuenta con 3 estadios, aunque algunas familias pueden desarrollar su propio abordaje:

- Estadio 1: si el niño no está bien o tiene riesgo de descompensación (por ejemplo, tras vacunación), administrar de forma regular solución de polímeros de glucosa [Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica)]. Preparar el polímero de glucosa diluido en agua al % según se describe en Tabla 1. Administrarlo a intervalos de 5-10 minutos durante 2-4 horas y valorar evolución. La dosis diaria y las cantidades recomendadas se indican en la Tabla 1.
- Estadio 2: si el niño no empeora, continuar con estas medidas dando la solución de forma regular por el día y por la noche. El volumen y la concentración dependerán de la edad y el peso del niño. Si utiliza alimentación continua, el régimen de urgencia deberá administrarse de forma continua por sonda nasogástrica o de gastrostomía. Este tratamiento deberá mantenerse hasta que el niño mejore.
- Estadio 3: si el niño no mejora, no tolera o rechaza el régimen de urgencia o la familia está preocupada, deberán contactar con el hospital.

Las soluciones de polímeros de glucosa son fáciles de administrar y se toleran bien si se administran las concentraciones adecuadas a la edad del paciente, evitando el riesgo de efectos secundarios, como la diarrea. En aquellos casos en los que el proceso intercurrente sea una gastroenteritis, es conveniente asociar al

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

polímero de glucosa un suero de rehidratación oral para garantizar el aporte de energía y electrolitos necesarios. Para que la osmolaridad sea la adecuada, habría que mantener una concentración final de glucosa del 10%.

El régimen de urgencia, principalmente a base de hidratos de carbono de absorción rápida, no aporta todos los nutrientes necesarios para una correcta alimentación por lo que no debe prolongarse más de 48 horas sin añadir pequeñas cantidades crecientes de proteína natural o de aminoácidos esenciales, además de la citrulina. Si este régimen se prolonga excesivamente, los tejidos de regeneración rápida presentarán signos de déficit nutricional, pudiendo aparecer trastornos cutáneos, parecidos inicialmente a la dermatitis atópica, pero que pueden evolucionar hacia una dermatitis exfoliante o descamativa severa. El déficit de vitaminas y minerales también puede presentarse en forma de diarrea.

Se debe garantizar la toma de la medicación habitual del paciente. Si el paciente normalmente toma N-carbamilglu-

tamato, benzoato sódico y/o fenilbutirato sódico, estos deberán administrarse a su dosis normal.

Si hay fiebre, se puede tomar paracetamol o ibuprofeno a dosis habituales.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Los padres deben saber reconocer qué situaciones pueden ser desencadenantes de una descompensación de estas patologías y los síntomas asociados a las mismas, teniendo en cuenta que con frecuencia son inespecíficos (cambios en el comportamiento habitual del niño, irritabilidad, somnolencia). Por este motivo, es necesario que se les proporcionen instrucciones escritas sobre las medidas iniciales a realizar en el domicilio y, si estas fallaran, cuándo y cómo deben acudir al hospital de referencia.

Los signos y síntomas iniciales de descompensación pueden ser sutiles. Los padres acudirán al hospital si notan que "el niño no se encuentra bien", tiene vómitos y/o diarrea, fiebre alta, está más adormilado, ha perdido el apetito o aparecen

síntomas neurológicos que antes no tenía (hipotonía, movimientos anormales, somnolencia, trastornos del comportamiento, está más irritado de lo normal).

Acudirán siempre que el niño empeore o no responda adecuadamente al régimen de urgencia.

En ocasiones, los padres contactan telefónicamente con el Servicio de Urgencias, en estos casos es muy importante recordar a los padres los pasos que deben seguir:

- Iniciar las medidas domiciliarias de urgencia si no se ha hecho ya (disminuir aporte de proteínas y dar soluciones glucosadas).
- No demorar la asistencia al hospital en caso de no responder o no ser posibles las medidas anteriores.
- Llevar con ellos la medicación del paciente por si no estuviera disponible en ese momento en el hospital.
- Llevar con ellos el informe que se les ha facilitado en la consulta del especialista para casos de descompensación y asistencia al Servicio de Urgencias.

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso en el hospital o al menos en Observación en Urgencias.
- Solo debe dar el alta si tanto el médico pediatra como los padres están totalmente seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de actuación claro y debe estar preparada para regresar si el niño no mejora.
- Ante cualquier duda, el niño deberá ser ingresado, incluso si solo es necesario durante un breve período de tiempo en observación.

Actitud a seguir

- Dependiendo de su estado, el niño ingresará en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), si está en *shock* o claramente muy enfermo, o en la Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General, si el estado del paciente lo permite.
- Se deberá realizar una evaluación clínica detallada, incluyendo la presión arterial y la escala de coma de Glasgow (aunque el paciente no presente signos de encefalopatía). Esto resulta de gran importancia para el control evolutivo en caso de deterioro clínico, y en particular durante los cambios de turnos de personal ayudará al profesional sanitario en la identificación de cualquier cambio.

Análisis de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Gasometría.
- Amonio (urgente).
- Urea y electrolitos.
- Glucosa (laboratorio y *strip test*).
- Hemograma completo.
- Aminoácidos (cuantitativo).
- Hemocultivo.

Es fundamental una comunicación fluida con el Servicio de Bioquímica para garantizar que las muestras sean procesadas de forma adecuada en el menor tiempo posible, dado que algunas determinaciones como el amonio, por ejemplo, precisan una técnica específica para extraerlas (sin compresión ni hipoxia muscular), un medio de transporte adecuado (hielo) y un procesamiento inmediato (antes de 15 minutos) para obtener resultados fiables. La determinación del amonio en sangre total en la cabecera del paciente podría obviar los problemas derivados de una

mala técnica de extracción. Sin embargo, dado el escaso rango de medición de los analizadores de amonio en sangre total, se recomienda siempre la confirmación de los resultados.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

Las decisiones deberán estar principalmente basadas en el estado clínico del paciente; siendo de gran importancia el reconocer la presencia de algún grado de encefalopatía.

¿Vía oral o vía intravenosa?

La primera decisión sobre el tratamiento será si el niño puede ser tratado por vía oral o si necesita tratamiento intravenoso. Los factores que influyen en la decisión son el grado de gravedad del niño (estado actual y si ha empeorado repentinamente en el pasado) y si el niño tolera líquidos por vía oral. **En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.** Si el niño está relativamente bien, después de realizar una evaluación exhaustiva, se podrá tratar por vía oral. Si el niño está obviamente mal, deberá ser tratado por vía intravenosa.

Vía oral

Solo se puede administrar alimentación oral cuando el estado del niño está relativamente bien y no está vomitando. Se utilizará el régimen de urgencia que se administra de forma continua si existe riesgo de vómitos o mediante pequeñas y frecuentes tomas en bolos. Se debe disminuir el aporte proteico a la mitad y aumentar el aporte calórico un 10-20%. Para ello se utilizan polímeros de glucosa o fórmulas exentas de proteínas (Tabla 1). **Se debe tener en cuenta que la mayoría de los niños necesitarán tratamiento por**

TABLA 2. Dosis recomendadas para el tratamiento habitual en trastornos del ciclo de la urea

Fármaco	Dosis recomendada en pacientes (según peso corporal)
Benzoato sódico	< 20 kg: 250-500 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Fenilbutirato sódico	< 20 kg: ≤ 250 mg/kg/día > 20 kg: 5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Arginina / citrulina	< 20 kg: 100-200 mg/kg/día > 20 kg: 2,5-6 g/m ² /día (máximo: 6 g/día)

vía intravenosa, y que este deberá iniciarse inmediatamente.

En el caso de vómitos y/o diarrea, se deberán añadir electrolitos a la bebida, utilizando las mezclas estándar de rehidratación y siguiendo las instrucciones, pero sustituyendo la solución de polímero de glucosa por agua.

Se debe garantizar la toma de la medicación habitual del paciente. Si el paciente normalmente toma N-carbamilglutamato, se doblará la dosis. Si la dosis de N-carbamilglutamato no ha sido tomada por el paciente, se le deberá dar oralmente una única dosis de 100 mg/kg de N-carbamilglutamato y después se continuará con 25-62,5 mg/kg cada 6 horas. Si el paciente está tomando benzoato sódico y/o fenilbutirato sódico, estos también deberán administrarse al doble de la dosis normal del paciente (Tabla 2). Se deben dividir en 4 dosis para reducir el riesgo de vómitos. Generalmente no hay que añadir sodio ya que se administra en grandes cantidades con los fármacos (1 g de benzoato sódico y fenilbutirato

sódico contiene 7 mmol de sodio y 5,4 mmol de sodio, respectivamente). Pero en ocasiones sí pueden necesitar suplementos adicionales de potasio.

Se deberá tratar cualquier tipo de infección y estreñimiento, que aumenta la absorción de amonio del intestino. Aunque se sugiere que el uso de lactulosa podría ser beneficioso, su eficacia todavía no está demostrada.

Se debe realizar una valoración de la evolución del paciente después de 3 horas:

- Si la concentración de amonio en plasma es normal ($< 50 \mu\text{mol/L}$; $< 90 \mu\text{g/dl}$) y el niño permanece sin vómitos, el paciente puede volver a su tratamiento habitual.
- Si la concentración de amonio en plasma se encuentra entre 50 y $120 \mu\text{mol/L}$ ($90\text{-}216 \mu\text{g/dl}$) y no hay vómitos ni presenta encefalopatía, se continuará con la terapia vía oral actual.
- Si la concentración de amonio en plasma es $> 120 \mu\text{mol/L}$ ($> 216 \mu\text{g/dl}$), y el paciente vomita o presenta encefalopatía, empezar inmediatamente la terapia vía intravenosa.

Vía intravenosa

Si existe cualquier duda sobre el modo de actuación, se deberá iniciar la terapia por vía intravenosa:

- Iniciar **inmediatamente** la administración de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) durante varios minutos.
- Inmediatamente después de la glucosa, administrar un bolo de 5 ml/kg de solución salina normal. En el caso de que el paciente tenga mala circulación periférica o esté en estado de *shock*, se administrará un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal (en lugar del

bolo de 5 ml/kg). Si persiste la mala circulación periférica, repetir el bolo de solución salina normal, como se haría con un paciente no metabólico en estado de *shock*.

- Continuar con 5 ml/kg/h de glucosa al 10%, hasta tener preparada una disolución que cubra el déficit estimado y el régimen de mantenimiento. El déficit se estima en base a los signos clínicos, si no se dispone de peso reciente. La fórmula para calcular el volumen diario de líquidos de mantenimiento (para niños) es 100 ml/kg para los primeros 10 kg de peso, 50 ml/kg para los siguientes 10 kg y 20 ml/kg para el peso restante, empleando para ello el peso rehidratado calculado. Descontar el líquido ya administrado del total para las primeras 24 horas. Si al paciente se le han administrado las dosis completas de benzoato sódico y fenilbutirato sódico, se utilizará glucosa al 10% teniendo en cuenta la carga de sodio. Si no se le están dando dosis completas, se administrará solución salina al 0,18% y glucosa al 10%. Si al paciente no se le está dando esta medicación, se utilizará glucosa al 10% / solución salina al 0,45%. Una vez calculado el déficit y el mantenimiento, se administrará la *ratio* adecuada de glucosa al 10% / solución salina al 0,45% para corregir el déficit dentro de las 24 horas.

Se seguirá administrando la misma solución si fuera necesario continuar con fluidoterapia intravenosa. En este caso, se deberán controlar los electrolitos cada 24 horas, ya que es frecuente la hipocaliemia y, si se detectara un déficit de potasio, se deberá añadir potasio a la fluidoterapia por vía intravenosa, cuando el flujo de orina está normalizado y los niveles de

TABLA 3. Dosis recomendada de la medicación en situaciones de urgencia

Fármaco	Dosis de sobrecarga durante 90 min	Seguida de dosis de mantenimiento durante 22,5 horas	Dosis diaria máxima (a partir de 24 horas y en adelante)	Contenido de sodio en la dosis diaria de mantenimiento
Benzoato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	3,5 mmol/kg/día
Fenilbutirato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	2,8 mmol/kg/día
Arginina	250 mg/kg (bolo)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	0

potasio en plasma son conocidos. También hay que controlar la hiperglucemia y, si la glucosa en sangre es superior a 14 mmol/L (250 mg/dl), se debe iniciar infusión de insulina como se haría si se tratara de un paciente diabético y nunca disminuyendo el aporte de glucosa. Se requiere un control estricto.

Además, se debe iniciar la administración intravenosa de la medicación del paciente. No hay disponible una preparación intravenosa de N-carbamilglutamato. Si es posible se deberá continuar administrándola por vía oral y, si es necesario, por infusión continua lenta a través de una sonda nasogástrica. Si el paciente toma de forma regular N-carbamilglutamato, se doblará la dosis. Si la dosis de N-carbamilglutamato no ha sido tomada por el paciente, se le deberá dar oralmente una única dosis de 100 mg/kg de N-carbamilglutamato y después se continuará con 25-62,5 mg/kg cada 6 horas.

El plan de actuación inicial dependerá del estado clínico del paciente según la escala de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS):

- Si el niño está relativamente bien con un valor GCS > 10, se evaluará la res-

puesta tanto clínica como bioquímica (amonio en plasma) en 3 horas.

- Si el niño presenta encefalopatía (GCS < 10), vómitos o una concentración de amonio en plasma > 150 μmol/L (> 270 μg/dl), se iniciará inmediatamente el tratamiento por vía intravenosa con benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina así como con N-carbamilglutamato.

La arginina, el benzoato sódico y el fenilbutirato sódico se deben preparar por separado en solución de glucosa al 10% (concentración máxima de 2,5 g en 50 ml o 25 g en 500 ml) y darse a través de una jeringa o una bomba de infusión en Y en la infusión principal de glucosa al 10% tan próximo al sitio de entrada como sea posible. Los fármacos deberán ser preparados en jeringas o bolsas individuales. Para pacientes con un peso > 40 kg se utilizará el protocolo de adultos. A corto plazo, la arginina es menos importante que los otros y no es necesaria una dosis de sobrecarga intravenosa.

En urgencias, la dosis de sobrecarga deberá darse inicialmente seguida por la dosis de mantenimiento (Tabla 3). Después del tratamiento inicial, se recomien-

da consultar la dosis con la Unidad de Metabolopatías.

Se debe realizar una re-valoración de la evolución del paciente después de 3 horas:

- Si la concentración de amonio en plasma es normal ($< 50 \mu\text{mol/L}$, $< 90 \mu\text{g/dl}$) y el niño está bien ($\text{GCS} > 12$) y permanece sin náuseas o vómitos, el paciente puede continuar con su tratamiento habitual.
- Si la concentración de amonio en plasma se encuentra entre 50 y $120 \mu\text{mol/L}$ (90 - $216 \mu\text{g/dl}$) y $\text{GCS} > 10$, se deberá continuar con la terapia vía intravenosa.
- Si la concentración de amonio en plasma es $> 120 \mu\text{mol/L}$ ($> 216 \mu\text{g/dl}$), y el paciente empeora ($\text{GCS} < 10$), se deberá continuar con la terapia intravenosa y ponerse en contacto con un especialista en enfermedades metabólicas.

Se deberá tratar cualquier tipo de infección y estreñimiento, que aumenta la absorción de amonio del intestino. Aunque se sugiere que el uso de lactulosa podría ser beneficioso, su eficacia todavía no está demostrada.

Se debe tener en cuenta que la hiperglucemia puede ser un problema. Si la glucosa en sangre es superior a 250mg/dl (14mmol/L), se debe iniciar una infusión de insulina de acuerdo con el protocolo local para diabéticos pero sin reducir la ingesta de glucosa. Se requiere un control estricto. Además, la hipocalemia es bastante frecuente y la concentración de potasio en plasma debe ser monitorizada. Si se detectara un déficit de potasio, se deberá añadir a la fluidoterapia por vía intravenosa, cuando el flujo de orina está normalizado y los niveles de potasio plasma son conocidos.

1.7. Valoración de la evolución

Es preciso realizar una exploración neurológica exhaustiva cada hora para detectar si existe empeoramiento de la clínica o indicios de encefalopatía (letargo, comportamiento extraño, etc.), siendo preciso en este caso contactar con el especialista en enfermedades metabólicas. En estas circunstancias, se deberá reducir el aporte de líquidos y administrar por una vía central soluciones concentradas para minimizar el riesgo de edema cerebral.

Se deberá realizar una reevaluación a las 4-6 horas o incluso antes, si hay un empeoramiento. Se repetirá la evaluación clínica, que debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial, así como los siguientes análisis en sangre: gasometría, amonio, urea y electrolitos.

Si se observa una mejora en el paciente, se continúa el tratamiento de fluidos y fármacos por vía intravenosa indicado anteriormente. Si el estado del paciente empeora (estado clínico, hiperamoniemia) se debe consultar con un especialista en enfermedades metabólicas. En las hiperamoniemias con $> 250 \mu\text{mol/L}$ ($> 450 \mu\text{g/dl}$) se debe valorar la posibilidad de iniciar técnicas de depuración extrarrenal como la hemofiltración y la hemodiálisis. En el tratamiento de la hiperamoniemia, la hemodiálisis es la técnica de elección al conseguirse el aclaramiento mayor y más rápido de amonio, pero puede ser mal tolerada, especialmente en el período neonatal por inestabilidad hemodinámica. Se debe tener en cuenta que la diálisis peritoneal es menos eficiente, ya que consigue aclaramientos menores de amonio por lo que es una técnica, en general, poco utilizada. Por último, la exanguinotransfusión es peligrosa y no debe ser utilizada. Una vez iniciadas, es aconsejable mantener estas técnicas hasta

que las cifras de amonio se sitúen por debajo de $100 \mu\text{mol/L}$ ($< 180 \mu\text{g/dl}$). Algunos autores recomiendan retirar la diálisis, una vez que se compruebe que los niveles de amonio se mantienen estables, incluso una vez que se inicie la alimentación. Recientemente se ha descrito que los niveles de fenilacetato y fenilbutirato en plasma se mantienen en niveles terapéuticos, a pesar del empleo de técnicas de diálisis, por lo que no es preciso aumentar la dosis de los mismos. Sin embargo, se ha observado que los niveles de varios aminoácidos (leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina y tirosina) pueden disminuir debido a hemodiafiltración continua, por lo que sería importante monitorizarlos y suplementarlos, si fuese necesario.

1.8. Reintroducción de tolerancia oral

Se recomienda reiniciar la alimentación por vía enteral lo antes posible ya que permite administrar un mayor aporte de calorías de forma segura. Es aconsejable comenzar con polímeros de glucosa soluble, inicialmente al 10%, y aumentar tanto el volumen como la concentración de forma progresiva en función de la tolerancia. Habitualmente se suele retrasar la introducción de cualquier proteína o aminoácido, pero esto solo prolongará el período de catabolismo. Por lo tanto, se recomienda NO demorar la incorporación de aminoácidos y/o proteínas más de 48 horas, una vez estabilizado el paciente. Si es necesario, se deberá consultar al dietista local para más información.

1.9. Criterios de alta

Una vez se hayan normalizado los parámetros bioquímicos (amonemia, iones), mejorada o al menos estabilizada la situación clínica del paciente y detectada y tratada la causa desencadenante, se podría

plantear el alta hospitalaria del paciente. Solo debe dar el alta si tanto el médico pediatra como los padres están totalmente seguros del estado del niño y siempre tras haber comentado los problemas con el especialista de guardia.

La familia debe tener un plan de actuación claro y debe estar preparada para regresar si el niño no mejora. Al alta debe entregarse un informe a la familia en el que se haya especificado el plan domiciliario a seguir y verificar que lo han entendido perfectamente y que, si apreciaran cualquier signo de empeoramiento, van a regresar con carácter urgente al hospital.

De no quedar claro cualquiera de estos puntos no debe autorizarse el alta del paciente.

2. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Recomendaciones simplificadas para equipo de Urgencias Pediátricas.

Protocolo solo para el manejo urgente e inmediato.

- La atención a este paciente constituye una urgencia. Es muy importante seguir este protocolo minuciosamente dado el elevado riesgo de complicaciones neurológicas, que pueden conllevar edema cerebral e incluso muerte.
- En caso de dificultades para la aplicación del mismo, deben contactar con el especialista de guardia, que les ayudará a resolver las dudas existentes.
- El paciente tiene un trastorno del ciclo de la urea, presenta por tanto un riesgo elevado de hiperamonemia y de las consecuencias derivadas de la misma en situación de descompensación (encefalopatía, edema cerebral agudo y/o coma neurológico).

- El tratamiento dependerá de la gravedad de la descompensación que viene determinada por la afectación clínica, especialmente del nivel de conciencia, tolerancia digestiva y el grado de hiperamoniemia. En caso de presentar deterioro neurológico, vómitos, somnolencia, falta de colaboración o comportamiento anómalo debe iniciarse urgentemente el tratamiento. En ningún caso retrasarlo porque haya duda.
- Se debe solicitar determinación de amonio (extraído sin compresión en tubo EDTA en vacío, transportado en hielo y procesado en menos de 30 minutos), gasometría, transaminasas, estudio de coagulación e iones.
- Administrar **inmediatamente** un bolo de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%), seguido de 10 ml/kg de solución salina normal. Si el paciente presenta mala circulación periférica o se encuentra en estado de *shock* debe administrarse un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal tras la de glucosa. Repetir en caso de persistir la mala circulación periférica al igual que en cualquier otro tipo de paciente. Posteriormente continuar con 5 ml/kg/h de glucosa al 10%.
- **ES EXTREMADAMENTE IMPORTANTE NO ESPERAR - ESTOS PACIENTES NECESITAN TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS URGENTEMENTE.** Es primordial avisar al pediatra de guardia para conseguir los mismos con la mayor celeridad posible.
- Contactar con la farmacia hospitalaria para que preparen benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina intravenosos.
- Es importante resaltar que, dada la gravedad de las posibles secuelas,

ante la más mínima duda, cualquier paciente debe ser ingresado aunque sea exclusivamente para observación.

3. GUÍA RÁPIDA DE PREGUNTAS FRECUENTES PARA LA FAMILIA Y PROFESIONALES

- ¿Cuál es el riesgo más importante de un paciente con déficit de N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS)?
El principal riesgo de esta enfermedad es la hiperamoniemia, y derivadas de esta pueden tener alteraciones neurológicas de mayor o menor gravedad. Estos pacientes deben mantener niveles de amonio por debajo de 50 $\mu\text{mol/L}$ ($< 90 \mu\text{g/dl}$). Ante un valor superior a 50 $\mu\text{mol/L}$ ($> 90 \mu\text{g/dl}$), se debe iniciar el tratamiento. La atención a este paciente constituye una urgencia. Es muy importante seguir el protocolo minuciosamente dado el elevado riesgo de complicaciones neurológicas, que pueden conllevar edema cerebral e incluso muerte.
- ¿Cuándo debe sospecharse la descompensación y la hiperamoniemia?
Los signos tempranos de descompensación, como letargia, pérdida de apetito y/o exacerbación de problemas neurológicos preexistentes (irritabilidad, arrebatos, etc.) pueden pasar desapercibidos. La presencia de vómitos es bastante común y debe ser siempre considerada como grave. Sin embargo, en algunas ocasiones los síntomas y signos pueden ser difíciles de evaluar, y se describen como "el paciente no está bien".
- ¿Cuáles son los factores desencadenantes más frecuentes?
Aunque no existe un desencadenante obvio, frecuentemente la descompen-

sación se inicia por estrés metabólico, debido por ejemplo a síndromes febriles, diarrea o vómitos, situaciones de ayuno y sobrecarga de proteínas (ingesta excesiva o aumento del catabolismo proteico por situación de estrés).

- ¿Dónde debe iniciarse el tratamiento? Los padres deben iniciar una serie de medidas en el domicilio. De entrada, la más importante, es dar al paciente glucosa en forma de soluciones azucaradas (zumos, agua azucarada o soluciones de polímeros de glucosa) en cantidades pequeñas (15-30 ml) y administradas frecuentemente (cada 15 minutos). Los padres deben estar instruidos en la colocación de una sonda nasogástrica para el manejo de aquellas situaciones en las que el ayuno predomine e interfiera con la administración de las calorías y las medicaciones necesarias. Se debe garantizar la toma de la medicación habitual del paciente.
- ¿Debemos acudir siempre al hospital? Los padres acudirán al hospital si notan que el niño no se encuentra bien, tiene vómitos y/o diarrea, fiebre alta, está más adormilado, ha perdido el apetito, está más irritado de lo normal o aparecen síntomas neurológicos que antes no tenía (hipotonía, movimientos anormales, somnolencia, trastornos del comportamiento).
- ¿Cómo continuar el tratamiento en el hospital? La mayoría de los pacientes que acuden al hospital ya habrán iniciado el tratamiento en el domicilio. El tratamiento dependerá de la gravedad de la descompensación que viene determinada por la afectación clínica, especialmente del nivel de concien-

cia, tolerancia digestiva y el grado de hiperamoniemia. En caso de presentar deterioro neurológico, vómitos, somnolencia, falta de colaboración o comportamiento anómalo, debe iniciarse urgentemente el tratamiento. En ningún caso retrasarlo porque haya duda. Dependiendo de su estado, el niño ingresará en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), si está en shock o claramente muy enfermo, o en la Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General, si el estado del paciente lo permite. Muy importante reconocer la presencia de algún grado de encefalopatía. Debe realizarse una anamnesis y exploración completas (incluyendo presión arterial y escala de coma de Glasgow) y, en función de la tolerancia y el estado general del niño, elegir la vía indicada para administración de fluidos y fármacos (vía oral o vía intravenosa).

- ¿Cuál es la vía adecuada para la administración del tratamiento? Si el niño conserva aceptable o buen estado general, puede ser tratado por vía oral. En caso contrario (vómitos, letargia, regular estado general) o en caso de duda, será necesario canalizar una vía venosa.
- ¿Cuál es la pauta de fluidoterapia indicada en este contexto? Administrar inmediatamente un bolo inicial de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) para corregir la hipoglucemia. Inmediatamente después, expansión con bolo de solución salina normal (5 ml/kg). Si el paciente tiene mala circulación periférica o está en estado de shock debe administrarse un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal. Posteriormente, continuar

con 5 ml/kg/h de glucosa al 10% hasta calcular el mantenimiento y corrección del déficit si lo hay con solución salina con glucosa al 10%. Se deben comprobar los niveles de electrolitos. Se debe garantizar la toma de la medicación habitual del paciente (N-carbamilglutamato, benzoato sódico y/o fenilbutirato sódico, arginina y citrulina).

- ¿Qué pruebas complementarias se deben realizar?

Se realizarán los siguientes análisis en sangre: gasometría, amonio (urgente), urea y electrolitos, glucosa (laboratorio y strip test), hemograma completo, aminoácidos (cuantitativo), hemocultivo. Se medirá la presión arterial y escala de coma de Glasgow.

- El paciente con déficit de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) descompensado, ¿debe ingresar en el hospital? La mayoría de los pacientes que acuden al hospital habitualmente requieren ingreso en el hospital o al menos durante unas horas en Observación en Urgencias. Solo se permitirá el alta si tanto el pediatra como los padres están seguros del estado del niño, y la familia tiene un plan de actuación claro y está preparada para regresar si el niño empeora.
- ¿Cuándo se debe introducir la alimentación oral? Lo antes posible. Si tras varias horas el paciente no presenta vómitos y está consciente, se debe probar tolerancia con polímeros de glucosa, aumentando progresivamente su concentración y volumen en función de la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Bueno M, Montejo M, Aldámiz-Echevarría L. Tratamiento de urgencias de los errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Cap. 13. Madrid: Ergon; 2014. p. 213-29.
- Dixon M. Emergency regimens. En: Shaw V, Lawson M (eds.). Clinical paediatric dietetics. 3rd ed. Blackell Publishing; 2007. p. 375-80.
- 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.
- Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (eds.). Inborn Metabolic diseases. 5th ed. Berlín: Springer; 2012. p. 103-14.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): BIMDG standard emergency guideline for N-acetylglutamate synthetase deficiency. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-NAGSv3_249891_18032015.pdf. [Última revisión: junio de 2014].
- Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. Disponible en: <http://ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>
- Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Cap. 50. Madrid: Ergon; 2014. p. 713-28.

27.

Trastornos del ciclo de la urea (citosol): citrulinemia tipo I (deficiencia de argininosuccinato sintetasa I, CIT I) y aciduria argininosuccínica (ASA)

M.A. Bueno Delgado, A. González-Meneses López, E. Dios Fuentes, E. Venegas Moreno

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El ciclo de la urea tiene como función principal la eliminación del excedente de amonio procedente del metabolismo de los productos nitrogenados (Fig. 1). También es necesario para la síntesis de citrulina y arginina; que, cuando falla este ciclo, pasan a ser esenciales y necesarios para el correcto funcionamiento parcial del mismo y de la síntesis de proteínas, respectivamente. Hoy día están bien definidos los seis pasos enzimáticos que constituyen este ciclo y las entidades clínicas derivadas del fallo de cada uno de ellos. Se distinguen entre enfermedades de la parte intramitocondrial: deficiencia de N-carbamilglutamato sintetasa (NAGS), carbamil fosfato sintetasa (CPS I) y ornitina transcarbamilasa (OTC) y de la parte citoplasmática: citrulinemia tipo I (CIT I), aciduria argininosuccínica (ASA) y argininemia. Todas cursan con hiperamoniemia, aunque en diferentes grados de gravedad, y derivadas de esta pueden tener alteraciones neurológicas de mayor o menor envergadura. Por este motivo, el tratamiento de las descompensaciones constituye una urgencia en todas las va-

riantes de patologías asociadas al ciclo de la urea.

En este protocolo vamos a tratar las descompensaciones que tienen lugar en el contexto de:

- Citrulinemia tipo I (deficiencia de argininosuccinato sintetasa I, CIT I).
- Aciduria argininosuccínica (ASA, siglas en inglés).

Dado que el objetivo primordial del tratamiento es disminuir la amoniemia, debe limitarse la ingesta de proteínas y administrar fármacos que faciliten la eliminación de los productos nitrogenados por otras vías.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los pacientes con citrulinemia tipo I (CIT I) o con aciduria argininosuccínica (ASA) pueden descompensarse ante cualquier situación de estrés, que conlleve una sobrecarga metabólica, como son síndromes febriles, gastroenteritis, situaciones que conlleven ayuno (intervención quirúrgica), sobrecarga de proteínas (ingesta excesiva o aumento de catabolismo proteico por situación de estrés), aunque no siempre va a haber una causa clara.

Este aumento del catabolismo proteico conlleva un aumento de los niveles de

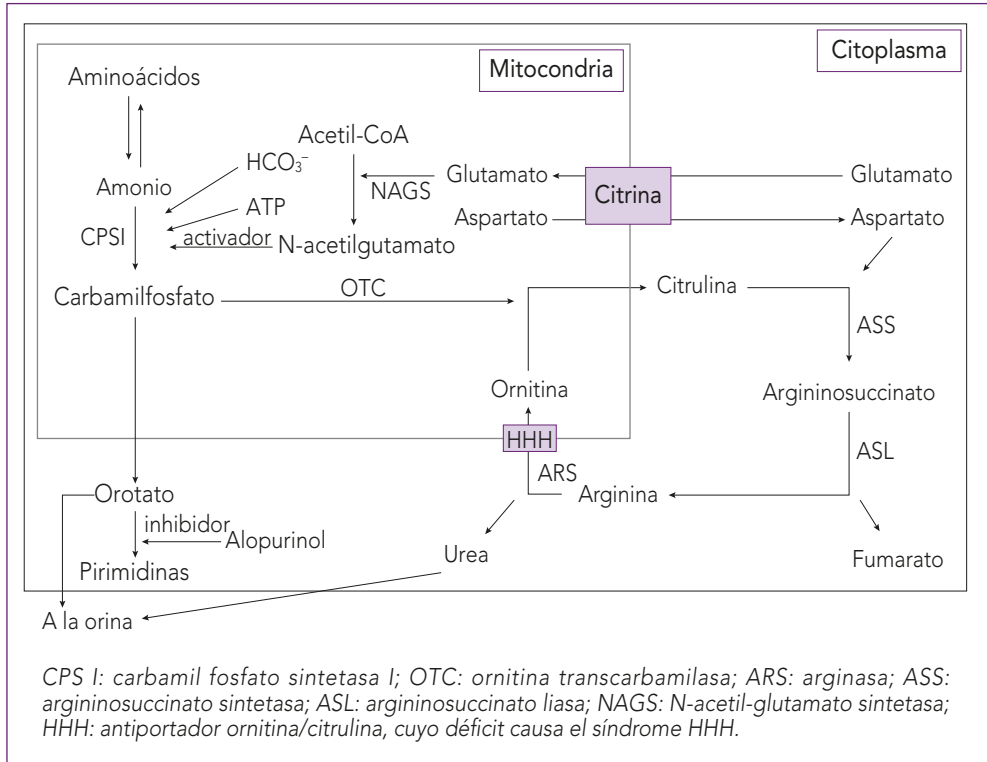


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

amonio en sangre que desencadenan los síntomas que nos harán sospechar que nos encontramos ante una descompensación de su enfermedad metabólica de base (náuseas, vómitos, alteración progresiva del nivel de conciencia...). Hay que tener en cuenta que los primeros síntomas pueden ser muy sutiles y llegar a pasar desapercibidos (somnolencia, pérdida de apetito, empeoramiento de signos neurológicos previos...). Siempre han de considerarse los vómitos, ya que constituyen un signo frecuente de descompensación. En ocasiones el primer indicio de descompensación es una percepción de los padres indicando que “no lo encuentran bien, lo notan distinto”, por lo que es muy importante escuchar siempre con atención a los padres.

1.3. Medidas domiciliarias

Los padres deben iniciar una serie de medidas en el domicilio. De entrada, la más importante es dar al paciente glucosa en forma de soluciones azucaradas (zumos, agua azucarada o soluciones de polímeros de glucosa) en cantidades pequeñas (15-30 ml) y administradas frecuentemente (cada 15 minutos). Los padres deben estar instruidos en la colocación de una sonda nasogástrica para el manejo de aquellas situaciones en las que el ayuno predomine e interfiera con la administración de las calorías y las medicaciones necesarias.

Las soluciones de polímeros de glucosa son fáciles de administrar y se toleran bien si se administran las concentraciones adecuadas a la edad del paciente, evi-

tando el riesgo de efectos secundarios, como la diarrea. En aquellos casos en los que el proceso intercurrente sea una gastroenteritis, es conveniente asociar al polímero de glucosa un suero de rehidratación oral para garantizar el aporte de energía y electrolitos necesarios. Para que la osmolaridad sea la adecuada, habría que mantener una concentración final de glucosa del 10%. Se calcula que una solución de rehidratación oral asociada con un polímero de glucosa con una concentración final del 10% tiene una osmolaridad de 320 mOsm/kg H₂O.

La administración de estas soluciones puede ser por vía oral, siempre que la situación del paciente lo permita. Si, finalmente, los vómitos dificultan la administración oral de glucosa, no se garantiza la ingesta de los volúmenes necesarios o la situación del paciente empeora, deberá iniciarse el aporte de glucosa por vía intravenosa, para lo que deberán acudir al Servicio de Urgencias del Hospital de Referencia.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Los padres deben saber reconocer qué situaciones pueden ser desencadenantes de una descompensación de estas patologías y los síntomas asociados a las mismas, teniendo en cuenta que con frecuencia son inespecíficos (cambios en el comportamiento habitual del niño, irritabilidad, somnolencia...). La presencia de síntomas como náuseas, vómitos, alteración progresiva del nivel de conciencia, etc., se asocia a estas situaciones. Por este motivo es necesario que se les proporcionen instrucciones escritas sobre las medidas iniciales a realizar en el domicilio y, si estas fallaran, cuándo y cómo deben acudir al Hospital de Referencia. Asimismo,

ellos deben facilitar al personal sanitario el último informe del paciente, que les ha facilitado el pediatra encargado del seguimiento del paciente con citrulinemia tipo I (CIT I) o aciduria argininosuccínica (ASA), con la información más relevante para facilitar la atención médica adecuada.

En ocasiones los padres contactan telefónicamente con el Servicio de Urgencias, en estos casos es muy importante recordar a los padres los pasos que deben seguir:

- Iniciar las medidas domiciliarias de urgencia si no se ha hecho ya (disminuir aporte de proteínas y dar soluciones glucosadas).
- No demorar la asistencia al hospital en caso de no responder o no ser posibles las medidas anteriores.
- Llevar con ellos la medicación del paciente por si no estuviera disponible en ese momento en el hospital.
- Llevar con ellos el informe que se les ha facilitado en la consulta del especialista para casos de descompensación y asistencia al Servicio de Urgencias.

1.5. Valoración inicial en Urgencias *Consideraciones generales*

Hay que tener en cuenta que un paciente de citrulinemia tipo I (CIT I) o de aciduria argininosuccínica (ASA) con sospecha de descompensación puede tener inicialmente niveles de amonio normales en plasma, porque haya acumulación de glutamina en el cerebro antes de incrementarse el amonio en sangre, de ahí la importancia de dejar en observación al paciente a pesar de ser normales los controles bioquímicos realizados en urgencias. El paciente solo debe ser remitido al domicilio si el médico que lo ha atendido en el Servicio de Urgencias y

los padres están totalmente de acuerdo y han comentado los problemas con el especialista de guardia. La familia debe tener muy clara la estrategia a seguir en el domicilio y estar dispuesta a volver al hospital si el niño no mejora en un período acordado de tiempo.

Actitud a seguir

- Si el paciente al llegar al hospital presenta mal estado general, está estuporoso, con escasa respuesta a estímulos o presenta síntomas de enfermedad grave debe ingresar directamente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), dado que la complicación principal y más grave de estos pacientes es el edema cerebral.
- Si el estado general del paciente permite que sea ingresado en la Unidad de Metabopatías o de Pediatría General se debe realizar una exploración muy exhaustiva que incluya constantes vitales y escala de coma de Glasgow, aunque el paciente no presente signos de encefalopatía. Esto tiene especial interés ya que, de producirse un deterioro en el estado general del paciente, habrá un referente escrito de cual era la situación previa del paciente, de especial relevancia durante los cambios de guardia, ya que puede ser distinto el profesional que lo va a valorar.

Análítica de Urgencias

Se deben realizar las siguientes pruebas:

Sangre

- Gasometría.
- Amonio.
- Urea y electrolitos, calcio, fosfato y transaminasas.
- Estudio de coagulación.

- Glucemia.
- Hemograma completo.
- Aminoácidos (cuantitativo).
- Hemocultivo.

Orina

- Cuerpos cetónicos.

Es fundamental una comunicación fluida con el Servicio de Bioquímica para garantizar que las muestras sean procesadas de forma adecuada en el menor tiempo posible, dado que algunas determinaciones como por ejemplo el amonio, precisan una técnica específica para extraerlas (sin compresión ni hipoxia muscular), un medio de transporte adecuado (hielo) y un procesamiento inmediato (antes de 15 minutos) para obtener resultados fiables. La determinación del amonio en sangre total en la cabecera del paciente podría obviar los problemas derivados de una mala técnica de extracción. Sin embargo, dado el escaso rango de medición de los analizadores de amonio en sangre total, se recomienda siempre la confirmación de los resultados.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

El tratamiento será diferente según el nivel de gravedad de la descompensación, lo primordial es definir si el niño puede ser tratado con terapia oral o es preciso recurrir a la intravenosa. Ante la más mínima duda poner una vía intravenosa.

Vía oral

Si mantiene un nivel de conciencia óptimo, con buen estado general, tolerancia digestiva adecuada y un nivel de amonio entre 80-150 $\mu\text{mol/L}$ (144-450 $\mu\text{g/dl}$), puede administrarse la alimentación oral. Se debe disminuir el aporte proteico a la

TABLA 1. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
>10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas o dividido entre 8 y administrado cada 3 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

mitad y aumentar el aporte calórico un 10-20%. Para ello se utilizan, polímeros de glucosa o fórmulas exentas de proteínas y que habitualmente conocen los padres (Tabla 1).

Si existe riesgo de vómitos se debe administrar de forma continua o mediante pequeños y frecuentes bolos.

Se debe garantizar la toma de la **medicación habitual**, por lo general fenilbutirato de sodio asociado en algunos pacientes con formas más graves al benzoato de sodio, citrulina y/o arginina. La citrulina se puede aumentar hasta 200 mg/kg/día (máximo, 6 g/día); y la arginina a dosis de 100-300 mg/kg/día en pacientes con peso corporal < 20 kg y a dosis de 2,5-6 g/m²/día en pacientes con peso corporal > 20 kg, con un máximo de 6 g/día para los defectos mitocondriales (Tabla 2). Se deben dividir en 4 dosis para reducir el riesgo de vómitos.

Generalmente no hay que añadir sodio ya que se administra en grandes cantidades con los fármacos (1 g de benzoato sódico y fenilbutirato sódico contiene 7 mmol de Na y 5,4 mmol de Na, respectivamente).

TABLA 2. Dosis recomendadas para el tratamiento habitual en trastornos del ciclo de la urea

Fármaco	Dosis recomendada en pacientes (según peso corporal)
Benzoato sódico	< 20 kg: 250-500 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Fenilbutirato sódico	< 20 kg: ≤ 250 mg/kg/día > 20 kg: 5 g/m ² /día (máximo: 12 g/día)
Arginina / citrulina	< 20 kg: 100-200 mg/kg/día > 20 kg: 2,5-6 g/m ² /día (máximo: 6 g/día)

Pero en ocasiones sí pueden necesitar suplementos adicionales de potasio.

Se debe monitorizar regularmente el estado del paciente así como los niveles de amonio y transaminasas.

Es importante tratar cualquier infección o estreñimiento, ya que, aumentan la absorción intestinal de amonio. No está demostrada la eficacia de la lactulosa.

Vía intravenosa

Fluidos

Si los síntomas se mantienen, presenta intolerancia digestiva o afectación del nivel de conciencia, independientemente de la cifra de amonio o en pacientes con amonio $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($> 270 \mu\text{g/dl}$), se debe suspender el aporte proteico e iniciar inmediatamente la administración de un bolo de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%) por vía intravenosa, seguido de un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal. Repetir en caso de persistir la mala circulación periférica al igual que en cualquier otro tipo de paciente. Posteriormente continuar con 5 ml/kg/h de glucosa al 10%, hasta tener preparada una solución que cubra el déficit estimado (se puede estimar según los signos clínicos si no se dispusiera de peso reciente) y el régimen de mantenimiento.

El mantenimiento se puede calcular siguiendo la siguiente fórmula: volumen diario de líquidos de mantenimiento 100 ml/kg para los primeros 10 kg de peso, 50 ml/kg para los siguientes 10 kg y 20 ml/kg para el peso restante, empleando para ello el peso rehidratado calculado. Descontar el líquido ya administrado del total para las primeras 24 horas.

Si al paciente se le administran las dosis completas de benzoato sódico y fenilbutirato sódico se empleará glucosa al 10%. De no ser así, se administrará solución salina al 0,18% y glucosa al 10%.

Una vez calculado el déficit y el mantenimiento, se administrará la *ratio* adecuada de glucosa al 10% / solución salina al 0,45% para corregir el déficit dentro de las 24 horas. Se continuaría administrando la misma dilución si fuera necesario continuar con fluidoterapia intravenosa. En dicho caso sería preciso controlar los

electrolitos cada 24 horas, ya que es frecuente la hipocaliemia, y si se detectara déficit de potasio añadirlo a la fluidoterapia intravenosa una vez normalizado el flujo de orina y conocidos los niveles de plasma.

También hay que controlar la glucemia y si fuera superior a 14 mmol/L (250 mg/dl) y hubiera glucosuria se debe iniciar infusión de insulina como se haría si se tratara de un paciente diabético y nunca disminuyendo el aporte de glucosa.

Fármacos

Asimismo, hay que iniciar la administración intravenosa de los fármacos.

Habitualmente se utiliza el benzoato por vía intravenosa, asociándose el fenilbutirato por vía oral mediante sonda nasogástrica o vía intravenosa en hiperamoniemias graves. En este último caso podrían administrarse los dos juntos, en una infusión con una concentración máxima de 1 g de cada fármaco por 50 ml de dextrosa al 5 o 10%. A corto plazo, la arginina es menos importante que las otras y no es necesaria una dosis intravenosa de sobrecarga. Las dosis son las referidas en la Tabla 3. La citrulina se sustituye por la arginina intravenosa, dependiendo la dosis del déficit enzimático.

En las hiperamoniemias con niveles de amonio $> 250 \mu\text{mol/L}$ ($> 450 \mu\text{g/dl}$) hay que valorar el inicio de técnicas de depuración extrarrenal (TDE), ya que estas juegan un papel muy importante dada la necesidad urgente de eliminar rápidamente los productos tóxicos para disminuir las secuelas neurológicas y mejorar la supervivencia del paciente.

Las TDE incluyen la hemodiálisis y las técnicas continuas de depuración extrarrenal, como la hemofiltración en sus diferentes variantes: hemofiltración arteriovenosa (HFCV), venovenosa (HFCV),

TABLA 3. Dosis recomendada de la medicación en situaciones de urgencia

Fármaco	Dosis de sobrecarga durante 90 min	Seguida de dosis de mantenimiento durante 22,5 horas	Dosis diaria máxima (a partir de 24 horas y en adelante)	Contenido de sodio en la dosis diaria de mantenimiento
Benzoato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	3,5 mmol/kg/día
Fenilbutirato sódico	250 mg/kg (bolo)	250-500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	500 mg/kg (Si > 20 kg: 5,5 g/m ² /día)	2,8 mmol/kg/día
Arginina	250 mg/kg (bolo)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	250 mg/kg (máximo: 6 g/día)	0

asociadas o no a diálisis. En el tratamiento de la hiperamoniemia, la hemodiálisis es la técnica de elección al conseguirse un aclaramiento mayor y más rápido de amonio, pero puede ser mal tolerada, especialmente en el período neonatal por inestabilidad hemodinámica. En la elección de una u otra técnica debe tenerse en cuenta la experiencia del Centro y las consideraciones técnicas de cada una de las terapias señaladas.

La diálisis peritoneal consigue aclaramientos menores de amonio por lo que es una técnica, en general, poco utilizada.

Una vez iniciadas, es aconsejable mantener estas técnicas hasta que los niveles de amonio se sitúen por debajo de 100 $\mu\text{mol/L}$ (< 180 $\mu\text{g/dl}$). Algunos autores recomiendan retirar la diálisis, una vez que se compruebe que las cifras de amonio se mantienen estables, incluso una vez que se inicie la alimentación.

Recientemente se ha descrito que los niveles de fenilacetato y fenilbutirato en plasma se mantienen en niveles terapéuticos, a pesar del empleo de técnicas de diálisis, por lo que no es preciso aumentar la dosis de los mismos. Sin embargo,

se ha apreciado que han disminuido, en pacientes con OTC sometidos a hemodiafiltración continua, los niveles varios aminoácidos (leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina y tirosina), por lo que sería importante monitorizarlos y suplementarlos, también en otros trastornos del ciclo de la urea, si fuera necesario.

La exanguinotransfusión es peligrosa y no debe emplearse.

1.7. Valoración de la evolución

Es preciso realizar una exploración neurológica exhaustiva cada hora para detectar si existe empeoramiento de la clínica o indicios de encefalopatía, siendo preciso en este caso contactar con el especialista en enfermedades metabólicas, reducir el aporte de líquidos y administrar por una vía central soluciones concentradas para minimizar el riesgo de edema cerebral.

Cada 4-6 horas es preciso repetir la valoración general, escala de coma de Glasgow, presión arterial y bioquímica. Se realizarán los siguientes análisis en sangre: gasometría, amonio, urea y electrolitos.

Si se apreciara mejoría, continuar igual, según se ha indicado anteriormente.

Si se detecta empeoramiento clínico o bioquímico, consultar al especialista y valorar TDE con urgencia.

1.8. Reintroducción de tolerancia oral

Se recomienda reiniciar la alimentación enteral lo antes posible pues facilita administrar un mayor aporte de calorías de forma segura. Es aconsejable comenzar con un polímero de glucosa soluble al 10%, aumentando volumen y concentración progresivamente en función de la tolerancia. **NO** demorar la incorporación de aminoácidos y/o proteínas más de 48 horas, una vez estabilizado el paciente ya que demorarlo aumentaría el catabolismo proteico.

1.9. Criterios de alta

Una vez se hayan normalizado los parámetros bioquímicos (amonemia, iones...), mejorado o al menos estabilizado la situación clínica del paciente y detectada y tratada la causa desencadenante, se podría plantear el alta hospitalaria del paciente, que solo se debe permitir si existe consenso entre los padres y el pediatra que lo ha atendido y siempre tras haber comentado los problemas con el especialista de guardia.

Al alta debe entregarse un informe a la familia en el que se haya especificado el plan domiciliario a seguir y verificar que lo han entendido perfectamente y que si apreciaran cualquier signo de empeoramiento, van a regresar con carácter urgente al hospital.

De no quedar claro cualquiera de estos puntos no debe autorizarse el alta del paciente.

2. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Protocolo solo para el manejo urgente e inmediato.

- La atención a este paciente constituye una urgencia. Es muy importante seguir este protocolo minuciosamente dado el elevado riesgo de complicaciones neurológicas, que pueden conllevar edema cerebral e incluso la muerte.
- En caso de dificultades para la aplicación del mismo deben contactar con el especialista de guardia, que le ayudará a resolver las dudas existentes.
- El paciente tiene un trastorno del ciclo de la urea, presenta por tanto un riesgo elevado de hiperamonemia y de las consecuencias derivadas de la misma en situación de descompensación (encefalopatía, edema cerebral agudo y/o coma neurológico).
- El tratamiento dependerá de la gravedad de la descompensación que viene determinada por la afectación clínica, especialmente del nivel de conciencia, tolerancia digestiva y el grado de hiperamonemia. En caso de presentar deterioro neurológico, vómitos, somnolencia, falta de colaboración o comportamiento anómalo debe iniciarse urgentemente el tratamiento. En ningún caso retrasarlo porque haya duda.
- Se debe solicitar determinación de amonio (extraído sin compresión en tubo EDTA en vacío, transportado en hielo y procesado en menos de 30 minutos), gasometría, transaminasas, estudio de coagulación e iones.
- Administrar **inmediatamente** un bolo de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10% o 1 ml/kg de glucosa al 20%), seguido de 10 ml/kg de

solución salina normal. Si el paciente presenta mala circulación periférica o se encuentra en estado de *shock*, debe administrarse un bolo de 20 ml/kg de solución salina normal tras la de glucosa. Repetir en caso de persistir la mala circulación periférica al igual que en cualquier otro tipo de paciente. Posteriormente continuar con 5 ml/kg/h de glucosa al 10%.

- **ES EXTREMADAMENTE IMPORTANTE NO ESPERAR – ESTOS PACIENTES NECESITAN TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS URGENTEMENTE.** Es primordial avisar al pediatra de guardia para conseguir los mismos con la mayor celeridad posible.
- Contactar con la farmacia hospitalaria para que preparen benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina intravenosos.
- Es importante resaltar que, dada la gravedad de las posibles secuelas, ante la más mínima duda, cualquier paciente debe ser ingresado aunque sea exclusivamente para observación.

BIBLIOGRAFÍA

- Bueno M, Montejó M, Aldámiz-Echevarría L. Tratamiento de urgencias de los errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 213-30.
- Bunchman TE, Barleta 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; 7: 1062-5.
- Chen CY, Tsai TC, Lee WJ, Chen HC. Aminograms during continuous hemodiafiltration in the treatment of hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency. *Ren Fail.* 2007; 29(6): 661-5.
- de Keijzer MH, Jakobs BS, Brandts RW, Hofs MT, Trijbels FJ, Smeitink JA. Rapid and reliable measurement of highly elevated blood ammonia concentrations in children. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35: 853-4.
- Dixon M. Emergency regimens. En: Shaw V, Lawson M (eds.). *Clinical paediatric dietetics.* 3rd ed. Blackwell Publishing; 2007. p. 375-80.
- 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.
- Maranda B, Cousineau J, Allard P, Lambert M. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clin Biochem.* 2007; 8: 531-5.
- McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE, Maxvold NJ, Mottes TA, Kudelka TL, et al. Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism *J Pediatr.* 2006; 148: 770-8.
- Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G, Pasquini E, Materassi M. Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date? *Pediatr Nephrol.* 2008; 1: 163-8.
- Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol.* 2008; 5: 477-80.
- Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic diseases.* 5th ed. Berlín: Springer; 2012. p. 103-14.
- Protocolos de urgencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): BIMDG standard emergency guideline for

Urea Cycle Disorders 2: citrullinaemia [Argininosuccinic synthase (ASS)] deficiency and argininosuccinic aciduria (argininosuccinic lyase (ASL) deficiency. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD2-v3_246952_18032015.pdf. [Última revisión: junio de 2014].

- Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 4ª ed. Cap. 50. Madrid: Ergon; 2014. p. 713-28.

28.

Deficiencia de citrina

I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina, J. Dalmau Serra

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La deficiencia de citrina es una enfermedad metabólica en la que hay un déficit funcional del transportador mitocondrial denominado citrina. Según la edad puede producir tres tipos distintos de síntomas:

- En el recién nacido: colestasis neonatal intrahepática, con ictericia y otros signos de afectación hepática.
- En el niño mayor: fallo de medro y trastorno del metabolismo de los lípidos.
- En el adulto: síntomas neuropsiquiátricos y crisis de aumento de amonio en sangre. Este cuadro clínico se conoce como citrulinemia II.

Con frecuencia estos pacientes tienen una gran preferencia por alimentos ricos en proteínas y/o lípidos y tienen aversión por los alimentos ricos en hidratos de carbono.

La deficiencia de citrina se había descrito inicialmente solo en individuos del Este Asiático, pero en los últimos años se han ido describiendo pacientes en América y Europa, de manera que se puede

considerar una enfermedad de distribución panétnica, aunque mucho más frecuente en Asia.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Los síntomas de descompensación pueden ser:

Hiperamonemia

- Letargia.
- Vómitos.
- Irritabilidad.
- Convulsiones,...

Hipoglucemia

- Los principales síntomas que puede dar una hipoglucemia dependen de la edad y el grado de severidad de la misma y pueden incluir:
 - Sudoración fría y palidez de forma súbita o progresiva.
 - Visión doble o borrosa.
 - Latidos cardiacos rápidos o fuertes.
 - Irritabilidad.
 - Cefalea.
 - Temblores.
 - Hormigueo de la piel.
 - Cansancio o debilidad.
 - Sueño intranquilo.
 - Pensamiento confuso.

- Si la hipoglucemia es grave puede dar:
 - Pérdida de conciencia.
 - Convulsión.
 - Coma.

Pancreatitis

- Vómitos.
- Dolor abdominal.

1.3. Medidas domiciliarias

- Si el niño se encuentra mal, con somnolencia o vómitos, acudirá al hospital.
- Si el niño está consciente y no vomita se le dará fórmula sin lactosa en el caso del lactante y leche en el niño mayor, en pequeños sorbos y aumentando progresivamente la cantidad. En ambos casos se evitará ofrecerle agua azucarada o polímeros de glucosa salvo que se demuestre una hipoglucemia.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Si el niño tiene vómitos recurrentes, diarrea profusa, fiebre alta o los padres notan que está más adormilado, acudirá al hospital.

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La deficiencia de citrina es una enfermedad metabólica en la que hay un déficit de la función del transportador mitocondrial denominado citrina, el cual interviene en importantes funciones metabólicas: la glucolisis, la gluconeogénesis, el ciclo de la urea, el metabolismo de la galactosa y de los nucleótidos NAD/NADH (Fig. 1).

La deficiencia de citrina tiene 3 fenotipos bien reconocidos:

- **Colestasis intrahepática neonatal por deficiencia de citrina (NICCD)**

Se trata de lactantes con una colestasis neonatal transitoria y un grado variable de disfunción hepática secundario a una esteatosis y fibrosis hepática. El pronóstico en general es bueno, pero en algunos casos ha sido necesario el trasplante hepático.

El tratamiento es nutricional mediante una fórmula sin lactosa y enriquecida en triglicéridos de cadena media (MCT) junto con suplementos de vitaminas liposolubles. La restricción de lactosa reduce la galactosemia/uria y la administración de MCT mejora la colestasis. A partir de los 4-6 meses, la diversificación alimentaria con otros alimentos proteicos como carne, pescado o huevos, se acompaña de una mejoría progresiva de los parámetros bioquímicos con normalización al año aproximadamente. En la actualidad se desconoce si a partir del año tiene sentido mantener este tipo de alimentación para prevenir el paso a otro fenotipo (FTTDCD).

- **Fallo de medro y dislipidemia por deficiencia de citrina (FTTDCD)**

Se trata de niños mayores de 1 año con estancamiento del crecimiento junto con alteración del patrón lipídico (aumento de las cifras de colesterol total y triglicéridos con disminución del HDL-colesterol). Además, pueden tener hipoglucemia, pancreatitis o adenomas hepáticos.

Las pocas experiencias terapéuticas de este fenotipo incluyen el tratamiento con piruvato sódico y el respeto por las preferencias y aversiones dietéticas del paciente.

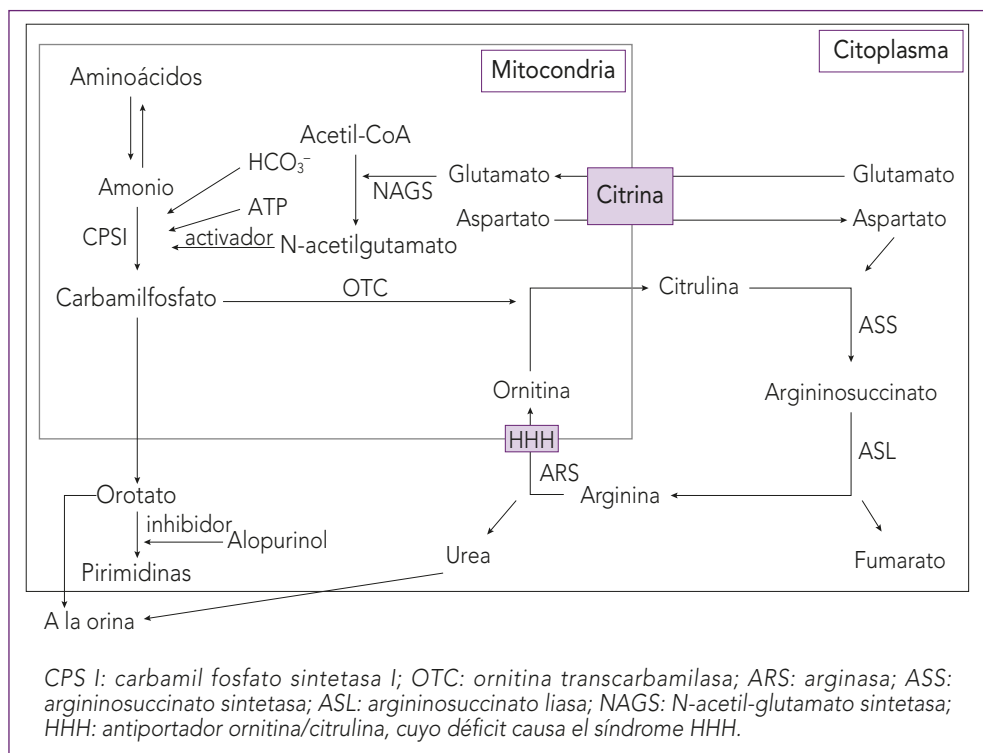


FIGURA 1. Ciclo de la urea. El transportador de citrina se representa con un rectángulo morado. (Tomado de: Sanjurjo y Rubio, 2014).

- **Citrulinemia II (CTLN2)**

El inicio de este fenotipo es agudo sobre todo entre los 20 y 50 años con un rango de 11 a 79 años. Presentan crisis de hiperamoniemia recurrentes junto con trastornos neuropsiquiátricos y hepatopatía (hígado graso). Los síntomas neurológicos recuerdan a los de un trastorno del ciclo de la urea e incluyen: delirio nocturno, conducta agresiva, hiperactividad, desorientación, irritabilidad, pérdida de memoria, convulsiones y coma. Los síntomas pueden ser provocados por el consumo de alcohol y azúcares.

Hasta hace unos años, el trasplante hepático era la opción más realizada. Actualmente, el empleo de arginina y

piruvato sódico, junto con mayor aporte proteico dietético, parece mejorar el pronóstico.

Se desconoce la proporción de los niños con NICCD que darán un FTTDCD y los niños con FTTDCD que darán un cuadro de CTLN2 más tarde.

Todos ellos tienen en común una aversión a los alimentos ricos en hidratos de carbono tales como arroz, zumos y dulces junto con una preferencia clara de los alimentos proteicos y/o grasos tales como huevos, leche, quesos, pescado, carne y cacahuetes.

2.2. Circunstancias que pueden desencadenar una descompensación

- Una dieta baja en proteínas y rica en hidratos de carbono:

Aunque este tipo de dieta sería recomendable para un paciente con un trastorno del ciclo de la urea, es perjudicial para los pacientes con cualquiera de los tres fenotipos de deficiencia de citrulina. Una dieta rica en hidratos de carbono aumenta la producción de NADH, altera la síntesis de urea y estimula el transportador citrato-malato, produciendo hiperamoniemia, hígado graso e hipertrigliceridemia.

- **Ingesta de azúcares como fructosa, glucosa o glicerol:**
Pacientes con edema cerebral tratados con agentes osmóticos que contienen glicerol han provocado deterioro neurológico y están contraindicados en los CTLN2. La degradación de grandes cantidades de glicerol y fructosa produce NADH en el citosol hepático, el cual altera la función hepática y produce sustancias tóxicas. También la infusión de concentraciones altas de glucosa exacerba la hiperamoniemia tanto en la deficiencia de citrulina. En caso necesario, el manitol parece más seguro.
- **Alcohol:**
El alcohol puede desencadenar una crisis hiperamoniémica en un paciente CTLN2 debido a que el enzima alcohol deshidrogenasa genera NADH en el citosol hepático.

2.3. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

- En el recién nacido o lactante pequeño con una NICDD:
 - Hipoglucemia:
 - Es rara si toma una fórmula sin lactosa y enriquecida en MCT.
 - Los síntomas serían los propios a esta edad: sudoración fría, palidez, sensorio disminuido e incluso convulsión.

- Hiperamoniemia:
 - Se puede presentar en los primeros días de vida, sobre todo antes de iniciar el tratamiento dietético.
 - Los síntomas son vómitos, letargia, irritabilidad, convulsiones,...
- En el niño pequeño con FTTDCD:
 - Hipoglucemia:
 - No se sabe la frecuencia con la que se puede presentar, aunque es poco frecuente.
 - Pancreatitis:
 - Puede producir vómitos y dolor abdominal.
- En el adolescente y adulto con CTLN2:
 - Encefalopatía por hiperamoniemia:
 - Los síntomas son letargia, pérdida de apetito, vómitos, cambios o exacerbación de problemas neurológicos preexistentes (irritabilidad, convulsiones,...).
 - Puede ser desencadenado por ingesta de hidratos de carbono y/o por alcohol.

2.4. Valoración inicial en Urgencias Consideraciones generales

- La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso o al menos en Observación de Urgencias. Probablemente muchos de ellos ya habrán iniciado tratamiento domiciliario, lo que debe constar en la anamnesis.
- Solo se permitirá el alta si tanto el pediatra como los padres están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.
- Si hay alguna duda, el niño deberá ingresar aunque sea durante unas horas en Observación en Urgencias.

Actitud a seguir

- El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos o en una planta de hospitalización (Unidad de Metabolopatías o de Pediatría General) según su estado general.
- Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya:
 - Escala de coma de Glasgow (aunque no esté en coma, servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico).
 - Toma de presión arterial.

Análítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- Glucemia capilar y venosa.
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.
- Transaminasas.
- GGT.
- Lipasa, amilasa.
- Amonio.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección.

2.5. Medidas farmacológicas o de fluidos

¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico. Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de gravedad del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de cualquier duda, canalizar una vía intravenosa.

Vía oral

Si el niño está relativamente bien, consciente y no está vomitando, según la edad:

- Si tiene hiperamoniemia leve, se administrará arginina oral 150-250 mg/kg/día.

- Si tiene hipoglucemia se le dará polímero de glucosa o maltodextrina al 10% (3 ml/kg).

Alimentación

- Lactante:
 - Fórmula sin lactosa.
- Niño pequeño y adulto:
 - Alimentación rica en proteínas y grasas y pobre en hidratos de carbono. Se puede empezar con leche.

A diferencia de la mayoría de EIM, no se le dará maltodextrina ni glucosa oral salvo que tenga una hipoglucemia.

Vía intravenosa

Las principales indicaciones son:

- Vómitos.
- Letargia.
- Regular estado general.

Fluidos

- Solución salina normal (suero fisiológico) 10 ml/kg (20 ml/kg si shock o circulación periférica deficiente) en bolo.
- Continuar con suero fisiológico intravenoso:
 - Cantidad: déficit + mantenimiento:
 - Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.
 - Mantenimiento:
 - 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
 - 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
 - 20 ml/kg a partir de entonces.
 - Deducir el fluido ya dado del total para las primeras 24 horas.
 - Ritmo: líquido calculado administrado en 24 horas.
 - Añadir potasio cuando orine, si potasio (K) normal en plasma.
- Si tiene hipoglucemia se administrará un bolo de suero glucosado al 10%

(2 ml/kg) (200 mg/kg) y se continuará con suero fisiológico a 5 ml/kg/h.

NO DAR GLUCOSA ORAL NI INTRAVENOSA SALVO QUE TENGA HIPOGLUCEMIA.

- Si tiene hiperamoniemia y afectación neurológica se tratará según el protocolo de urgencia de hiperamoniemia, siendo importante que se le administre arginina intravenosa a dosis de 250 mg/kg en 90 minutos seguidos de 250 mg/kg/día.

2.6. Valoración de la evolución

A las 4-6 horas, o menos, volver a valorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

Análítica a controlar: glucosa, amonio, urea y electrolitos.

2.7. Reintroducción de tolerancia oral

Si a las 6 horas deja de vomitar y está consciente, se debe iniciar con líquidos orales, evitando polímeros de glucosa. En cuanto se pueda se instaurará alimentación rica en proteínas y grasas y escasa en hidratos de carbono en el niño mayor y fórmula sin lactosa en el lactante.

2.8. Criterios de alta

Solo se permitirá el alta si tanto el pediatra como los padres están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

3. PROTOCOLO RÁPIDO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

NOTA IMPORTANTE: el manejo de la DEFICIENCIA DE CITRINA es muy

distinto al de otros errores innatos del metabolismo.

Este protocolo solo es un resumen rápido del protocolo de urgencia.

- La complicación mayor del déficit de citrina es la hiperamoniemia.
- La hiperamoniemia puede ser desencadenada por una ingesta de azúcares o por ingesta de alcohol.
- Si tiene hiperamoniemia leve, se administrará arginina oral 150-250 mg/kg/día.
- Si tiene hiperamoniemia y afectación neurológica, se tratará según el protocolo de urgencia de hiperamoniemia, siendo importante que se le administre arginina intravenosa a dosis de 250 mg/kg en 90 minutos seguidos de 250 mg/kg/día.
- Si presenta vómitos o regular estado general, se administrará fluidoterapia intravenosa con suero fisiológico.
- *A diferencia de la mayoría de EIM, no se le dará glucosa intravenosa, ni maltodextrina o polímeros de glucosa oral salvo que tenga una hipoglucemia.*

BIBLIOGRAFÍA

- British Inherited Metabolic Disease Group: BIMDG. Emergency Guidelines. Citrin deficiency. Disponible en: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-A_ECitrin1-119909-22-05-2013.pdf [Acceso: julio de 2016].
- Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, Tabata A, Wong LJ, Saheki T, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics*. 2007; 119: e773-7.
- Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, Tanaka N, Kobayashi K, Saheki T, et al. Conventional diet therapy for hyperamoniemia is risky in the treatment of hepa-

- tic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med.* 2010; 49: 243-7.
- Guía metabólica. Deficiencia de citrina. Información para padres. Disponible en: www.guiametabolica.org/ecm/deficiencia-citrina/info/deficiencia-citrina-0 [Acceso: julio de 2016].
 - 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.
 - Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, Kimura T. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep.* 2012; 2: 37-44.
 - Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015 [Último acceso: abril de 2015].
 - Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, Fukushima K, Ikeda S, Kobayashi K, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2011; 57: 239-45.
 - Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 139-44.
 - Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 2010; 100 (Suppl 1): S59-64.
 - Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 713-28.
 - Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med.* 2011; 28: 33-40.
 - 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.
 - Wijburg F, Nassogne M. Disorders of the urea cycle and related enzymes. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* 5th ed. Springer, Heidelberg; 2012. p. 297-310.
 - Yazaki M, Kinoshita M, Ogawa S, Fujimi S, Matsushima A, Hineno A, et al. A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115: 1542-5.

29.

Síndrome de vómitos cíclicos (o recurrentes) y enfermedad metabólica

D. González-Lamuño Leguina

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por episodios recurrentes y graves de vómitos que persisten durante horas o días con intervalos de normalidad entre ellos en los que, tras una adecuada valoración, no se encuentra una causa que los justifique.

A menudo, en los pacientes con episodios recurrentes de vómitos, existe una sospecha de enfermedad metabólica debido a que los vómitos son una característica de muchos trastornos metabólicos hereditarios (cuadros tóxicos intermitentes). Con frecuencia los estudios metabólicos se realizan durante los períodos intercríticos y puede parecer que existen esfuerzos exagerados en la búsqueda de una enfermedad subyacente.

La realización de los estudios adecuados en las fases iniciales de un episodio o ataque, en general permite una aproximación sencilla y es poco probable que un trastorno metabólico pase desapercibido. La anamnesis e historia clínica a menudo es de gran ayuda.

No existe prueba de imagen ni laboratorio que confirme o descarte esta entidad. Por lo tanto, el diagnóstico se basa exclusivamente en el cumplimiento de los criterios clínicos y en la exclusión de otro proceso que justifique el cuadro. Debe huirse de la actitud autocomplaciente de "es solo otra crisis" y ante cualquier nuevo episodio descartar problemas orgánicos intercurrentes.

Los episodios de vómitos cíclicos son todos de características similares, mientras que, en las enfermedades metabólicas, los episodios son más variables, algunos moderados y otros se acompañan de un mayor grado de afectación general.

El tratamiento de esta entidad es meramente empírico. No se han publicado estudios controlados que comparen la eficacia entre diferentes fármacos, por lo que muchas de las recomendaciones están basadas en la extrapolación de tratamientos antieméticos en otras situaciones clínicas.

Los fines del tratamiento deben ser: a) interrumpir los episodios de vómitos ya establecidos; b) mejorar la sintomatología, cuando fracasa lo anterior; c) abortar las crisis durante el pródromos; d) tratamiento profiláctico; y e) favorecer la recuperación entre los ataques.

1.2. Medidas domiciliarias

Cada paciente o familia deberá reconocer las características particulares de este síndrome para utilizar las medidas recomendadas por su médico.

Abortar las crisis durante el pródromos

En aquellos pacientes con aura previa se deben administrar fármacos según las manifestaciones de esta. Ansiolíticos en pacientes con angustia, ibuprofeno o paracetamol en los que presentan cefalea o dolor abdominal, ranitidina, ondansetrón oral, etc.

Interrumpir los episodios de vómitos ya establecidos

Debe iniciarse de forma precoz. La única situación capaz de cortar los vómitos y las náuseas es el sueño. Por lo tanto, se aconseja inducir el sueño con ambiente tranquilo, manipulando lo menos posible al niño.

Iniciar tratamiento con ondansetrón, del que se tiene gran experiencia en pacientes oncológicos con vómitos secundarios a quimioterapia. Tiene la ventaja de tener pocos efectos secundarios, carecer de efecto sedante y analgésico, por lo que no encubriría una posible enfermedad orgánica. Iniciar el tratamiento con una dosis de 0,3 mg/kg por vía oral. Este fármaco es de uso hospitalario y debe ser suministrado por su médico. En su defecto, puede utilizarse otro antiemético que su médico le recomiende.

Ante falta de respuesta al tratamiento descrito debe considerarse siempre enfermedad orgánica intercurrente o complicaciones secundarias a los propios vómitos por lo que deberá acudir a Centro Hospitalario para la administración de medicación endovenosa.

1.3. Valoración inicial en Urgencias

Actitud a seguir

El diagnóstico se basa exclusivamente en el cumplimiento de los criterios clínicos y en la exclusión de otro proceso que justifique el cuadro:

- Episodios de náuseas y vómitos inexplicados, al menos en tres ocasiones en el último año, en un niño aparentemente sano, caracterizados por:
 - Comienzo súbito.
 - Autolimitados.
 - Acompañados de palidez, letargia y malestar.
 - Ausencia de síntomas gastrointestinales o sistémicos entre los ataques.

Ante cualquier nuevo episodio descartar problemas orgánicos intercurrentes como apendicitis, pancreatitis, etc.

Además, no se ha demostrado la rentabilidad de cada prueba complementaria en términos de coste-beneficio, por lo que la decisión de realizar una u otra debe estar basada en criterios de experiencia personal y dirigida por la clínica en cada momento.

¿Cuándo descartar una enfermedad metabólica?

Debe sospecharse ante un comienzo agudo-grave de los síntomas, tras un intervalo libre en el neonato o precipitados por situaciones de estrés infeccioso o de otro tipo en el niño mayor. Más aún si se acompaña de alteraciones de laboratorio tipo acidosis metabólica, hiperamonemia, hipoglucemia y alteración de la función hepática, especialmente alteraciones de la coagulación desproporcionadas al resto de las alteraciones de laboratorio o a la clínica del niño. También se sospechará ante síntomas neurológicos diversos, por lo general difusos, miopatía y miocardiopatía.

Análítica de Urgencias

Se recomienda realizar los siguientes estudios en las fases iniciales de un episodio de vómitos cíclicos:

- Gasometría en sangre capilar.
- Lactato en sangre o plasma.
- Urea plasmática, electrolitos y creatinina.
- Pruebas de función hepática, incluyendo coagulación.
- Amonio plasmático.
- Glucosa en sangre venosa.
- Cortisol plasmático.
- Gota de sangre en papel de filtro para perfil de acil-carnitinas.
- Aminoácidos plasmáticos (cuantitativos).
- Cetonas urinarias (o en sangre capilar).
- Ácidos orgánicos urinarios y ácido orótico (orina congelada o tira de papel de filtro).

Estos estudios suelen ser suficientes para despistar una enfermedad metabólica como causa de los vómitos recurrentes y únicamente y de forma excepcional será necesaria la realización de otros tests.

Una vez descartada patología orgánica, los trastornos metabólicos que deben ser considerados de una forma especial son los episodios de hiperamoniemia, incluyendo los trastornos del ciclo de la urea y acidemias orgánicas.

La deficiencia de cortisol también debe ser incluida en el diagnóstico diferencial dado que puede pasar desapercibida en las fases iniciales.

1.4. Medidas farmacológicas o de fluidos

Basado en los elevados niveles de serotonina durante las crisis de vómitos se ha ensayado el tratamiento con antiserotoninérgicos, como ondansetrón,

del que se tiene gran experiencia en pacientes oncológicos con vómitos secundarios a quimioterapia. Tiene la ventaja de tener pocos efectos secundarios, carecer de efecto sedante y analgésico, por lo que no encubriría una posible enfermedad orgánica. Iniciar el tratamiento con una dosis de 0,4 mg/kg por vía intravenosa, junto a una perfusión de líquidos, aportando 2.000 ml/m²/día con potasio (10-20 mEq/L) y magnesio (10 mEq/L). Si en unas horas ceden las náuseas y los vómitos se dará el alta al paciente previa administración de una dosis oral de 0,3 mg/kg de ondansetrón. En caso de reaparecer los síntomas, se continuará con tratamiento intravenoso con 2 dosis de 0,2 mg/kg separadas por 6 horas, y se inducirá el sueño como se indicó antes. Ante falta de respuesta al tratamiento descrito, debe considerarse siempre enfermedad orgánica intercurrente o complicaciones secundarias a los propios vómitos.

Además del tratamiento de las náuseas y los vómitos se debe administrar ranitidina para mantener el pH gástrico elevado, reponer pérdidas añadidas de líquidos y electrolitos, tratar la hipertensión y la secreción inadecuada de ADH cuando aparezcan, y administrar analgésicos y antiinflamatorios en caso de cefalea y abdominalgia.

Se aconseja inducir el sueño con ambiente tranquilo, manipulando lo menos posible al niño y administrando loracepam (0,05-0,2 mg/kg/dosis, oral o intravenosa). Puede repetirse cada 6 horas si al despertar reaparecen las náuseas. Si no es posible interrumpir el episodio ya establecido, se debe insistir en la sedación con loracepam o, si es preciso, clorpromacina (0,5-1 mg/kg) más difenhidramina (25-50 mg).

1.5. Recomendaciones al alta

Profilaxis

Está indicada en pacientes con crisis frecuentes. Se han publicado varios trabajos en este sentido con diferentes fármacos, procinéticos y antimigrañosos. Todos son series pequeñas, retrospectivas, sin aleatorización de los pacientes ni doble ciego. En general, todos coinciden en que la respuesta es mejor en pacientes más leves y sobre todo si asocian migraña personal o familiar.

Favorecer la recuperación de los ataques

No solo el estado nutritivo e hidroelectrolítico, sino también la recuperación familiar, abrumada por la carga psicológica que suponen los múltiples episodios e ingresos del niño con la alteración de vida social del niño y de la familia.

Se debe prestar apoyo psicológico y ofrecer la mayor disponibilidad posible del médico, o equipo médico responsable del cuidado del niño.

BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: A population based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 454-8.
- Cyclic Vomiting Syndrome Association. Cyclic vomiting syndrome. Disponible en: www.cvsaonline.org/. [Último acceso: octubre de 2015].
- Fleisher DR. Management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21 (Suppl 1): 52-6.
- Forbes D, Whithers G. Prophylactic therapy in cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 21 (Suppl 1): 57-9.
- Korson M. Metabolic etiologies of cyclic or recurrent vomiting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21 (Suppl 1): S15-9.
- Ravvelli AM. Cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 14-5.
- UpToDate. Cyclic vomiting syndrome. Disponible en: www.uptodate.com/. [Último acceso: octubre de 2015].

30. Hipoglucemia recurrente

D. González-Lamuño Leguina

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La hipoglucemia es una característica común a muchas condiciones diferentes, incluyendo enfermedades metabólicas hereditarias bien definidas y trastornos endocrinos. Por razones no conocidas completamente, la hipoglucemia es una situación relativamente habitual en lactantes o niños pequeños sanos que manifiestan un patrón de respuesta bioquímica denominada "hipoglucemia cetósica" (a veces también llamada "hipoglucemia de ayuno"). Las características del metabolismo intermediario del niño, y las necesidades de glucosa, relativamente más elevadas en los niños más pequeños, hacen de la hipoglucemia el trastorno metabólico más frecuente durante la infancia. El uso de un sencillo algoritmo diagnóstico permite, en la mayoría de los casos, identificar su mecanismo de producción. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado en cada caso deben evitar daños en los niños que sufren una hipoglucemia.

No existe ninguna urgencia metabólica de la infancia que exija, como lo hace la hipoglucemia, realizar simul-

táneamente el diagnóstico bioquímico urgente, el tratamiento inmediato y la adopción de las medidas necesarias para su diagnóstico etiológico. La correcta gestión de los episodios de hipoglucemia requiere, además del tratamiento urgente, una adecuada identificación de la causa, o al menos una definición del episodio lo más precisa posible. Es necesaria, por tanto, una adecuada sistemática en el manejo de estas situaciones para alcanzar simultáneamente y de un modo razonado todos estos objetivos.

Definición de hipoglucemia

A partir de las 3 o 4 primeras horas de vida, y con independencia del peso o de la edad gestacional, debe considerarse hipoglucemia todo valor sanguíneo de glucosa inferior a 2,2-2,5 mmol/L (40-45 mg/dl) ($\text{glucosa en mg/dl} \times 0,055 = \text{mmol/L}$). Las tiras reactivas para glucemia son un buen instrumento en manos de un observador habituado, y resultan muy útiles para la identificación de la hiperglucemia, pero para valores inferiores a 3 mmol/L (60 mg/dl) tienden a ofrecer valores inferiores a lo normal; por ello, toda hipoglucemia detectada en sangre capilar debe ser comprobada inmediatamente

en el laboratorio en muestra de sangre venosa.

Tipos de hipoglucemia

- **Normocetósicas.** Aquellas en las que el organismo es capaz de metabolizar los ácidos grasos para sintetizar cuerpos cetónicos y utilizarlos, pero es incapaz de sintetizar glucosa (p. ej., defectos de la glucogenólisis y/o de la gluconeogénesis).
- **Hipocetósicas.** Aquellas debidas al defecto en la síntesis de acetil-CoA (p. ej., defectos del transporte y/o de la β -oxidación de los ácidos grasos y alteraciones del complejo 2 de cadena respiratoria) o al defecto en la síntesis de cuerpos cetónicos a partir del acetil-CoA (p. ej., 3-OH-3-metilglutárico aciduria).
- **Hiperacetósicas.** Aquellas debidas a un defecto en la cetólisis (p. ej., deficiencia de la succinil-CoA acetiltransferasa, deficiencia de la β -ceto-tiolasa y algunas deficiencias de los complejos 3 y 4 de cadena respiratoria).

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una hipoglucemia

Los signos y síntomas de hipoglucemia deben alertar acerca de su existencia. En el recién nacido son muy inespecíficos: letargia, apatía, flacidez, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad, convulsiones y coma. Después del período neonatal, el déficit de glucosa cerebral se manifiesta como cefalea, trastornos de la visión, disartria, ataxia, irritabilidad, somnolencia, estupor, convulsiones y coma. La glucopenia muscular en forma de hipotonía, debilidad, calambres, bradicardia y trastornos del ritmo. La secreción de factores contrarreguladores da

lugar a sudoración, palidez, taquicardia, ansiedad, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

1.3. Valoración inicial en Urgencias

La aproximación diagnóstica siempre se realiza más fácilmente si se toman las muestras adecuadas en el momento de la hipoglucemia. Dado que algunas determinaciones se realizan en laboratorios de referencia, es necesario conocer el tipo de muestra y su manejo ya que algunos parámetros deben ser analizados en el contexto de la hipoglucemia.

Si los episodios son recurrentes, conviene asegurarse de que se ha completado el estudio de las hipoglucemias del paciente por si estuviera pendiente alguna determinación que hubiera que realizar en una crisis.

Idealmente, deberían hacerse las siguientes investigaciones en el momento de la hipoglucemia:

- Anamnesis.
- Historia clínica.
 - Relación ingesta/ayuno. Qué tipo de alimento ha ingerido el niño. Última ingesta.
 - Posibles tóxicos-fármacos (intoxicación). Alcohol.
 - Enfermedades intercurrentes [fiebre, gastroenteritis aguda (GEA)].
 - Antecedentes familiares y personales (episodios previos, endocrinopatías,...).
 - Datos recogidos previamente a la llegada a Urgencias.
- Exploración física.
 - Estado general/reactividad.
 - Fenotipo: genitales, hiperpigmentación, talla corta.
 - Temperatura, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria.

- Auscultación cardiopulmonar: soplos, ritmo.
- Abdomen: hepatomegalia (síndrome de Reye, glucogenosis, galactosemia,...).
- Edemas, estado de hidratación.
- Debilidad muscular.
- Recogida de muestras: se deben recoger las muestras adecuadas para el diagnóstico etiológico correcto durante la hipoglucemia sintomática.

En todos los casos:

- Glucemia y cetonemia capilar.
- Bioquímica urgente con glucosa, osmolaridad e iones.
- Equilibrio ácido-base capilar.
- Orina: cetonuria.

Además, en paciente de causa NO CONOCIDA:

- *Plasma:*
 - Lactato.
 - 3-hidroxibutirato (cetonemia capilar).
 - Insulina.
 - Cortisol.
 - Ácidos grasos libres (ácidos grasos no esterificados, NEFA).
- *Gota de sangre en papel:*
 - Perfil de acilcarnitinas.
- *Orina* (primera orina emitida tras el episodio).
 - Cetonas.
 - Ácidos orgánicos (procesar o congelar).

Pueden ser necesarios estudios adicionales solicitados por el especialista en enfermedades metabólicas o endocrinólogo:

- Sangre / plasma:
 - Piruvato, acetoacetato.
 - Aminoácidos (cuantitativo).
 - Amonio.
 - Péptido C.
 - Glucagón.

- Hormona de crecimiento, IGF1, IGF2, IGFBP1 e IGFBP3.
- Catecolaminas.

Notas importantes

- Las muestras de sangre más importantes son las de glucosa e insulina, seguidas de las de cortisol y lactato. Si hay dificultades para disponer de las pruebas, recoger la sangre en un tubo heparinizado (2 ml), separar rápidamente y almacenar el plasma ultracongelado.
- NO retrasar la corrección de la hipoglucemia si la sangre es difícil de obtener. Administrar de forma urgente suero glucosado al 10% en bolo a 2 ml/kg (200 mg/kg) seguido de una infusión continua de 4-6 mg/kg/min para mantener la normoglucemia (véase más adelante).
- Si la sangre no se obtuvo en el momento agudo, en cualquier momento puede realizarse un estudio de acilcarnitinas en muestras de sangre en papel. La Figura 1 muestra un algoritmo clínico para orientar en una hipoglucemia.

1.4. Medidas farmacológicas o de fluidos Agudo

- Si el paciente está consciente, utilizar la vía oral: zumo azucarado (20 g de azúcar en un vaso) o Glucosmón® R33 (0,6 ml/kg) o suero glucosado al 10% (2 ml/kg).
- Si el paciente está con mal estado general o inconsciente, administrar de forma intravenosa glucosa a 0,2-0,5 g/kg:
 - Suero glucosado al 10%, 2-4 ml/kg en bolo.
 - Glucosmón® R33: 1-1,5 ml/kg (diluirlo al medio en suero fisiológico) en bolo.
 - Glucosmón® R50: 0,5 a 1 ml/kg (diluirlo al medio en suero fisiológico) en bolo.

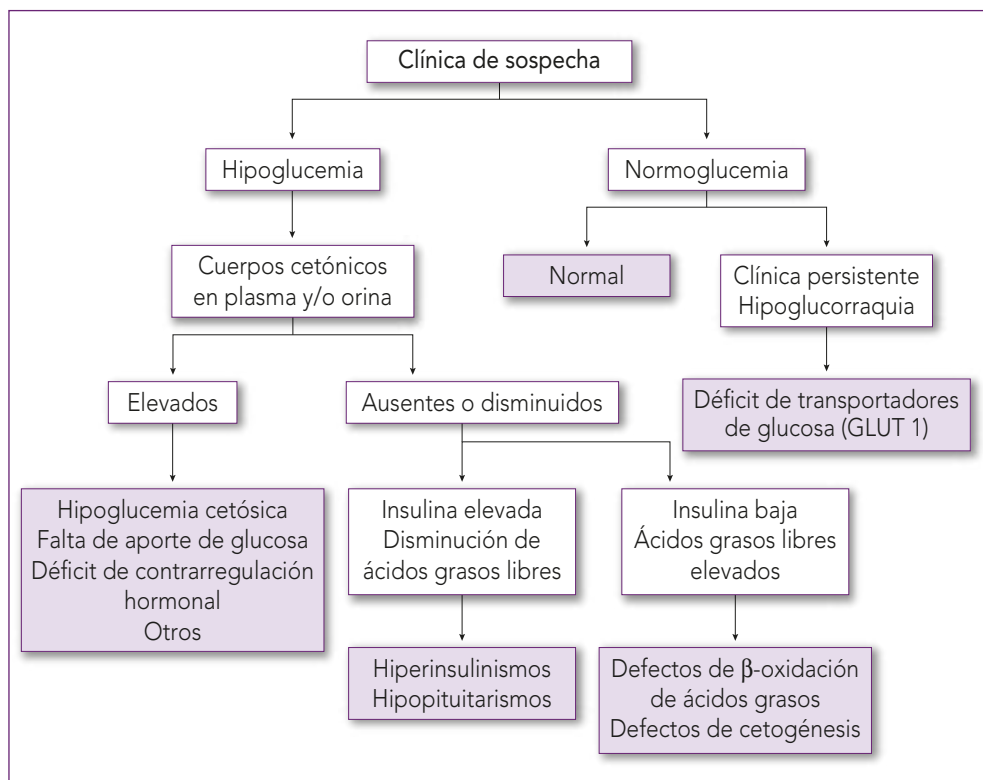


FIGURA 1. Algoritmo clínico para orientar una hipoglucemia.

TABLA 1. Necesidades de glucosa en función de la edad

Edad (años)	mg/kg/min	Suero glucosado al 10% cc/kg/h
< 1	7-9	4-5,5
2-6	6-7	3,5-4
7-14	5-6	3-3,5
15-18	4-5	2,5-3
> 18	2-4	1-2,5

Mantenimiento

Si precisara aporte de glucosa se paufará una perfusión con aportes de glucosa intravenosa según necesidades basales por edad (Tabla 1). De forma genérica, en todos los niños con hipoglucemia se mantendrá una infusión continua con aportes mínimos de glucosa de 4 a 6 mg/kg/min

para mantener la normoglucemia. A esta perfusión se añadirán los iones necesarios, siguiendo esta pauta de perfusión de mantenimiento:

1. Calcular necesidades de glucosa para todo el día según la edad (Tabla 1).
2. Calcular necesidades de líquidos para todo el día.

3. Perfusión de mantenimiento con suero glucosado 10%.
4. Añadir Glucosmón® hasta completar necesidades de glucosa para todo el día.
5. Aportes de Na (en función de las cifras de Na), de forma general: 10 ml de ClNa al 20% por cada 500 cc de perfusión (1 cc = 3,3 mEq de Na).
6. Aportes de K (en función de la cifra de K), de forma general: 2-4 mEq/kg/día, en forma de ClK al 7,5%.

BIBLIOGRAFÍA

- Baldellou Vázquez A, Ruiz-Echarri Zalaya MP, Campos Calleja, C. Hipoglucemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Enfermedades metabólicas hereditarias. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 251-62.
- Brown CK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency Inher Metab Dis. 2000; 23: 237-46.
- González-Lamuño D, Ruiz-Pons M. Hipoglucemias. En: Cruz M (ed.). Tratado de Pediatría. 11ª ed. Madrid: Ed. Asociación Española de Pediatría; 2014.
- Hale DE. Endocrine Emergencies. En: Fleisher GR, Ludwig S (eds.). Textbook of pediatric emergency medicine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000. p. 1099-100.
- Hoffman G, Nyhan W, Zschocke J, Kahler S, Mayatepeck. Urgencias metabólicas. En: Hoffman G, Nyhan W, Zschocke J, Kahler S, Mayatepeck (eds.). Enfermedades metabólicas hereditarias. México: Mc Graw Hill; 2004. p. 42-117.
- Pozo Román J. Hipoglucemia no neonatal. En: Casado J, Serrano A (eds.). Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon; 2000. p. 752-6.
- Saudubray JM, de Lonlay P, Touati G, Martin D, Nassogne MC, Castelnau P, et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: Pathophysiology and diagnosis. J Inher Metab Dis. 2000; 23: 197-214.
- Seniors B, Sadeghi-Najad A. Hypoglycemia: a pathophysiologic approach. Acta Paediatr Scand. 1989; supp 352: 1-27.
- Spercing MA. Hypoglycemia. In: Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 420-30.
- Zschocke J, Hoffmann G. Hypoglycaemia. En: Zschocke J, Hoffmann G (eds.). Vademecum Metabolicum. Manual of metabolic Paediatrics. Germany: Schattauer; 2004. p. 6-7.



MEDICINA DEL ADULTO

31.

Glucogenosis tipo I

L. Ceberio Hualde

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El glucógeno es un compuesto formado por cadenas de glucosa, siendo su forma de almacén y de reserva energética. Este compuesto abunda en hígado y en músculo pero también puede localizarse en sistema nervioso central, riñón o intestino. Las glucogenosis son un grupo de enfermedades metabólicas producidas por el incorrecto procesamiento del glucógeno. La disfunción puede producirse en su degradación, en su síntesis o en la regulación de ambos procesos. Las glucogenosis se clasifican según el enzima o transportador que sea deficitario o disfuncional, siendo numeradas del I al XIII (Fig. 1). También las clasificamos según el órgano afectado existiendo 2 grandes grupos, las hepáticas y las musculares. Las glucogenosis tipo I, III y VI son las formas hepáticas más frecuentes y las tipo V y VII las musculares más frecuentes.

La glucogenosis tipo I se trata de la glucogenosis más frecuente y más grave, afectando a 1:100.000 nacidos vivos. Es una enfermedad autosómica recesiva producida por el fallo en la degradación del glucógeno en su paso de glucosa-6-fosfato a

glucosa (Fig. 2), y se subdivide en tipo Ia y Ib dependiendo del enzima disfuncional. El déficit del enzima responsable, la glucosa-6-fosfatasa, es responsable del subtipo Ia, y la alteración del transportador, la glucosa-6-fosfato translocasa, en el subtipo Ib.

1.2. Signos y síntomas que deben hacer pensar en una glucogenosis de tipo I

La hipoglucemia grave sin cetosis, con acidosis láctica y con hepatomegalia, nos hará pensar en esta entidad.

Como consecuencia al ayuno prolongado o al aumento de requerimientos energéticos, se intenta obtener glucosa a través de depósitos (glucógeno) y otros compuestos no glucídicos (gluconeogénesis). En los pacientes con glucogenosis tipo I ambas rutas (glucosa-6-fosfatasa y glucosa-6-fosfato translocasa) se encuentran bloqueadas provocando:

- **Disminución de los niveles de glucosa en sangre tras período de ayuno.**
La incapacidad de obtener glucosa a través de glucógeno o de la producción a través de compuestos no glucídicos por alteración también de la gluconeogénesis hace que exista hipoglucemia en período de ayuno de 3-4 horas. Clínicamente:

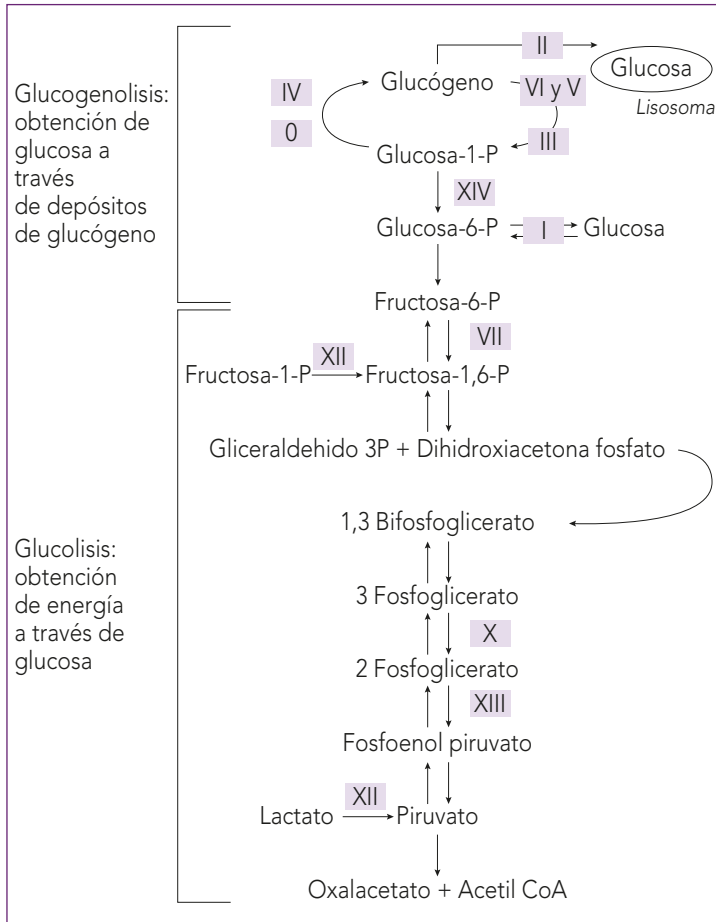


FIGURA 1. Pasos del metabolismo del glucógeno. En morado los distintos pasos afectados en las glucogenosis.

- *Hipoglucemia* que se puede presentar como una *alteración del nivel de conciencia pudiendo llegar al coma o las convulsiones*.
- *Acidosis láctica* por el aumento de la glucosa-6-fosfato que pasa a ácido láctico y que provoca una *respiración acelerada* en el paciente.
- **Aumento de la actividad de otras vías.** La disminución de los niveles de glucosa provoca la bajada de niveles de insulina que se refleja en estos pacientes en aumento en la síntesis de grasas. A su vez, el aumento de lactato activa la producción de ácido úrico. Clínicamente:
 - *Hipertrigliceridemia* que aumenta el riesgo de pancreatitis.
 - *Hiperuricemia* que aumenta el riesgo de gota.
- **Aumento de los niveles de glucógeno en los órganos (presentación más tardía).** La alteración del paso de glucógeno a glucosa provoca el acúmulo de glucógeno principalmente en hígado y riñón. Dicho acúmulo se refleja clínicamente como:
 - *Hepatomegalia, adenoma hepático, sangrado intrahepático*. Los síntomas de los mismos pueden ser la plenitud abdominal, dolor o anemia.

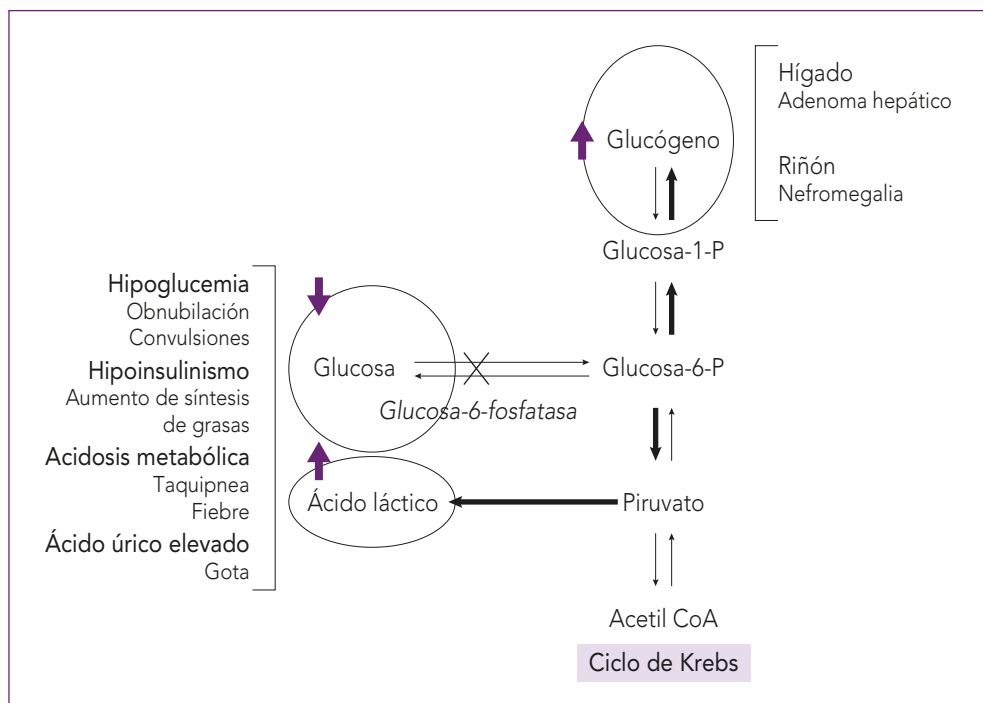


FIGURA 2. Esquema de la fisiopatología de la glucogenosis tipo I.

- *Nefromegalia* que puede producir insuficiencia renal, hipertensión arterial y proteinuria.
- **Alteraciones hematológicas (subtipo Ib).** El subtipo Ib presenta afectación a nivel de los distintos componentes de la sangre por expresarse el gen de la glucosa-6-fosfato translocasa en tejido hematopoyético. Así los pacientes con esta variante presentan:
 - *Anemia*: cansancio, palidez o fatiga.
 - *Trombopenia*: sangrados con facilidad.
 - *Neutropenia*: infecciones de repetición.

Signos de alarma

- Se consideran signos de alarma en glucogenosis tipo I:
- Obnubilación, deterioro del nivel de conciencia o epilepsia, respiración

acelerada en paciente con fiebre, estrés o ayuno.

- Sangrado o infecciones de repetición.
- Anuria, edemas o hipertensión arterial.
- Dolor abdominal brusco.

1.3. Medidas domiciliarias

En pacientes con los síntomas previamente citados debe asegurarse un correcto aporte de glucosa mediante la toma de compuestos de urgencia oral que de ser posible deberá realizarse ya en el domicilio. Se requerirá de bebidas de urgencia ricas en polímeros de glucosa cada 2 horas, por ejemplo, Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica). Una dosis de urgencia corresponde a 50 g (2 cucharadas del producto) disueltas en 200 ml de agua. Se administrarán

200 ml cada 2 horas a una concentración de 25 g/100 ml, con un volumen total diario recomendado de 2.000 ml/día. De forma alternativa se podrán tomar bebidas gaseosas: Coca Cola®, Fanta®, Powerade® o Sprite® (ninguna de ellas en su presentación "Light" o "Zero") el contenido en azúcar es de 10 g por cada 100 ml de bebida, por lo que la ingesta necesaria para alcanzar los requerimientos de glucosa pasa a ser de 500 ml cada 2 horas.

La pauta a tomar dependerá de la situación del paciente:

- Paciente con malestar general sin alteración del nivel de conciencia (FASE 1).

Toma de 200 ml de bebida compuesta por polímeros de glucosa.

- Si mejoría en una hora, volver a dieta habitual.
- Si empeoramiento o mantiene mal estado, pasar a fases 2 y 3.

- Paciente con deterioro leve del nivel de conciencia con buena tolerancia a la ingesta (FASE 2).

Iniciar con protocolo de urgencia completo con compuesto de polímeros cada 2 horas. Seguir tomando las medicinas.

- Si mejoría, pasar a fase 1.
- Si empeoramiento, pasar a fase 3.

- Paciente con importante deterioro del nivel de conciencia incapaz de ingesta o vomitando lo que toma (FASE 3).

Derivar al hospital e iniciar aporte endovenoso.

Además de aquellos pacientes descritos como fase 3, si dolor abdominal muy brusco, aumento de edemas, alteración en la coloración de la piel o hipertensión mantenida acudirá a su Centro Hospitalario.

1.4. Valoración inicial y tratamiento en Urgencias

Actitud a seguir

Ante un paciente con glucogenosis tipo I con malestar debemos evaluar el nivel de conciencia:

1. De tratarse de un paciente con buen nivel de conciencia, se seguirá administrando el compuesto vía oral.
2. De tratarse de un paciente que llega en estado de inconciencia o con incapacidad de toma de alimentos, se deberá iniciar una pauta endovenosa que consistirá en:

- Corregir la hipoglucemia:

- Inicialmente, con 50 ml de solución de dextrosa al 50% durante 30 minutos. El glucagón no funciona en el caso de las glucogenosis tipo I a diferencia de la diabetes.

- Posteriormente pasar infusión de dextrosa al 10% a velocidad de 2 ml/kg/h.

- Correcta hidratación con suero fisiológico al 0,9% NaCl.

- Vigilar glucemia, electrolitos.

- Valorar tratamiento con antibióticos, antieméticos, analgésicos o hemoderivados (véase a continuación).

Además del nivel de conciencia, se realizará una exploración del paciente como se indica en la Tabla 1.

Analítica de Urgencias

En todo paciente que llegue a urgencias deben realizarse las siguientes pruebas.

Analítica general con:

- Hemograma.
- Bioquímica con iones, urea, función renal, ácido úrico, perfil hepático, amilasa, lipasa.
- Gasometría venosa.

TABLA 1. Valoración inicial en Urgencias: exploración del paciente con glucogenosis tipo I

Exploración	Signos de alarma	Hallazgo sugestivo
Estado general	Obnubilación, coma	Hipoglucemia
Escala de coma de Glasgow	Ictericia	Colecistitis o fallo hepático
Coloración de mucosas	Edemas	Síndrome nefrótico
	Palidez	Anemia, sangrado
	Deshidratación	
Auscultación pulmonar con medición de frecuencia respiratoria	Taquipnea	Acidosis metabólica
	Crepitantes o roncus	Insuficiencia cardiaca /descompensación hepática
Auscultación cardiaca	Taquicardia	Infección/sepsis
Auscultación abdominal	Dolor a la palpación de epigastrio	Pancreatitis
	Distensión abdominal/ Oleada	Descompensación hepática
Extremidades	Edemas	Síndrome nefrótico
		Fallo renal

- Lactato.
 - Sedimento urinario.
- Según los hallazgos se realizarán también las siguientes *pruebas complementarias*:

- TAC: si sospecha de pancreatitis (valorar función renal previa e hidratación).
- Ecografía abdominal: en caso de sospecha de fallo renal o hepático.
- Amonio: si sospecha de fracaso hepático.
- Reactantes de fase aguda si se sospecha de infección.

En el *transcurso del ingreso* hay que controlar:

1. Glucemia.
2. Bioquímica con urea y electrolitos.
3. Lactato.
4. Gasometría venosa.
5. Escala de coma de Glasgow.
6. Niveles de potasio: es frecuente que aparezca una disminución de los niveles.
7. pH: si persiste alteración del pH (< 7,1; o disminución progresiva del mismo) a pesar del tratamiento con suero y glucosa, será necesario dar bicarbonato.

8. Mantener suero glucosado hasta que inicie tolerancia oral y se normalice analítica.

1.5. Situaciones especiales

Cirugía urgente

Deberán medirse siempre los tiempos de coagulación y, además deberá realizarse una preparación nutricional previa con administración de glucosa endovenosa lo antes posible.

Fracaso renal agudo

Es frecuente que en estos pacientes, a pesar de una dieta correcta y del uso preventivo de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina, se desarrolle progresivamente insuficiencia renal que requiera de tratamiento sustitutivo con diálisis o incluso trasplante.

Fracaso hepático agudo

En algunos casos los pacientes con glucogenosis tipo I no responden al tratamiento dietético o la presencia de adenomas hepáticos o la malignización de

los mismos provoca que sea necesaria la realización de un trasplante hepático. En ocasiones es necesaria la realización de una intervención combinada de trasplante renal y hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Belingheri M, Ghio L, Sala A, Menni F, Trespidi L, Ferraresso M, et al. Combined liver-kidney transplantation in glycogen storage disease Ia: a case beyond the guidelines. *Liver Transpl.* 2007; 13(5): 762-4.
- Derks TG, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(3): 537-43.
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline A, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6(1): 27.
- Kishnani PS, Austin SL, Abdenur, JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014; 16(11): e1.
- Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* 1999; 158 Suppl: S43-8.
- Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010; 24(5): 607-18.
- Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(18): 2541-53.
- Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014.

32. Glucogenosis tipo III

L. Ceberio Hualde

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El glucógeno es un compuesto formado por cadenas de glucosa, siendo su forma de almacén y de reserva energética. Este compuesto abunda en hígado y en músculo pero también puede localizarse en sistema nervioso central, riñón o intestino. Las glucogenosis son un grupo de enfermedades metabólicas producidas por el incorrecto procesamiento del glucógeno. La disfunción puede producirse en su degradación, en su síntesis o en la regulación de ambos procesos. Las glucogenosis se clasifican según el enzima o transportador que sea deficitario o disfuncional, siendo numeradas del I al XIII (Fig. 1). También las clasificamos según el órgano afectado, existiendo 2 grandes grupos, las hepáticas y las musculares. Las glucogenosis tipo I, III y VI son las formas hepáticas más frecuentes y las tipo V y VII las musculares más frecuentes.

La glucogenosis tipo III se trata de una alteración del metabolismo del glucógeno por un déficit en el enzima amilo 1-6-glucosidasa o enzima desramificante del glucógeno encargada del paso de glucógeno a glucosa-1-fosfato (Fig. 2).

Constituye el 24% de todas la glucogenosis. Del mismo modo que ocurre en la glucogenosis tipo I, los pacientes presentan hipoglucemia, en este caso con cetosis, hiperlipemia y hepatomegalia aunque son de presentación más tardía y menos severa por mantenerse la gluconeogénesis o vía de producción de glucosa desde productos no glucocídicos (aminoácidos, glicerol o lactato). Por esta razón, a diferencia de la glucogenosis tipo I, muchos de los pacientes con glucogenosis tipo III no presentan acidosis láctica y toleran mejor el ayuno en la edad adulta. Otra característica diferenciadora se debe a la localización del enzima, tanto en músculo como en hígado, por lo que existe, en algunos subtipos, afectación muscular con elevación de enzimas musculares (creatina quinasa (CK) y transaminasas).

Existen 4 formas de glucogenosis tipo III, los subtipos IIIa y IIIb son los más frecuentes. La glucogenosis tipo IIIa representa el 80%, con afectación del hígado y músculo esquelético y el cardiaco. La glucogenosis tipo IIIb supone el 15% de los casos y tiene afectación exclusiva hepática. Los subtipos IIIc y IIId son extremadamente raros y se producen por alteración de una de las funciones específicas del enzima (glucosidasa o transferasa).

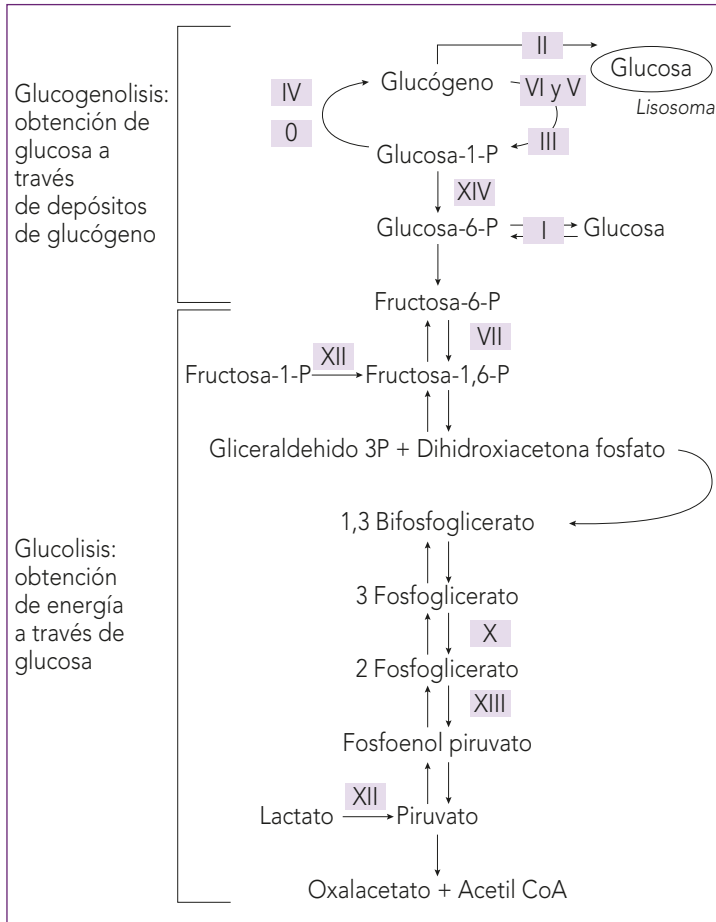


FIGURA 1. Pasos del metabolismo del glucógeno. En granate los distintos pasos afectados en las glucogenosis.

1.2. Signos y síntomas que deben hacer pensar en una glucogenosis de tipo III

Como consecuencia del ayuno prolongado o del aumento de requerimientos energéticos, se intentará obtener glucosa a través de los depósitos de glucógeno. Dicho proceso es disfuncionante en la glucogenosis tipo III, por lo que el cuerpo activará de forma exagerada la obtención de glucosa a partir de productos no glucídicos por medio de la gluconeogénesis. Como consecuencia:

- Disminución de los niveles de glucosa en sangre tras período de ayuno.

La incapacidad de obtener glucosa a través de glucógeno pero persistencia de la producción de glucosa a través de la gluconeogénesis hace que se produzca una hipoglucemia en un período más prolongado que el caso de la glucogenosis tipo I.

– *Hipoglucemia* que se puede presentar como *alteración del nivel de conciencia* o *epilepsia*.

- **Alteración de actividad de otras vías.** La hipoglucemia provoca que haya menos insulina y con ello el aumento de síntesis de ácidos grasos. Además, el cuerpo activa la gluconeogénesis

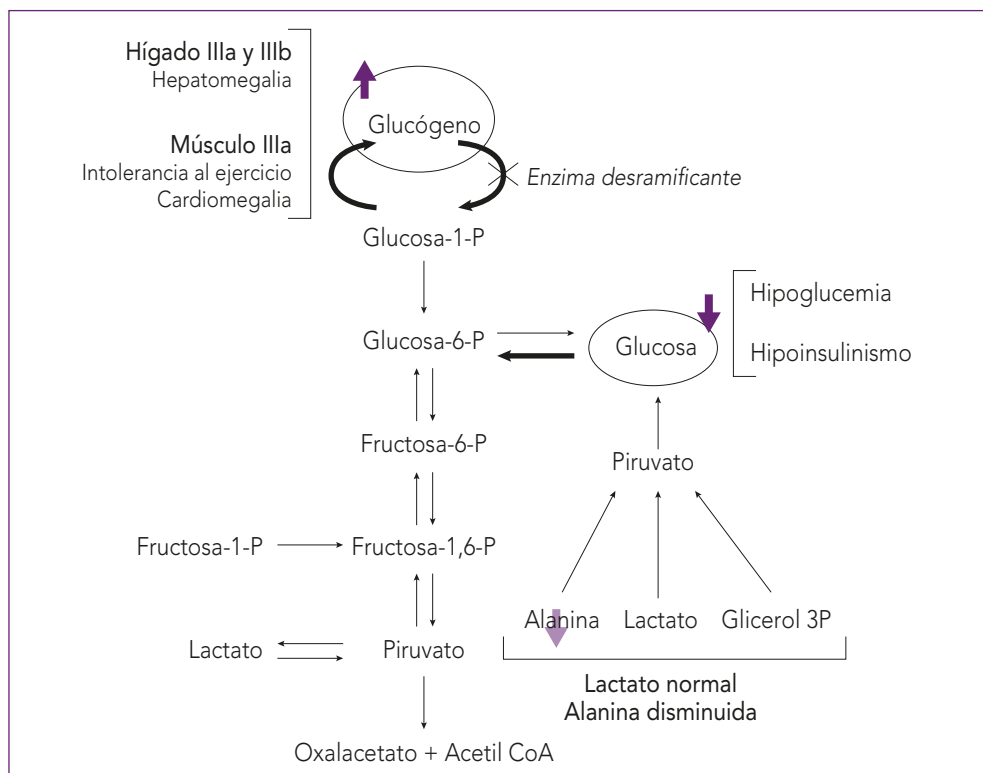


FIGURA 2. Fisiopatología de la glucogenosis tipo III.

para la obtención de glucosa a través de otros compuestos como los aminoácidos provocando una disminución de los mismos, con predominio de la alanina, provocando:

- Hipertrigliceridemia.
- Hipotalinemia.
- Aumento de los niveles de glucógeno en los órganos (presentación más tardía).

La disminución del paso desde glucógeno a glucosa hace que este último se acumule provocando:

- *Hepatomegalia*, adenoma hepático, sangrado intrahepático puede presentarse en forma de plenitud abdominal, dolor o anemia.
- Músculo (subtipo IIIa): a nivel del músculo estriado provoca fatigabi-

lidad y a nivel de músculo cardiaco cardiopatía.

Signos de alarma

Se consideran signos de alarma en glucogenosis tipo III:

- Obnubilación, deterioro de nivel de conciencia o epilepsia, respiración acelerada en paciente con fiebre, estrés o ayuno.
- Cansancio extremo o dolor muscular.
- Edemas o fatiga intensa.

1.3. Medidas domiciliarias

Ante paciente con dichos signos de alarma debe asegurar un correcto aporte de glucosa con compuestos de urgencia oral que de ser posible, deberá realizarse ya en el domicilio. Se requerirá de be-

bidas de urgencia ricas en polímeros de glucosa cada 2 horas, por ejemplo Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrinomaltosa NM® (Nutrición Médica). Una dosis de urgencia corresponde a 50 g (2 cucharadas del producto) disueltas en 200 ml de agua. Se administrarán 200 ml cada 2 horas a una concentración de 25 g/100 ml, con un volumen total diario recomendado de 2.000 ml/día. De forma alternativa, se podrán tomar bebidas gaseosas: Coca Cola®, Fanta®, Powerade® o Sprite® (ninguna de ellas en su presentación "Light" o "Zero") el contenido en azúcar es de 10 g por cada 100 ml de bebida, por lo que la ingesta necesaria para alcanzar los requerimientos de glucosa pasa a ser de 500 ml cada 2 horas.

La pauta a tomar dependerá de la situación del paciente.

- **Paciente con malestar general sin alteración del nivel de conciencia (FASE 1).** Toma de 200 ml de bebida compuesta por polímeros de glucosa.
 - Si mejoría en una hora, volver a dieta habitual.
 - Si empeoramiento o mantiene mal estado, pasar a fases 2 y 3.
- **Paciente con deterioro leve de nivel de conciencia con buena tolerancia a la ingesta (FASE 2).** Iniciar el protocolo de urgencia completo con compuestos cada 2 horas. Mantener medicación.
 - Si no existe mejoría, pasar a fase 3.
- **Paciente con importante deterioro del nivel de conciencia incapaz de ingesta o vomitando lo que toma (FASE 3).** Derivar al hospital e iniciar aporte endovenoso.

Además de aquellos pacientes descritos como fase 3, si aumento de edemas, dolor torácico o muscular o tonalidad

oscura de la orina acudirá a su Centro Hospitalario.

1.4. Valoración inicial y tratamiento en Urgencias

Actitud a seguir

Ante un paciente con glucogenosis tipo III con malestar debemos evaluar el nivel de conciencia:

1. De tratarse de un paciente con buen nivel de conciencia, se seguirá administrando el compuesto vía oral.
 2. De tratarse de un paciente que llega en estado de inconciencia o con incapacidad de toma de alimentos, se deberá iniciar una pauta endovenosa que consistirá en:
 - Corregir la **hipoglucemia**:
 - Inicialmente con 50 ml de solución de dextrosa al 50% durante 30 minutos. El glucagón funciona en el caso de las glucogenosis tipo III solo en el momento en el que existe ingesta.
 - Posteriormente pasar infusión de dextrosa al 10% a velocidad de 2 ml/kg/h.
 - Correcta **hidratación** con suero fisiológico al 0,9% NaCl.
 - Vigilar glucemia, electrolitos.
 - Valorar tratamiento con antibióticos, antieméticos, analgésicos o hemoderivados (véase a continuación).
- Además del nivel de conciencia, se realizará una **exploración del paciente** como se indica en la Tabla 1.

Analítica de Urgencias

En todo paciente que llegue a Urgencias deben realizarse las siguientes pruebas.

Analítica general con:

- Hemograma.

TABLA 1. Valoración inicial en Urgencias: exploración del paciente con glucogenosis tipo III

Exploración	Signos de alarma	Hallazgo sugestivo
Estado general Escala de coma de Glasgow Coloración de mucosas	Obnubilación, coma Ictericia Edemas Deshidratación	Hipoglucemia Fallo hepático Insuficiencia cardiaca Anemia, sangrado
Auscultación pulmonar con medición de frecuencia respiratoria	Taquipnea Crepitantes o roncus	Acidosis metabólica Insuficiencia cardiaca/ descompensación hepática
Auscultación cardiaca	Taquicardia	Infección/sepsis Insuficiencia cardiaca
Auscultación abdominal	Distensión abdominal/oleada	Descompensación hepática o cardiaca
Extremidades	Edemas	Insuficiencia cardiaca

- Bioquímica con iones, urea, función renal, perfil hepático, CK.
- Gasometría venosa.
- Sedimento urinario y ver aspecto macroscópico del mismo.

Según los hallazgos se realizarán también las siguientes *pruebas complementarias*:

- Ecocardiograma: si sospecha de insuficiencia cardiaca.
- Ecografía abdominal: en caso de sospecha de fallo hepático.
- Amonio: si sospecha de fracaso hepático.
- Reactantes de fase aguda si se sospecha de infección.

En el *transcurso del ingreso* hay que controlar:

1. Glucemia.
2. Bioquímica con CK y electrolitos.
3. Gasometría venosa.
4. Escala de coma de Glasgow.
5. Niveles de potasio: es frecuente que aparezca una disminución de los niveles.
6. pH: si persiste alteración del pH (< 7,1 o disminución progresiva del mismo)

a pesar del tratamiento con sueros y glucosa, será necesario dar bicarbonato.

7. Mantener suero glucosado hasta que inicie tolerancia oral y se normalice la analítica.

1.5. Situaciones especiales

Cirugía urgente

Deberán medirse siempre los tiempos de coagulación y además deberá realizarse una preparación nutricional previa con administración de glucosa endovenosa lo antes posible.

Eventos vasculares

La presencia de la hiperlipemia asociada a la cardiopatía estructural en estos pacientes hace que se deba tener en cuenta el riesgo de isquemia cardiaca y de otros eventos vasculares en estos pacientes, incluso en edades tempranas.

Fracaso hepático agudo

En algunos casos los pacientes con glucogenosis tipo III no responden al

tratamiento dietético o la presencia de adenomas hepáticos o la malignización de los mismos provoca que sea necesaria la realización de un trasplante hepático. En ocasiones es necesaria la realización de una intervención combinada de trasplante renal y hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Austin SL, Proia AD, Spencer-Manzon MJ, Butany J, Wechsler SB, Kishnani PS. Cardiac pathology in glycogen storage disease type III. *JIMD Reports*. 2012; 6: 65-72.
- Bernier AV, Sentner CP, Correia CE, Theriaque DW, Shuster JJ, Smit GP, et al. Hyperlipidemia in glycogen storage disease type III: effect of age and metabolic control. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31(6): 729-32.
- Derks TG, van Rijn, M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(3): 537-43.
- Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010; 12(7): 446-63.
- Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr*. 1999; 158 (Suppl 2): S43-8.
- Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010; 24(5): 607-18.
- Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(18): 2541-53.
- Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014.

33.

Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos

M.A. López Rodríguez

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos son un grupo de enfermedades genéticas, de herencia autosómica recesiva, con espectro clínico y pronóstico variables. La primera publicación sobre este tipo de entidades clínicas es del año 1972.

Su característica común es la hipoglucemia hipocetósica en ayunas, que servirá para establecer el diagnóstico de sospecha.

Su incidencia real probablemente está subestimada, ya que hay muchos casos que no llegan a diagnosticarse, porque pasan desapercibidos. La incidencia documentada se sitúa en 1 por cada 10.000 a 20.000 recién nacidos vivos.

El espectro clínico es muy variable dependiendo del déficit enzimático y de la edad del paciente, desde casos prácticamente asintomáticos o con síntomas leves (solo en situaciones de estrés metabólico o de ayuno prolongado), hasta afectaciones más severas.

La oxidación de ácidos grasos (OAG) se lleva a cabo en la mitocondria (y, en ocasiones, en los peroxisomas). El siste-

ma de la carnitina es fundamental para la entrada de los ácidos grasos desde el citoplasma a la mitocondria, donde posteriormente iniciarán la espiral de la beta-oxidación, cuyo producto final es el acetil-CoA. Este compuesto puede ser utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos (cetogénesis) o puede ir al Ciclo de Krebs para formar CO_2 y H_2O .

La OAG representa una importante fuente de energía, sobre todo en situaciones de ayuno y estrés metabólico (ejercicio prolongado, infecciones, fiebre,...). Una vez que se ha consumido todo el glucógeno almacenado, son movilizados los ácidos grasos desde el tejido adiposo, para emplearlos como fuente energética. Además, en períodos de ayuno prolongado, otros órganos vitales como el cerebro utilizan los ácidos grasos como fuente de energía.

En estos trastornos, el déficit de acetil-CoA impide la activación de la gluconeogénesis, de la ureagénesis y de la formación de cuerpos cetónicos. Por tanto, habrá un importante déficit energético, que puede provocar hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica e hiperamonemia, lo que constituye el "patrón bioquímico" de estas enfermedades.

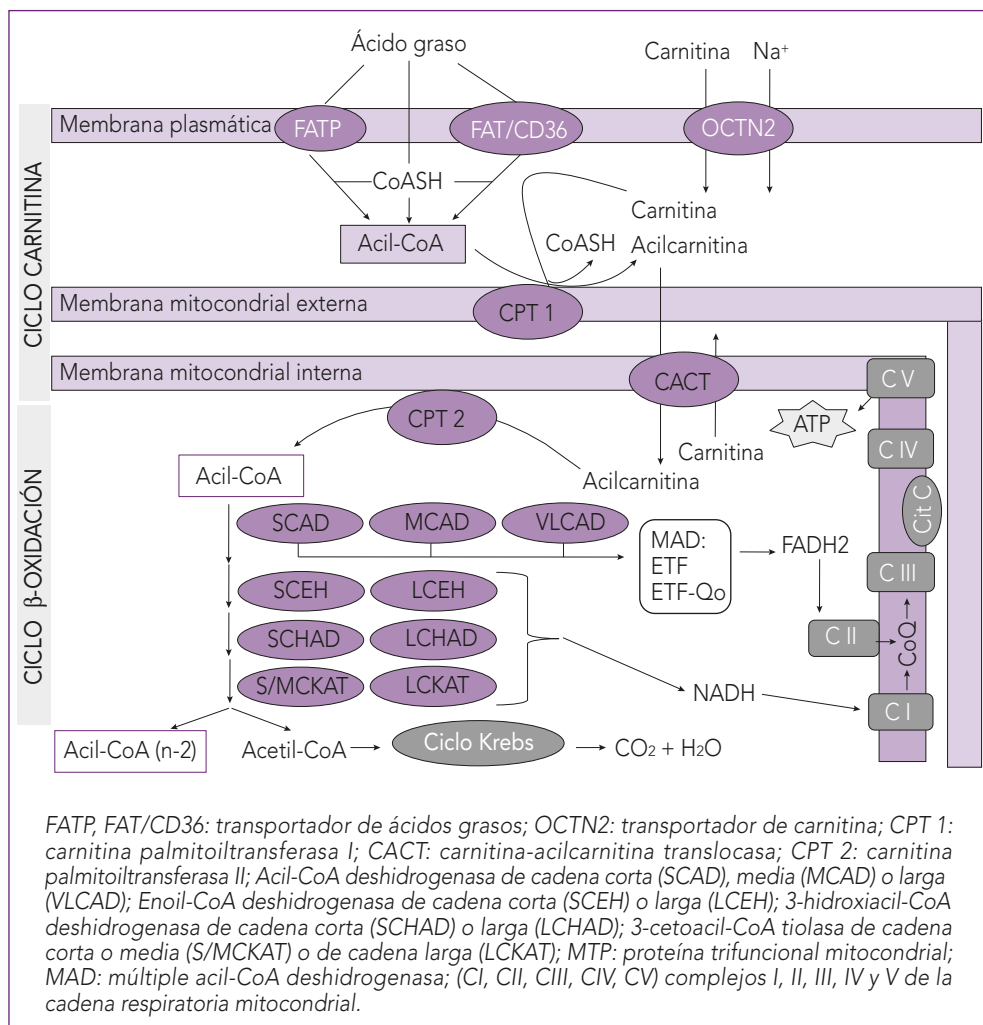


FIGURA 1. Ciclo de la carnitina y de la β-oxidación.

Los defectos más frecuentes de la β-oxidación de los ácidos grasos son (Fig. 1):

- Déficit de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).
- Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
- Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).
- Déficit de carnitín palmitoiltransferasa II (CPT II) tipo adulto, que es la causa principal de mioglobinuria familiar.

En todos ellos podemos asumir un manejo similar en una situación urgente de descompensación metabólica.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

En los trastornos de la OAG, es fundamental conocer los signos o síntomas que pueden aparecer en las descompensaciones. Es decir, cualquier situación que pueda favorecer o provocar una

hipoglucemia, es una situación de alerta. Así, las manifestaciones clínicas que deben mantener en alerta a pacientes y familiares son, entre otros: fiebre, hiporexia, vómitos o diarrea, o la imposibilidad por cualquier circunstancia de tomar su dieta habitual (viajes, jornadas extra de trabajo).

Además, cualquier otra situación que haga que aumente el estrés físico (como ejercicio intenso, ayuno prolongado, etc.) o emocional, también puede ser un desencadenante de descompensación, si bien, en ocasiones, no es fácil identificar un factor desencadenante o de riesgo. Por tanto, hay que conocer los signos físicos más característicos de la hipoglucemia, como son: palidez, sudoración fría e hipotonía muscular.

1.3. Medidas domiciliarias

Según las guías actuales:

- Prevenir y evitar periodos prolongados de ayuno. Para ello, el paciente y/o familiares deben llevar consigo caramelos con azúcar o bebidas azucaradas.
- Si aparecen síntomas o signos descritos en el apartado anterior, tomar 200 ml de bebida azucarada. Por ejemplo: zumo de frutas con azúcar, 1 vaso de agua con una cucharada de azúcar. O bien, caramelos azucarados. Si con esto mejora el estado general, continuar con dieta normal.
- Si no hay mejoría, tomar bebidas azucaradas en pauta de 200 ml cada 2 horas; y suspender la dieta normal; es decir, durante este tiempo, tomar solo las bebidas azucaradas.

Lo ideal es que estas bebidas azucaradas contengan una proporción de 25 g de azúcar por 100 ml de volumen. Es importante recordar que no son apropiados

los refrescos dietéticos, ni los zumos sin azúcares añadidos.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Se debe contactar con el centro hospitalario de referencia en los siguientes supuestos:

- A pesar de las medidas instauradas, no hay mejoría en el plazo de 8-12 horas.
- Es imposible el tratamiento domiciliario porque no hay tolerancia por vía oral. Por ejemplo, vómitos incoercibles.
- Hay disminución clara del nivel de conciencia.

Lo más habitual en estos casos es que se ingrese en observación al paciente y se la administre el tratamiento por vía intravenosa.

1.5. Valoración inicial en Urgencias *Consideraciones generales*

- Los signos iniciales de descompensación pueden ser sutiles e inespecíficos, como somnolencia, mialgias y malestar general.
- Por ello, es fundamental una anamnesis detallada y un examen físico cuidadoso, incluyendo la escala de coma de Glasgow, para conocer cuál es la situación neurológica al ingreso, y poder identificar de manera rápida la presencia de encefalopatía y deterioro.

Análisis de Urgencias

- A la entrada en el Servicio de Urgencias, el paciente suele llevar consigo un informe detallado y personalizado (elaborado por su especialista habitual) sobre cómo actuar ante una descompensación. Pero, si no es así,

existen unas pautas generales que son válidas para cualquier alteración de la OAG.

- Las pruebas complementarias que se requieren, después de realizar la historia clínica, son:
 - Hemograma con recuento celular.
 - Bioquímica sanguínea que incluya: creatinina, urea, iones, creatinquinasa, glucosa, pruebas de función hepática.
 - Lactato.
 - Gasometría arterial, con pH.
 - Mioglobulinuria, para valorar y cuantificar más específicamente la rabdomiolisis.
 - Perfil de acilcarnitina en plasma (si está disponible en el Centro).
 - Si hay sospecha de infección y fiebre, extraer cultivos de sangre y orina.
- En adultos predomina la rabdomiolisis, por lo que nos podremos encontrar elevación de CPK-MM en el análisis bioquímico.
 - Es importante destacar que la hipoglucemia puede no estar presente en fases iniciales. No obstante, si existe sospecha clínica de descompensación, se debe administrar el tratamiento lo antes posible, basado en aporte de glucosa.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

El objetivo fundamental del tratamiento es reducir la movilización y oxidación de los ácidos grasos, y evitar el catabolismo. Para ello el manejo se hará de la siguiente manera:

- Corrección de hipoglucemia con 50 ml de suero glucosado al 50%, a pasar en, al menos, 30 minutos, en perfusión intravenosa.

- Posteriormente, comenzar con perfusión intravenosa de suero glucosado al 10%, a un ritmo de 2 ml/kg/h.
- Si hay deshidratación con depleción de volumen, se añade suero salino fisiológico al 0,9%.
- Analgesia, antieméticos y antipiréticos, según necesidades.
- Si existe sospecha clínica de infección, iniciar tratamiento antibiótico empírico.
- Si aparece empeoramiento clínico y/o de la función renal, se debe considerar la hemodiálisis.

1.7. Valoración de la evolución

La monitorización y seguimiento del episodio debe incluir:

- Reevaluación frecuente, con constantes vitales cada 2 horas.
- Escala de coma de Glasgow, cada 4-6 horas.
- Análisis con: pH, gasometría arterial, recuento celular, urea, creatinina, iones, glucosa y creatinquinasa.

1.8. Complicaciones posibles

Son principalmente dos:

- **Miocardopatía**, en forma de insuficiencia cardiaca y/o arritmias, por lo que puede ser necesaria la realización de electrocardiograma y ecocardiograma.
- **Rabdomiolisis masiva**, que conlleva fallo renal agudo.

1.9. Reintroducción de tolerancia oral

Una vez que el paciente se mantiene clínica y hemodinámicamente estable, con mejoría en las manifestaciones iniciales, se debe reintroducir la alimentación oral lo antes posible. Si se observa buena tolerancia oral, se puede proceder al alta hospitalaria y manejo domiciliario.

1.10. Recomendaciones al alta

El tratamiento entonces será similar al descrito en el apartado de "medidas domiciliarias".

BIBLIOGRAFÍA

- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y

tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014.

- Peña Quintana L. Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. *Pediatr Integral*. 2002; 6: 703-10.
- Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: a survey of current treatment strategies. *Diet Assoc*. 2002; 102: 1800-6.

34.

Defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena media (MCAD)

N. Gros Herguido, E. Venegas Moreno, E. Dios Fuentes, M.A. Bueno Delgado

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los ácidos grasos son una de las principales fuentes de energía del organismo. Los lípidos, junto con el glucógeno, son las principales moléculas de reserva energética. Por tanto, los déficits de la β -oxidación, al impedir su uso como fuente de energía, pueden provocar situaciones de compromiso vital por falta de sustrato energético. Los ácidos grasos juegan un papel esencial en los momentos en que se requiere suplir de forma eficaz la energía suministrada por la glucosa, esto ocurre fundamentalmente en períodos de ayuno prolongado o en momentos de gran requerimiento energético.

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es un error congénito del metabolismo de los ácidos grasos de cadena media (de 6 a 10 átomos de carbono) (Fig. 1). Es el trastorno más frecuente de la oxidación de ácidos grasos, aproximadamente 1:10.000 recién nacidos de raza caucásica, siendo más frecuente en el norte de Europa que en los países mediterráneos. El bloqueo en la oxidación de ácidos grasos de cadena media, hace que en condiciones de

descompensación metabólica se acumulen dichos ácidos, así como sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y con la glicina (acilglicinas) y ácidos dicarboxílicos en sangre y orina.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de MCAD se presentan, en general, debido a una descompensación desencadenada por un aumento de las necesidades energéticas del adulto. Cuando estas son superiores al aporte externo de glucosa (a partir de la alimentación) y al aporte interno de glucosa (a partir de la degradación del glucógeno hepático), se pone en marcha la β -oxidación de los ácidos grasos.

Si esta vía está interferida por un defecto de MCAD, se produce una hipoglucemia hipocetósica (con ausencia o deficiencia de cuerpos cetónicos por fallo de síntesis de acetyl-CoA, producto final de la β -oxidación).

El tratamiento de urgencia es clave en el manejo de la mayoría de los trastornos innatos del metabolismo. La descompensación aguda puede ser desencadenada por cualquier situación de "estrés metabólico", muchos de estos precipitantes

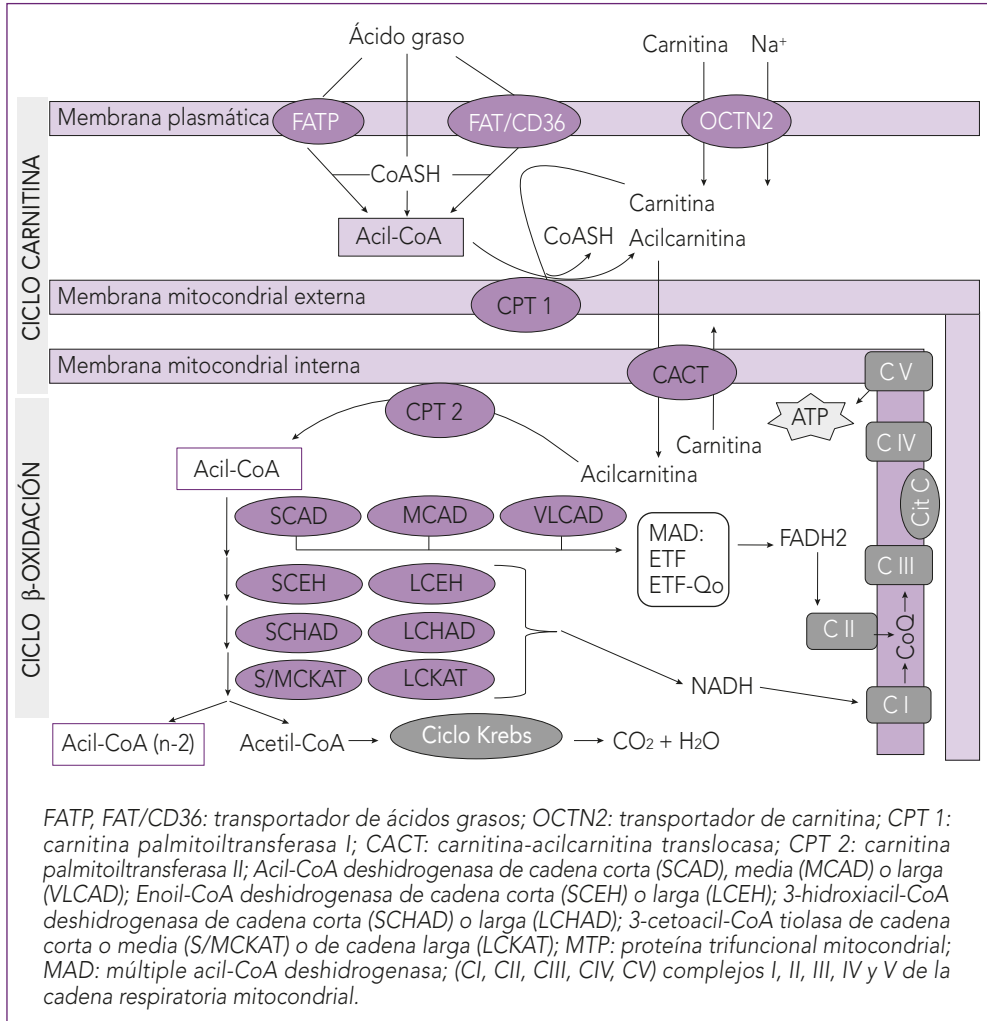


FIGURA 1. Ciclo de la carnitina y de la β -oxidación.

pueden ser la infección, el ayuno, la falta de aporte energético, los vómitos o la diarrea.

Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles como, por ejemplo, letargo o somnolencia. Es importante atender con especial atención los siguientes síntomas:

- Anorexia intensa: ausencia de apetito, lo que impide una nutrición óptima.
- Deshidratación: aparición muy frecuente en caso de descompensación.

- Pérdida de peso: en ausencia de volemia voluntaria.
- Hipotonía: pérdida del tono muscular generalizado.
- Letargia y somnolencia profunda.
- Convulsiones: fundamentalmente generalizadas.
- Síntomas neuroglucopénicos: agresividad, irritabilidad, falta de atención, visión doble, somnolencia.

La aparición de hipoglucemia, suele ser un signo tardío, por lo que no se debe

demorar el tratamiento por las cifras normales de glucemia.

1.3. Medidas domiciliarias

Las medidas domiciliarias son importantes, prestando especial cuidado a las enfermedades intercurrentes o situaciones clínicas de ayuno. La medida fundamental es evitar el ayuno prolongado. Es necesario disponer de las denominadas "bebidas de urgencia", son las bebidas altas en azúcar, que se deben tomar en caso de náuseas, vómitos, diarrea, fiebre alta o cualquier enfermedad que resulta en la pérdida de apetito e incapacidad para tomar una dieta normal. Estas bebidas de urgencia deben ser tomadas cada 2 horas tanto de día como de noche.

En función del grado de severidad de los síntomas y la capacidad de mantener la ingesta oral, se establecen 3 etapas terapéuticas:

- 1ª Fase; el paciente tiene síntomas de malestar o pérdida del apetito. Tomar 200 ml de polímero de glucosa al 25%. Si el paciente mejora a la hora, pasar a una dieta normal. En caso de no mejoría en el transcurso de ese tiempo, pasar a la fase 2.
- 2ª Fase; cuando no existe mejoría clínica del paciente con la medida anterior, y aún es capaz de mantener la ingesta oral. Se debe realizar la administración de las bebidas de urgencia cada 2 horas durante las 24 horas del día. A su vez, se debe proporcionar la medicación a dosis farmacológica prescrita referente a la enfermedad. (Riboflavina a dosis 50-200 mg/día, complejo polivitamínico, el uso de L-carnitina a dosis de 150 mg/kg/día podría utilizarse durante la fase de descompensación, donde actúa como eliminador de metabolitos tóxicos, sin

embargo en la fase crónica está más cuestionada su utilización).

- 3ª Fase; cuando la sintomatología es severa y/o no puede mantenerse la ingesta oral. En este caso, es necesario acudir al Centro Hospitalario de referencia para la administración de nutrición y fluidoterapia por vía intravenosa.

En los casos en los que no se disponga o bien no se tolere la administración de polímeros de glucosa, de forma alternativa pueden darse bebidas azucaradas, siempre y cuando se sea especialmente riguroso con el contenido azucarado, puesto que muchas de estas bebidas poseen una concentración de azúcar inferior al 25% recomendado ante una situación de descompensación. Se debe objetivar el contenido en azúcar por cada 100 ml, ya que la cantidad necesaria de bebida ingerida dependerá de ello. Así, por ejemplo, en caso de bebidas gaseosas, Coca Cola®, Fanta®, Powerade® o Sprite® (ninguna de ellas en su presentación "Light" o "Zero") el contenido en azúcar es de 10 g por cada 100 ml de bebida, por lo que la ingesta necesaria para alcanzar los requerimientos de glucosa pasa a ser de 500 ml cada 2 horas.

En ocasiones, la tolerancia oral es pobre y la administración de estas bebidas puede requerir sonda de alimentación nasogástrica o gastrostomía.

En caso de fiebre, puesto que es uno de los principales desencadenantes de una descompensación, se debe administrar de inmediato un antipirético (paracetamol, nolotil, ibuprofeno).

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Como se indicaba anteriormente, es primordial el tratamiento precoz, por

ello, ante situaciones que se enumeran a continuación, debe acudir al Servicio de Urgencias de un Hospital para iniciar tratamiento intensivo:

- Intolerancia oral a sólidos y líquidos.
- Negativa voluntaria por parte del paciente a la ingesta de alimentos por vía oral, sonda nasogástrica o gastrostomía de alimentación.
- Empeoramiento del estado general.
- Glucemias capilares con tendencia a la hipoglucemia que no responden a la ingesta continua (por debajo de 70-80 mg/dl).
- No mejoría clínica tras la introducción del tratamiento de urgencia en la "segunda etapa".

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Actitud a seguir

En la valoración inicial, es importante realizar una valoración minuciosa del estado general del paciente (síntomas y signos que presenta) y realizar una toma de presión arterial y una valoración del nivel de conciencia mediante la escala de coma de Glasgow (Tabla 1); esta valoración es importante, incluso en los casos en los que no haya una situación de encefalopatía, dado que será importante su situación inicial para, posteriormente, revalorar la evolución.

Una vez realizada la valoración inicial del estado general del paciente, debe decidirse si la situación clínica del paciente permite un ingreso en área de observación de Urgencias o por el contrario precisa de una Unidad de Cuidados Intensivos.

Análítica de Urgencias

Se deben solicitar las siguientes determinaciones analíticas en el Servicio de Urgencias:

- Glucemia en sangre.

TABLA 1. Escala de coma de Glasgow

Actividad	Respuesta
Apertura de ojos	
• Espontánea	4
• Al hablarle	3
• Con dolor	2
• Ausencia	1
Verbal	
• Orientado	5
• Confuso	4
• Palabras inadecuadas	3
• Sonidos inespecíficos	2
• Ausencia	1
Motora	
• Obedece órdenes	6
• Localiza el dolor	5
• Retirada al dolor	4
• Flexión anormal	3
• Extensión anormal	2
• Ausencia	1

- Gasometría venosa para descartar la existencia de acidosis metabólica.
- Bioquímica general con urea y electrolitos.
- Bioquímica hepática con bilirrubina total y directa, transaminasas.
- Estudio de coagulación con tiempo de protrombina y tiempo de trombo-plastina.
- Niveles de amonio.
- Hemograma completo.
- Análisis de orina. Determinación de cuerpos cetónicos.
- Cultivo de sangre y orina.
- Otros exámenes de laboratorio en función de la causa sospechada.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

¿Vía oral o vía intravenosa?

Sin demorar más el tratamiento, se debe decidir si el paciente debe recibir

tratamiento por vía oral o, por el contrario, intravenoso. Para ello, se debe valorar si existe alguno de los siguientes criterios:

- Vómitos con intolerancia oral.
- Hipoglucemia.
- Acidosis metabólica.
- Bajo nivel de conciencia.
- Deshidratación.

Tratamiento vía oral en la fase aguda

Si el paciente, tolera la vía oral y existe ausencia del resto de factores que se han mencionado anteriormente, no hay necesidad de tratamiento intravenoso. Se debe realizar un tratamiento oral con un seguimiento clínico estrecho, verificando la correcta toma de líquidos por vía oral, así como su tolerancia, monitorizando los niveles de glucemia de forma continua; manteniendo unos niveles de glucemia > 100 mg/dl; a fin de estimular la secreción de insulina, hormona anabólica y por tanto inhibidora de la oxidación de los ácidos grasos en hígado y músculo periférico, a la par de inhibir la lipólisis en el tejido adiposo.

Se deberán utilizar soluciones de polímeros de glucosa al 25%. El volumen de administración de estas soluciones recomendado en pacientes adultos es de 2.000 ml en 24 horas; la alimentación debe realizarse a intervalos de 1 a 2 horas. Se puede plantear el uso de fármacos antipiréticos en el caso de existir fiebre y tratamiento con antibioterapia si existe una infección. El uso de aceites MCT (triglicéridos de cadena media) está contraindicado.

Tratamiento intravenoso en la fase aguda

- Es fundamental manejar las crisis de hipoglucemia con glucosa hipertónica. Para ello se utilizará suero glucosado

al 10% a razón de 2 ml/kg/h por vía intravenosa. Monitorizando los niveles de glucosa hasta conseguir que se encuentren estables (110-120 mg/dl). Es preferible el uso de una vía central. Se pueden administrar polímeros de glucosa al 10-15% por sonda nasogástrica de forma concomitante si el paciente no presenta vómitos o diarrea.

- Es importante calcular el déficit de líquidos y el mantenimiento de los mismos. Para calcular el déficit de líquidos se puede realizar por medio de la clínica del paciente si no conocemos un peso reciente del mismo. Para el cálculo de líquidos necesarios para el mantenimiento, se realizará en función del peso, a 20 ml/kg. El cálculo del flujo de perfusión se realizará dividiendo el total de líquidos entre 24 horas. Una vez calculado el déficit y el mantenimiento dar 1/3 del total calculado durante las primeras 6 horas y el resto repartirlo en las 18 horas restantes. En el caso de precisar más aporte de líquidos, se podrá continuar siguiendo la misma pauta. Se añadirá potasio a la solución salina, cuando se compruebe un adecuado ritmo de diuresis y los niveles de potasio en sangre no estén elevados.
- Cabe la posibilidad de administrar infusión de insulina (0,05-0,1 UI/kg/h), cuando es necesario utilizar dosis altas de glucosa.
- En el caso de presentar en la gasometría venosa, una acidosis metabólica (bicarbonato < 16 mEq/L) se debe realizar una corrección mediante la utilización de bicarbonato sódico intravenoso (1 mEq/kg).
- La amoniemia inicialmente no será necesaria tratarla si los niveles son leves o moderados, salvo que los niveles de

amonio sean $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($270 \mu\text{g/dl}$), en ese caso se deberá iniciar el tratamiento de la hiperamonemia:

* *Amonio entre $150\text{-}350 \mu\text{mol/L}$ ($270\text{-}630 \mu\text{g/dl}$) (descompensación moderada):*

- Valorar el ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
- N-carbamilglutamato (Carbaglu®): La dosis diaria inicial debe ser 100 mg/kg/día , llegando hasta 250 mg/kg si fuese necesario. Después debe ajustarse individualmente para mantener niveles plasmáticos de amonio normales. Es un análogo de N-acetilglutamato que antagoniza la hiperamonemia secundaria a la inhibición de la N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) por la acidosis metabólica asociada a la MCAD.
- Fenilbutirato de sodio 500 mg/kg/día vía oral. Su uso es discutido porque puede agravar el déficit de glutamina existente.
- Benzoato de sodio 500 mg/kg/día vía intravenosa, quelante de amonio. Debe emplearse con cautela ya que puede producir deplección de acil-CoA mitocondrial.

* *Amonio $> 350 \mu\text{mol/L}$ ($630 \mu\text{g/dl}$) (descompensación grave):*

- Mismas medidas descritas en el apartado anterior.
- Depuración extrarrenal (el tipo de procedimiento debe ajustarse a la experiencia de cada Centro Hospitalario). Se plantea cuando se presentan dichos niveles de amonio, sin respuesta a las medidas anteriores en el transcurso de 3 horas.
- El uso de L-carnitina en las descompensaciones agudas, no existe consenso, ya que algunos grupos aconsejan abandonarla por la posibilidad

de producción de acilcarnitinas tóxicas, y sin embargo otros grupos las recomiendan, bien por vía oral (150 mg/kg/día) o en perfusión intravenosa según gravedad.

- De igual forma, si el paciente presenta una causa desencadenante como puede ser una infección, se deberá iniciar tratamiento dirigido (antibioterapia) para revertir el cuadro.

1.7. Valoración de la evolución

Una vez iniciada la reposición de glucosa y líquidos para provocar la rehidratación del paciente, es importante un seguimiento estrecho del paciente, se reevaluará cada 4-6 horas (incluso antes si hubiese un deterioro clínico del paciente):

- Nivel de alerta y nivel de alerta mediante la escala de coma de Glasgow.
- Toma de presión arterial.
- Gasometría.
- Analítica con glucemia, electrolitos y urea.

Durante la reevaluación, si el paciente continúa en situación de encefalopatía, se deberá continuar con reposición intravenosa. En el caso de mejoría del estado clínico e inicio de tolerancia por vía oral, se podrá realizar una progresión al tratamiento con líquidos por vía oral, con seguimiento estrecho durante la transición.

1.8. Reintroducción de tolerancia oral

La reintroducción de la alimentación oral, debe realizarse tan pronto como sea posible (una vez que ya no hay vómitos y el nivel de alerta del paciente es adecuado), mediante una dieta rica en hidratos de carbono con bajo índice glucémico, a fin de mantener un aporte de glúcidos constantes.

1.9. Criterios de alta

El alta domiciliaria podría plantearse, cuando la situación clínica del paciente sea adecuada (tolerancia oral adecuada, buen nivel de alerta, ausencia de vómitos o cualquier otra sintomatología desencadenante). Resolviendo cualquier duda antes del alta.

1.10. Recomendaciones al alta

Es importante realizar una adecuada gestión para realizar un seguimiento domiciliario, pudiendo regresar nuevamente al hospital, si reaparece la sintomatología. Es importante indicar la importancia de evitar el ayuno y una dieta rica en hidratos de carbono.

Es aconsejable que los pacientes posean un documento de información (carta de urgencia) destinada a todos los médicos, en especial a los de Urgencias, para autorizar un pase preferente a Urgencias y donde se describa la enfermedad, las circunstancias que generan riesgo de descompensación, los riesgos clínicos o las medidas a tomar en caso de descompensación.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartlett K, Pourfarzam M. Defects of beta-oxidation including carnitina deficiency. *Int Rev Neurobiol.* 2002; 53: 469-516.
- British Inherited Metabolic Diseases Group. Methylmalonic acidemia (Adult). Disponible online: <http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp> [Último acceso: julio de 2015].
- Dionisi-Vici C, Ogier de Baulny H. Emergency treatment. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment*. 5th ed. Berlín: Springer; 2012. p. 103-14.
- Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: French consensus for neonatal screening, diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 1998; 80: 459-62.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 524-34.
- Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inher Metab Dis.* 2002; 25: 531-46.
- Ribes A, Baldellou A, Martínez-Pardo M, Pineda M, Riudor E. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Disponible en: <http://ae3com.eu/recursos-protocolo.php> [Último acceso: julio de 2015].
- Saudubray JM, Martin D, Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis.* 1999; 22: 488-502.
- Sociedad Española de errores innatos del metabolismo. Disponible en: <http://www.guiametabolica.org/recurso/sociedad-espanola-errores-innatos-metabolismo> [Último acceso: julio de 2015].
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgarthner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inher Metab Dis.* 2009; 32: 498-505.
- Vockley J, Singh RH, Whiteman DA. Diagnosis and management of defects of mitochondrial beta-oxidation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5: 601-9.
- Wanders RJA, Vreken P, Boer MEJ, Wijburg FA, Gennip AH, IJlst L. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA-B oxidation. *J Inher Metab Dis.* 1999; 22: 442-87.

35.

Acidemia glutárica tipo I (déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa)

M. Morales Conejo, P. Quijada Fraile, J. Ortiz Imedio, E. Martín Hernández, D. Barrio Carreras, M.T. García Silva

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La aciduria glutárica tipo I es una enfermedad rara, con una incidencia menor a 1:75.000 recién nacidos. Se hereda de forma autosómica recesiva, por lo tanto, para padecerla se deben tener mutaciones en los dos alelos del gen *GCDH*, heredado uno de cada progenitor. La alteración genética produce un déficit del enzima glutaril-CoA deshidrogenasa que afecta al metabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano (Fig. 1). Las personas afectas no pueden metabolizar correctamente las proteínas.

Manifestaciones clínicas

Sus manifestaciones clínicas son muy variables. En la mayoría de los casos nos encontraremos con pacientes que han sido diagnosticados en la infancia, bien tras crisis encefalopáticas o por formas insidiosas. En estos casos predominarán los síntomas neurológicos en forma de retraso psicomotor, hipotonía o movimientos anormales como distonías.

Menos habitual es el debut en el adulto, en forma de deterioro neurológico progresivo que asocia migrañas, temblor,

convulsiones, ataxia o trastornos psiquiátricos. Pueden asociar macrocefalia e imágenes de leucodistrofia en la resonancia magnética, incluso en pacientes asintomáticos.

El daño neurológico parece que está relacionado con el efecto tóxico que provoca el ácido glutárico acumulado a nivel del tejido neuronal.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en minimizar la acumulación de metabolitos tóxicos mediante (Tabla 1):

- Dieta restringida en proteínas, especialmente aquellas ricas en lisina, es decir, aquellas que están primordialmente en la carne y pescado o, lo que es lo mismo, dieta restringida en proteínas de alto valor biológico.
- Suplemento de aminoácidos mediante el uso de fórmulas exentas en lisina y bajas en triptófano.
- Adecuar el aporte calórico mediante la toma de alimentos ricos en hidratos de carbono y lípidos, evitando ayunos prolongados.
- Fomentar la excreción de metabolitos tóxicos mediante el empleo de carnitina y mejorar la actividad enzimática suministrando riboflavina.

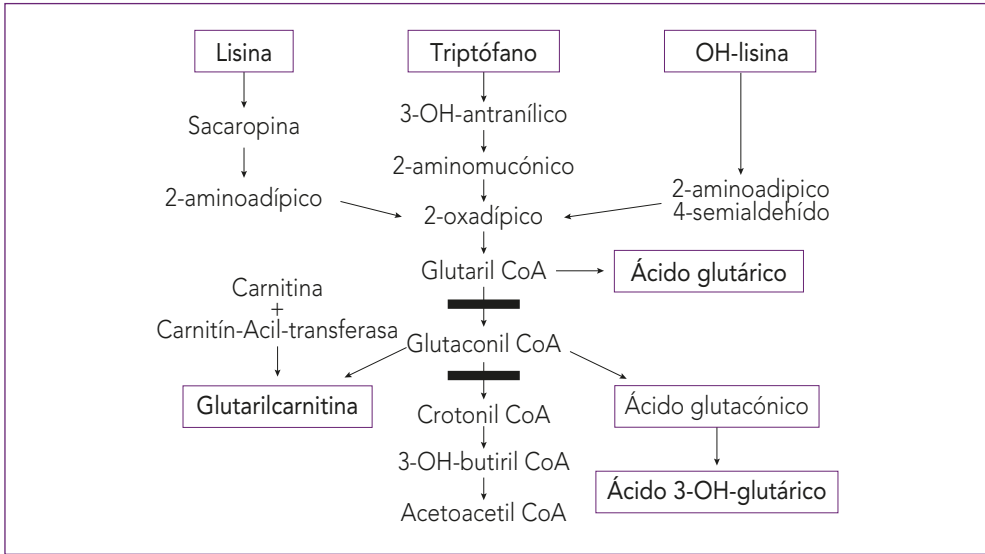


FIGURA 1. Vía catabólica del ácido glutámico. La acidemia glutárica tipo I está provocada por el fallo de la vía catabólica de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano debido al déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH). Este enzima es una de las nueve flavoproteín deshidrogenasas primarias de la matriz mitocondrial, cuyos electrones son transferidos a ubiquinona y que cataliza la dehidrogenación, tanto del glutaril-CoA como del glutaconil-CoA a crotonil-CoA. En caso de deficiencia de GCDH, se acumula ácido glutámico y se elimina por la orina. Parte del glutaril-CoA, se esterifica con la carnitina para su excreción en forma de glutarilcarnitina.

TABLA 1. Recomendaciones del tratamiento

Dieta	<ul style="list-style-type: none"> • Restringir el consumo de proteínas naturales (rango 20-30 g/día) en función de la situación clínica • Aumentar el aporte proteico mediante el uso de suplementos de aminoácidos exentos en lisina y restringidos en triptófano • Evitar el catabolismo adecuando la ingesta calórica • Evitar ayunos superiores a 8 horas
Medicación	<ul style="list-style-type: none"> • Carnitina 3 g al día distribuidos en 2-3 tomas • Riboflavina 50 mg cada 6 horas vía oral

– Evitar descompensaciones metabólicas en situaciones de estrés y catabolismo.

En adultos está en debate la utilidad de la dieta. Hay algunos grupos que defienden su liberación una vez llegada la adolescencia, pero la mayor parte de los

médicos expertos en el tratamiento de estas patologías la siguen recomendando a pesar de no existir estudios sobre su beneficio, atendiendo al deterioro neurológico progresivo descrito en algunos casos.

También en el adulto se sigue prestando una atención especial al tratamiento

precoz de las situaciones de riesgo, mediante la instauración de regímenes de urgencia. Si bien, como comentábamos previamente, las crisis encefalopáticas no se han descrito en la población adulta, no por esto se puede llegar a la conclusión de que los procesos intercurrentes sean totalmente inofensivos en este grupo de edad.

Especialmente importante nos parece mantener las medidas en aquellos pacientes con formas graves diagnosticadas en la infancia.

Se debe evitar las trasgresiones dietéticas o las dietas hipocalóricas agresivas, e iniciar tratamientos de urgencia en caso de infecciones que cursen con intolerancia oral o al menos durante la enfermedad grave. Se recomienda prevenir mediante la perfusión de suero glucosado los ayunos prolongados tan estandarizados en la población adulta previos a la cirugía o en los partos.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Hay diversas situaciones que conlleven un aumento del catabolismo que pueden favorecer las descompensaciones como: ayuno, ingesta insuficiente, ejercicio físico intenso, fiebre, infecciones o procedimientos quirúrgicos mayores.

Los síntomas o signos clínicos que pueden indicar que nos encontramos ante una descompensación metabólica son malestar general, fiebre, pérdida de apetito, vómitos, somnolencia, aparición o empeoramiento de movimientos anormales o trastornos del comportamiento.

1.3. Medidas domiciliarias

Debe iniciar el tratamiento de urgencia ante las primeras señales de males-

tar o pérdida de apetito. Puede iniciarlo de forma libre antes de consultar con su médico.

Dieta

- Lo más importante en este momento es reducir, incluso suprimir, la toma de proteínas naturales durante las primeras 24-48 horas y aumentar el aporte calórico en un 10%, evitando así el catabolismo. Debe asegurarse un aporte energético de unas 2.000-2.500 calorías según su peso.
- Es importante mantener la ingesta de alimentos o suplementos cada 2-4 horas durante el día y la noche. En pacientes que lleven sonda nasogástrica o gastrostomía deben usar la nutrición enteral a débito continuo.
- Los tipos alimentos que puede utilizar son variados y puede combinarlos como mejor tolere, asegurando siempre ese aporte de calorías.
 - Alimentos hipoproteicos o apteicos y ricos en hidratos de carbono (frutas, mermelada...).
 - Bebidas azucaradas comerciales, teniendo en cuenta que su contenido de azúcar es aproximadamente del 10% (10 g/100 ml) y, por tanto, deben tomar un alto volumen (unos 500 ml cada 2 horas) o acompañarlo con otros alimentos o bebidas. Compruebe la etiqueta y esté atento a que estos productos no sean libres de azúcar o usen edulcorantes (Tabla 2).
 - Suplementos dietéticos especiales:
 - Fórmula con hidratos de carbono y lípidos exenta en proteínas, por ejemplo Prozero®, PFD®, Energivit®, KcaLIP® (Tabla 3).
 - En caso de no disponer de estas fórmulas especiales se puede usar

TABLA 2. Contenido de azúcar en las bebidas comerciales

Bebida	Coca-Cola®	Fanta®	Zumo de piña	Zumo de naranja	Aquarius®	Sprite®	Powerade®
Azúcar g/100 ml	10,6	12,7	9,7	8,4	6,3	9	8,2

TABLA 3. Fórmulas sin proteínas (hidratos de carbono-lípidos)

	Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (g/100 g)	Lípidos (g/100 g)	Forma de preparación	100 ml de fórmula
Prozero® (Vitaflo)					66 kcal; 8,1 g de hidratos de carbono y 3,8 g de lípidos
PFD-2® (Mead Johnson)	400	88 g (glucosa)	4,8 g	1 cacito = 14,9 g Concentración 21,3%: 60 ml agua/cacito	85 kcal; 18,7 g de hidratos de carbono y 1,02 g de lípidos
Energivit® (Nutricia)	492	66,7 g (jarabe de glucosa)	25 g	1 cacito = 5 g Concentración 15%: 30 ml agua/cacito	74 kcal; 10 g de hidratos de carbono y 3,75 g de lípidos
KcaLIP® (Orphan Europe)	529	71,5 g (maltodextrina)	27 g	1 cacito = 10 g Concentración 11,1%: 90 ml agua/cacito	52,9 kcal, 7,1 g de hidratos de carbono y 2,7 g de lípidos

TABLA 4. Dosis de maltodextrina y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración de maltodextrina % (g/100 ml)	Cantidad	Volumen diario total recomendado*
> 10	25	1,5 ml/kg/h (máx 100 ml/h)	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

- polímeros de glucosa o maltodextrina, siguiendo la pauta descrita en la Tabla 4.
- Se pueden usar aceites por su alto contenido calórico.
- Si mejora en pocas horas retorne progresivamente a su dieta normal, aumentando de forma paulatina, en dos o tres días el aporte de proteínas. Si persiste con mal estado general

mantenga el régimen de emergencia recordando que el régimen de cero proteínas no debe mantenerlo más de 24-48 horas.

- Si empeora o se prolonga su mal estado general, no tolera el régimen de emergencia o aparece somnolencia, contacte con su médico o acuda al hospital para su valoración.

Fármacos

- Debe doblar la dosis de carnitina hasta un máximo de 6 g/día.
- Antipiréticos si fiebre: paracetamol o ibuprofeno a dosis habituales.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Deben acudir al hospital en las siguientes situaciones:

- Si fracasa la tolerancia oral del régimen de emergencia o persisten vómitos y/o diarrea.
- Deterioro clínico de su estado general.
- Siempre que aparezcan síntomas neurológicos que antes no tenía como movimientos anormales, somnolencia o trastornos del comportamiento.

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- Se debe realizar una valoración inmediata del paciente, con atención a sus constantes vitales, estado de hidratación y necesidad de tratamiento urgente.
- Coger vía periférica, solicitar control analítico e iniciar tratamiento con suero glucosado al 10%, según protocolo, incluso en ausencia de los resultados analíticos.
- Investigar aquellos posibles factores desencadenantes de la descompensación con el fin de realizar un tratamiento específico.

- Referir la situación basal del paciente y la situación clínica a su llegada a urgencias para valorar un posible deterioro clínico, sobre todo en aquellos pacientes con encefalopatía secundaria a una descompensación previa.
- En el caso de pacientes previamente asintomáticos, cualquier síntoma o movimiento anormal puede indicar una descompensación.

Actitud a seguir

Criterios de ingreso:

- Descompensación metabólica.
- Mal estado general.
- Si no se puede asegurar tolerancia oral o por sonda y/o gastrostomía.
- Si la enfermedad concomitante presenta criterios de ingreso: p. ej., neumonía con dificultad respiratoria, gastroenteritis con deshidratación, etc.

Analítica de Urgencias

- Se realizarán los siguientes análisis en sangre:
 - Hemograma con coagulación.
 - Perfil hepato-renal con CPK.
 - Glucemia.
 - Gasometría.
 - Amonio.
 - Láctico.
 - Sistemático de orina.
- Se añadirán a la analítica aquellas pruebas específicas según el factor desencadenante. Hemocultivo y urocultivo si fiebre o situación grave, y siempre antes de la instauración del tratamiento antibiótico.
- En las descompensaciones puede haber hipoglucemia, aumento de la CPK o transaminasas, hiperlactacidemia o hiperamoniemia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede haber descompensación aunque la

analítica no muestre alteraciones y que no es habitual la presencia de acidosis.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

Tratar los factores precipitantes

Infección, fiebre, *shock*, etc.

Nutrición

- Siempre que sea posible, mantener el aporte nutricional por vía enteral.
- Se debe iniciar (si no lo han hecho previamente en su domicilio) o continuar los productos sin proteínas indicados en el apartado previo.

Sueroterapia intravenosa

- En caso de fracaso de tolerancia oral, a su llegada a Urgencias se debe iniciar suero glucosado al 10% a una dosis de 2 ml/kg/hora (p. ej., 140 ml/hora para un adulto de 70 kg).
- Si aparece hiperglucemia no se debe bajar el ritmo del suero. Se añadirá insulina a una dosis aproximada de 0,02-0,05 U/kg/h (para mantener glucemias entre 120 y 200 mg/dl).

Nutrición parenteral

En caso de fracaso de tolerancia o imposibilidad de alimentación enteral.

Medicación

Carnitina: doblar dosis habitual, administrarla oralmente repartido en 4 dosis (máximo 6 gramos al día).

Otras medidas

- Iniciar tolerancia enteral en cuanto sea posible (por boca y/o sonda y/o gastrostomía) con productos sin proteínas. Reintroducir las proteínas en las

siguientes 24-48 horas hasta llegar en 3-4 días al esquema de alimentación previo. Tope máximo sin proteínas 48 horas.

- Atención especial al equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base: el aporte de sodio y potasio debe individualizarse en función del paciente, cuadro clínico y resultados analíticos. Las necesidades básicas de sodio para un adulto es de 1-2 mEq/kg/día que se puede aportar en forma de suero salino al 0,9% o añadiendo ampollas de cloruro sódico al 10 o 20% (que aportan, respectivamente, 17 y 34 mEq de Na por 10 ml) en el suero glucosado al 10% para no aumentar el aporte de volumen. Los requerimientos de potasio son de 0,5-1 mEq/kg/día.
- Tratamiento anticonvulsivante si fuera necesario, evitando el ácido valproico.
- Otros tratamientos en función de la clínica: antibióticos, antipiréticos, antieméticos, si se precisaran.
- Si el paciente está en *shock* o claramente afectado valorar traslado a UCI.
- Medidas de apoyo respiratorio, si las precisara.
- Tratamiento de la coagulopatía, si la hubiera.

1.7. Valoración de la evolución

- Comprobar periódicamente estado del paciente incluyendo valoración neurológica.
- Realizar control analítico de pH, gases, urea, creatinina, electrolitos (importante K), función hepática.
- En caso de sueroterapia, iniciar alimentación por vía enteral en cuanto la situación lo permita y retirar el suero cuando se asegure una buena tolerancia.

1.8. Criterios de alta

Los criterios de alta son:

- Si el paciente se encuentra estable, se ha tratado la enfermedad intercurrente y puede tomar su medicación, así como su alimentación.
- Se debe hacer cuando el paciente o sus familiares se sientan seguros con el tratamiento.

1.9. Recomendaciones al alta

- Seguirá las recomendaciones dadas en la consulta, manteniendo su tratamiento habitual.
- Es importante la reintroducción de las proteínas de forma progresiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Badve MS, Bhuta S, McGill J. Rare presentation of a treatable disorder: glutaric aciduria type 1. *NZ Med J.* 2015; 128: 61-4.
- Boneh A, Beauchamp M, Huumphrey M, Watkins J, Peters H, Yapliito-Lee J. Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 287-91.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenauer R, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol.* 2010; 68: 743-52.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(3): 677-94.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(1): 5-22.
- Kölker S, Garbade S, Greenberg Cr, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res.* 2006; 59: 840-7.
- Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res.* 2007; 62: 353-62.
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 378-82.

36.

Acidemia metilmalónica

I. Jiménez Varo, E. Dios Fuentes, E. Venegas Moreno, M.A. Bueno Delgado

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La acidemia metilmalónica es un error congénito del metabolismo de la vitamina B₁₂, cuya herencia es autosómica recesiva. Se produce como consecuencia de una mutación a nivel del cromosoma 6 (p.12-p21.2) que origina un defecto de el enzima mitocondrial metilmanolil-CoA mutasa. Este enzima cataliza el paso de metilmanolil-CoA a succinil-CoA (Fig. 1). Debido a ello, aparece la acumulación de ácido metilmalónico en diversos fluidos corporales, con los efectos deletéreos clínicos derivados del mismo: retraso del desarrollo, déficit intelectual, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, etc. Se estima una incidencia de 1 por cada 48.000 recién nacidos vivos.

1.2. Síntomas y signos que deben hacer pensar en una descompensación

Debe prestarse especial atención a la presentación de los siguientes síntomas:

- Vómitos recurrentes: no permite la ingesta de alimentos de forma correcta.
- Anorexia intensa: ausencia de apetito, lo que impide una nutrición óptima.

- Deshidratación: de aparición muy frecuente en caso de descompensación.
- Pérdida de peso: en ausencia de vómitos.
- Hipotonía: pérdida del tono muscular generalizado.
- Letargia: relajación muscular y somnolencia profunda.
- Ataxia: descoordinación en el movimiento de las partes del cuerpo.
- Convulsiones: fundamentalmente generalizadas.
- Disartria: dificultad para articular palabras.
- Irritabilidad.
- Síntomas psicóticos: agresividad, comportamiento irascible, incoherencia del lenguaje.
- Síndrome de *Reye-like*: somnolencia, vómitos, agresividad, visión doble.
- Cetoacidosis.

Por otro lado, pueden existir complicaciones clínicas asociadas a las que hay que prestarles especial atención:

- *Pancreatitis* (inflamación del páncreas): su incidencia está infraestimada, puesto que no es fácil de diagnosticar con fiabilidad. Se debe sospechar ante la aparición de dolor abdominal, náuseas y/o vómitos junto con mal estado general. Para su diagnóstico puede ser

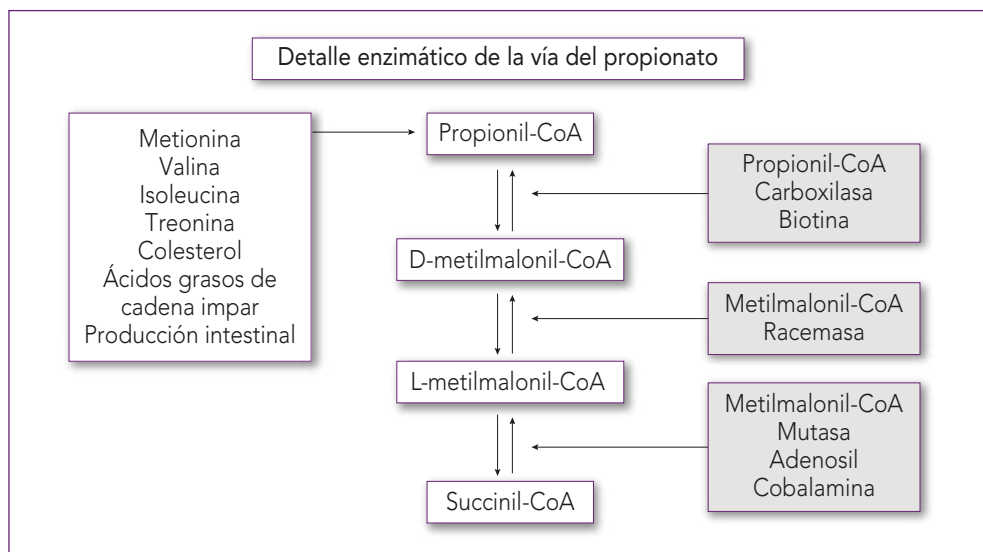


FIGURA 1. Fuentes de ácido propiónico. El origen principal del ácido propiónico deriva, por parte de las proteínas, de cuatro aminoácidos esenciales: valina, isoleucina, metionina y treonina y, por parte de los lípidos, de los ácidos grasos impares y la cadena lateral del colesterol. Una vez formado el propionato, el organismo lo metaboliza hacia el ciclo de Krebs, mediante la síntesis de los ácidos metilmalónico y succínico, pasos metabólicos que precisan de la actuación sucesiva de dos apoenzimas: propionil-CoA carboxilasa y metilmalonil-CoA mutasa y de dos coenzimas: biotina y vitamina B₁₂. Toda alteración molecular que impida o dificulte la síntesis o adecuada función de cualquiera de estos dos enzimas o coenzimas, generará un trastorno del metabolismo del propionato que implicará un acúmulo, bien sea exclusivamente del propio ácido propiónico (en el caso de alteración de la propionil-CoA carboxilasa o de la biotina) o bien de ácido metilmalónico preferentemente y ácido propiónico (en los defectos de metilmalonil-CoA mutasa y vitamina B₁₂).

útil la realización de ecografía abdominal, ya que a nivel analítico en ocasiones no existen hallazgos.

- **Fracaso renal:** presentación muy frecuente, fundamentalmente como oliguria (disminución del volumen de la orina).
- **Miocardopatía:** comúnmente aparece en la fase de recuperación del episodio de descompensación por razones no conocidas. Puede manifestarse de forma leve (alteración de la respiración) o bien en forma de shock (falta de flujo sanguíneo a las células lo que implica que no reciban suficiente
- aporte de oxígeno y/o nutrientes) o muerte súbita. La aparición de arritmias es frecuente.
- **Afectación neurológica:** a menudo puede aparecer mala perfusión sanguínea en una zona del cerebro denominada ganglios basales, fundamentales para la realización de habilidades motoras y movimientos voluntarios. Así, si existe afectación de los mismos, aparecerán trastornos del movimiento, hemiplejía, temblor, rigidez... Otras alteraciones neurológicas que pueden presentarse son: disminución de la visión por alteración nervio óptico o epilepsia.

1.3. Medidas domiciliarias

- Debe establecerse un óptimo soporte nutricional mediante la forma de nutrición adecuada a cada caso, con el fin de alcanzar el objetivo del aporte calórico diario, que suele incrementarse hasta un 30-40% en las descompensaciones.
- Es necesario disponer de las denominadas "bebidas de urgencia", bebidas con alto contenido en azúcar que se deben ingerir en caso de aparición de enfermedad intercurrente o cualquiera de los síntomas anteriormente mencionados, con el fin de proporcionar energía suficiente y evitar el catabolismo de las proteínas endógenas con los efectos deletéreos que ello conlleva.
- En ocasiones, la tolerancia oral es pobre y la administración de estas bebidas puede requerir sonda de alimentación nasogástrica o gastrostomía, para lo cual los cuidadores precisan de una formación adecuada.
- Lo recomendable es que sean administradas cada 2 horas a lo largo de las 24 horas del día.
- En función del grado de severidad de los síntomas y la capacidad de mantener la ingesta oral, se establecen 3 etapas terapéuticas:
 - 1ª etapa: ante la primera manifestación clínica o pérdida del apetito, administrar 200 ml de bebida enriquecida con polímeros de glucosa al 25%. Si mejora a la hora, pasar a dieta normal. Si no mejora la situación clínica en ese transcurso de tiempo, pasar a la segunda etapa.
 - 2ª etapa: cuando no existe mejoría clínica del paciente con la medida anterior, y aún es capaz de mantener la ingesta oral. Se debe realizar

la administración de las bebidas de urgencia cada 2 horas durante las 24 horas del día. A su vez, se debe proporcionar la medicación a dosis farmacológica prescrita referente a la enfermedad (hidroxocobalamina 1 mg intramuscular, biotina 10-40 mg vía oral o enteral por vía nasogástrica o gastrostomía, piridoxina 1.000 mg vía oral o enteral y L-carnitina a dosis de 200-400 mg/kg/día vía oral o enteral). Si no mejora el estado clínico, pasar a la tercera etapa.

– 3ª etapa: cuando la sintomatología es severa y/o no puede mantenerse la ingesta oral. En este caso, es necesario acudir al Centro Hospitalario de Referencia para la administración de nutrición y fluidoterapia por vía intravenosa.

- *Forma de preparación de bebidas con polímero de glucosa al 25%:* coger dos cazos grandes o un sobre con polímeros de glucosa [Resource® Dextrine Maltosa® (Nestlé HN), Fantomalt® (Nutricia), Vitajoule® (Vitafló), Dextrino-maltosa NM® (Nutrición Médica)] en polvo y llenar de agua hasta completar 200 ml en el recipiente. Agitar de forma enérgica hasta diluir por completo.
- En los casos en los que no se disponga o bien no se tolere la administración de polímeros de glucosa, de forma alternativa pueden darse bebidas azucaradas, siempre y cuando se sea especialmente riguroso con el contenido azucarado, puesto que muchas de estas bebidas poseen una concentración de azúcar inferior al 25% recomendado ante una situación de descompensación. Se debe objetivar el contenido en azúcar por cada 100 ml, ya que la cantidad necesaria de

bebida ingerida dependerá de ello. Así, por ejemplo, en caso de bebidas gaseosas, Coca Cola®, Fanta®, Powerade® o Sprite® (ninguna de ellas en su presentación "Light" o "Zero") el contenido en azúcar es de 10 g por cada 100 ml de bebida, por lo que la ingesta necesaria para alcanzar los requerimientos de glucosa pasa a ser de 500 ml cada 2 horas.

- Aparte del aporte calórico, también se hace necesario un óptimo aporte de líquidos, que puede estar aumentado debido a la posible existencia de cierto grado de poliuria (aumento del volumen de la orina) debido a la excreción urinaria aumentada de ácidos orgánicos en caso de descompensación.
- Por otro lado, se ha de incidir en la necesidad fundamental de establecer una limitación en el aporte proteico en la dieta (incluso una suspensión absoluta) a fin de reducir el exceso de sustratos y promover una situación de anabolismo, evitando así la liberación de aminoácidos secundarios deletéreos en dicha situación de descompensación. Sin embargo, las proteínas en la dieta deben ser reintroducidas en un plazo de 24-48 horas con el fin de evitar una situación de catabolismo por el déficit proteico.
- En caso de fiebre, puesto que es uno de los principales desencadenantes de una descompensación, se debe administrar de inmediato un antipirético (paracetamol, metamizol, ibuprofeno).

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Principalmente se resumen en:

- Presentación de descompensación aguda o crónica con la aparición de

vómitos que impidan la adecuada ingesta e hidratación oral.

- Negativa voluntaria por parte del paciente a la ingesta de alimentos por vía oral, sonda nasogástrica o gastrostomía de alimentación.
- Sospecha de pancreatitis o cualquier otra complicación clínica de las anteriormente mencionadas que impida nutrición enteral o que requiera un abordaje especial.
- No mejoría clínica tras la introducción del tratamiento de emergencia en la "2ª etapa".

1.5. Valoración inicial en Urgencias *Consideraciones generales*

En un primer momento, ante un paciente con sospecha de descompensación de una acidemia metilmalónica, se deben evaluar minuciosamente los síntomas y signos que presente: vómitos intercurrentes, anorexia, deshidratación, pérdida de peso, hipotonía, letargia, ataxia, convulsiones, disartria, pérdida de audición, irritabilidad, síntomas psicóticos, síndrome de *Reye-like*, dermatitis, cetoacidosis, con el fin de establecer el estado clínico del paciente y la necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

Para ello, es interesante la utilización de la escala de Glasgow.

A su vez, debe hacerse una correcta evaluación de las posibles complicaciones clínicas asociadas, siendo las más frecuentes insuficiencia renal, pancreatitis, miocardiopatía o afectación neurológica.

Actitud a seguir

Por orden de prioridad, las medidas a adoptar son:

- Estabilización clínica del paciente y soporte vital.

- Corregir la acidosis metabólica, si existiera.
- Restricción de la ingesta proteica.
- Aporte de fluidoterapia rica en glucosa por vía intravenosa que permita un correcto aporte calórico y una hidratación óptima.
- Inicio del tratamiento específico con cofactores y detoxificadores: L-carnitina, hidroxibalamina, biotina, piridoxina.
- Recoger muestras de sangre y orina para laboratorio. El resultado no puede demorar las medidas terapéuticas anteriormente mencionadas.
- Investigar los posibles desencadenantes de la descompensación: enfermedades intercurrentes, fiebre elevada, cirugía, ayuno prolongado, ejercicio intenso, importante estrés psíquico, traumatismo, ingesta elevada de proteínas, hemorragia intensa y fármacos (quimioterapia, glucocorticoides a altas dosis). Al igual que los resultados de laboratorio, dicha investigación no puede demorar la administración del tratamiento de urgencia.

Analítica de Urgencias

Lo antes posible, pero insistiendo en que no debe provocar ninguna demora en la administración del tratamiento que a continuación se menciona, ante la sospecha de descompensación de la acidemia metilmalónica se debe solicitar:

- *Gasometría venosa* (equilibrio ácido-base y anión GAP): con el objetivo de valorar la existencia de acidosis metabólica.
- *Hemograma completo*: puede existir trombocitopenia, anemia o neutropenia.
- *Glucosa*: puede haber hiperglucemia.
- *Lactato y amonio*: elevados en una descompensación. El valor de amonio determinará la necesidad de unas

determinadas medidas terapéuticas y servirá para establecer el momento óptimo de reintroducción de aporte proteico en la dieta.

- *Ácido metilmalónico* en sangre y orina: requiere la disponibilidad de laboratorio de referencia.
- *Cuerpos cetónicos* en orina.
- *Analítica general*: donde se incluyan iones (sodio, potasio, fósforo, calcio, cloro).
- *Función renal, hepática y pancreática* con el fin de objetivar la aparición de complicaciones clínicas concomitantes a la descompensación.
- Respecto a la determinación de *potasio*, es importante señalar que puede existir hiperpotasemia secundaria al fracaso renal agudo.
- *Cultivo de sangre y orina*: son pacientes que con frecuencia presentan inmunosupresión.
- *Otros exámenes de laboratorio* en función de la causa sospechada.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

Dichas medidas las podemos dividir en fase aguda y fase de mantenimiento de la descompensación.

Fase aguda de la descompensación

Objetivo: administrar soporte vital y eliminación rápida del sustrato tóxico:

- **Valorar la necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.**
- **Mantener una hidratación óptima y forzar la diuresis** incluso con el apoyo de diuréticos junto con la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio. Medida muy eficaz por el alto aclaramiento renal del ácido metilmalónico. Por el alto grado de deshidratación que suelen presentar estos pacientes

en una descompensación, se hace necesaria la instauración de un aporte de fluidos de forma intensa. Tanto el aporte de líquidos como el aporte calórico deben realizarse por vía enteral (oral, sonda nasogástrica o gastrostomía), siempre y cuando esta sea posible. En casos en los que existan vómitos incoercibles, rechazo al aporte por vía enteral, imposibilidad de utilización de la vía enteral (postoperatorio cirugía mayor que requiera dieta absoluta, disminución nivel conciencia) o bien se sospeche pancreatitis o cualquier complicación clínica que impida esa posibilidad, hay que plantear el uso de fluidoterapia intravenosa.

Se debe administrar en forma de suero salino fisiológico al 0,9%, cuya cantidad a administrar vendrá dada por las necesidades individuales de cada paciente, aunque generalmente suele corresponder a 150 ml/kg/día durante un período aproximado de 48 horas.

- **Mantener un adecuado aporte calórico.** El objetivo es proporcionar suficiente contenido calórico con el fin de alcanzar una situación de anabolismo y revertir el catabolismo. Los requerimientos calóricos se incrementan en torno a un 40% durante una fase de descompensación. Siempre y cuando sea factible, dicho aporte deberá administrarse por vía enteral con polímeros de glucosa o "bebidas de urgencia" (véase apartado 1.3, Medidas domiciliarias).

En casos en los que no sea posible el uso de la vía enteral, se debe plantear administración endovenosa de suero glucosado al 10% a 2 ml/kg/h, con el aporte extra de electrolitos, sin proteínas. Puesto que de esta manera no se alcanzan los requerimientos calóricos necesarios, no debe mantenerse

más de 48 horas, por lo que, si en este plazo de tiempo no se ha podido reintroducir alimentación por vía enteral, debe plantearse nutrición por vía parenteral, utilizando fórmulas exentas de proteínas, donde la adición de insulina puede ser necesaria e incluso beneficiosa (induce anabolismo).

Se debe realizar una limitación en el aporte proteico para reducir la cantidad de sustratos y potenciar el anabolismo. No obstante, dicha limitación no debe sobrepasar las 24-48 horas puesto que puede provocarse una situación de catabolismo.

- **Corregir la acidosis metabólica.** Si no mejora con las primeras medidas de eliminación de toxinas, puede emplearse bicarbonato 1 Molar (M) o 1/6 M intravenoso. La corrección y el empleo de bicarbonato debe realizarse con cautela, puesto que el uso repetido de bolos de bicarbonato puede inducir hipernatremia, edema cerebral e, incluso, hemorragia cerebral.
- **Corregir la hiperglucemia,** muy comúnmente asociada en estas descompensaciones, que precisará incluso perfusión endovenosa de insulina.
- **Corregir las alteraciones iónicas tales como la hiperpotasemia,** frecuente también en este tipo de descompensaciones, que aparece de forma secundaria a la insuficiencia renal aguda.
- **Uso de fármacos detoxificadores:**
 - *L-carnitina:* durante la descompensación, existe eliminación de carnitina unida a ácidos orgánicos por la orina. Se propone la administración de 200-400 mg/kg/día vía oral, aunque otros autores prefieren dosis menores a esta. Si no se tolera vía oral, se puede administrar dosis de 100 mg/kg/día en perfusión intravenosa.

- En caso de hiperamoniemia, en función del nivel de los valores de amonio:
 - * Si amonio 50-150 $\mu\text{mol/L}$ (90-270 $\mu\text{g/dl}$) (descompensación leve):
 - L-arginina 700 mg/kg/día.
 - N-carbamilglutamato (Carbaglu®): 100 mg/kg/día. La dosis diaria inicial debe ser 100 mg/kg/día, llegando hasta 250 mg/kg si fuese necesario. Después debe ajustarse individualmente para mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales. Es un análogo de N-acetilglutamato que antagoniza la hiperamoniemia inducida por propionil-CoA.
 - * Si amonio 150-350 $\mu\text{mol/L}$ (270-630 $\mu\text{g/dl}$) (descompensación moderada):
 - Valorar el ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
 - Realización de las medidas anteriores.
 - Fenilbutirato de sodio 500 mg/kg/día. Su uso es discutido porque puede agravar el déficit de glutamina existente.
 - Benzoato de sodio 500 mg/kg/día i.v., quelante de amonio. Debe emplearse con cautela ya que puede producir depleción de acil-CoA mitocondrial.
 - * Si amonio > 350 $\mu\text{mol/L}$ (630 $\mu\text{g/dl}$) (descompensación grave):
 - Mismas medidas anteriores.
 - Depuración extrarrenal (el tipo de procedimiento debe ajustarse a la experiencia de cada Centro Hospitalario). Se plantea cuando se presentan dichos niveles de amonio, sin respuesta a las medidas anteriores en el transcurso de 3 horas.
- Uso de metronidazol: se utiliza metronidazol a dosis de 400 mg cada 8 horas por vía oral o intravenosa. Su objetivo es reducir la producción de propionato por las bacterias intestinales.
- En caso de estreñimiento, este debe ser corregido, pero nunca deben emplearse fármacos con lactulosa debido a que se transforma en propionato por las bacterias intestinales.
- En caso de fiebre, debe establecerse el uso inmediato de antipiréticos.
- Si es posible y se ha determinado un desencadenante de la descompensación, abordaje del mismo.
- En caso de existir una complicación clínica asociada, se debe proceder a la valoración inicial de la misma (abordaje con más detalle en apartado "Fase de mantenimiento de la descompensación").

Fase de mantenimiento de la descompensación

Objetivo: una vez estabilizado clínicamente al paciente y llevado a cabo las medidas anteriores, se debe proceder a una fase de mantenimiento.

- **Restricción del aporte proteico.** Es una de las medidas más importantes. Se deben ir reintroduciendo las proteínas en la dieta de forma muy progresiva. Hay que limitar pero asegurar la ingesta de aminoácidos esenciales precursores de propionil-CoA (valina, isoleucina, metionina, treonina) para reducir la elevada concentración de metabolitos. Si la única fuente proteica son los cereales y proteínas vegetales, se deberá suplementar la dieta con módulos proteicos. Este aporte proteico debe realizarse de forma uniforme a lo largo del día, y la cantidad de proteínas que

- se debe administrar es individual, acorde a la edad del paciente, actividad física, grado de descompensación... La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO), la Universidad de las Naciones Unidas (UNU) y la Organización Mundial de la Salud en 2007, emitieron un documento de consenso donde se establecían los requerimientos proteicos mínimos según estas características.
- **Aporte adecuado de calorías:** si fue necesaria la administración inicial de nutrición por vía parenteral, debe utilizarse de nuevo la vía enteral (oral o sonda nasogástrica) tan pronto como sea posible. Se debe valorar la necesidad de la realización de gastrostomía de alimentación en aquellos casos en los que no pueda asegurarse a largo plazo la alimentación por vía oral o precisen de nutrición por sonda nasogástrica de forma indefinida.
 - **Aporte adecuado de minerales y vitaminas:** evitar riesgo de osteoporosis por el déficit de minerales secundario a la restricción proteica de estos pacientes.
 - **Empleo de cofactores:** vitamina B₁₂ (Hidroxibalaminina) 1 mg intramuscular, biotina 10-40 mg vía oral o enteral por vía nasogástrica o gastrostomía, piridoxina 1.000 mg vía oral o enteral y L-carnitina a dosis menores que en la fase aguda de la descompensación, de 50-100 mg/kg/día vía oral o enteral.
 - Continuar con el ciclo de administración de metronidazol.
 - Uso de antipiréticos y medidas contra el estreñimiento en caso de que fueran necesarias.
 - Determinación de parámetros analíticos añadidos. En esta fase, se debe determinar:
 - *Gasometría venosa:* monitorizar la corrección de la acidosis metabólica preexistente en la fase aguda de la descompensación.
 - *Glucosa:* por el riesgo de hiperglucemia existente en la descompensación.
 - *Hemograma:* objetivar la presencia de neutropenia, anemia o trombocitopenia.
 - *Iones en sangre:* vigilar cifras de sodio, potasio, calcio, fósforo, cloro.
 - *Función renal, hepática y pancreática* con el objetivo de valorar complicaciones clínicas asociadas.
 - Determinación de los niveles de lactato y amonio: el valor de amonio es el que determinará el momento óptimo de reintroducción de proteínas en la dieta.
 - *Ácido metilmalónico en sangre y orina:* requiere la disponibilidad del Laboratorio de Referencia.
 - Cuerpos cetónicos en orina.
 - Otros parámetros en función de la causa de descompensación sospechada.
 - **Abordaje en caso de complicación clínica concomitante:**
 - *Insuficiencia renal* (acidosis tubular renal y nefritis túbulo-intersticial): es la complicación más frecuente. La monitorización de la función renal es imprescindible, así como la determinación de iones en orina, puesto que suele haber pérdida incrementada de sodio.
 - *Pancreatitis aguda:* en ocasiones la lipasa y la amilasa plasmática están en valores normales, por lo que ante la sospecha clínica (dolor epigástrico, vómitos, ictericia), la ecografía de abdomen puede ser de utilidad.
 - *Miocardopatía:* se desconoce el por qué es más frecuente en la fase de

- recuperación. Se debe realizar un electrocardiograma con el fin de objetivar la presencia de arritmias, en especial el alargamiento del intervalo QT (por ello se deben evitar fármacos procinéticos que alarguen el intervalo QT).
- *Síntomas neurológicos*: pueden presentar movimientos epilépticos o síntomas extrapiramidales. Es importante evitar la administración de valproato de sodio, puesto que puede disminuir los niveles de carnitina. Por otro lado, puede aparecer afectación a nivel de los ganglios basales, dando lugar a síntomas tales como descoordinación motora, ataxia, fasciculaciones... Se han descrito casos de neuropatía óptica, por lo que el uso de antioxidantes puede estar indicado (vitamina E, coenzima Q₁₀). A veces es necesario el empleo de electroencefalograma o de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral para detectar dichas alteraciones.

Es importante señalar que, de cara a establecer la severidad clínica de la descompensación, además de tener en cuenta el grado de acidosis metabólica y/o el nivel de amonio en sangre, se debe evaluar la función renal, hepática, pancreática, nivel de iones y glucosa en sangre, así como el estado clínico y la presencia o no de complicaciones asociadas.

1.7. Criterios de alta

Se podrá proceder al alta hospitalaria una vez se cumplan las siguientes condiciones:

- Mejoría clínica del paciente.
- Despistaje y, en su defecto, abordaje de las complicaciones clínicas asociadas a la descompensación.
- Corrección evidenciada analíticamente de la acidosis metabólica, hiperamoniemia, alteraciones iónicas, hiperglucemia o alteraciones en el hemograma que pudieran existir.
- Reconocimiento y abordaje de la causa precipitante de la descompensación.
- Se haya asegurado una correcto aporte calórico y correcta hidratación por vía enteral (oral, sonda nasogástrica o gastrostomía).
- Se enseñen correctamente al paciente y/o familiares las medidas domiciliarias para evitar, en la medida de lo posible, las descompensaciones y abordaje domiciliario en caso de aparición de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumgartner M, Horster F, Assoun M, Ballhausen D, Burlina A, Chapman K, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 130.
- Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JJR (eds.). *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases.* Berlín: Springer-Verlag; 2006. p. 81-92.
- British Inherited Metabolic Diseases Group. *Methylmalonic acidaemia (Adult).* Disponible online: <http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp> [Último acceso: junio de 2015].
- De las Heras J, Andrade F, Llarena M, Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP). En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 543-54.
- Dionisi-Vici C, Ogier de Baulny H. Emergency treatment. In: Saudubray JM, van

den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment*. 5th ed. Berlín: Springer; 2012. p. 103-14.

- Gokmen-Ozel H, Daly A, Davies P, Chahal S, MacDonald A. Errors in emergency feeds in inherited metabolic disorders: a randomised controlled trial of three preparation methods. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 776-80.
- 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.
- Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med*. 1983; 308: 857-61.
- Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2002; 25: 531-46.
- Report Of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and Amino acid requirements in human nutrition. WHO technical reports series. 2007. Disponible online en: http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_935_eng.pdf [Último acceso: junio de 2015].
- Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Disponible online: <http://es.scribd.com/doc/2846137/Trat-nutricional-de-Los-Errores-Del-Metabolismo#scribd> [Último acceso: junio de 2015].
- Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (IV). *Acta Pediatr Esp*. 2002; 60: 618-25.
- Stipanuk MH. Amino acid metabolism. Biochemical and physiological aspects of human nutrition. W.B. Saunders Company; 2000.
- Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 81-92.
- Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvet P, Depondt E, et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 288-98.
- Zwickler T, Riderer A, Haege G, Hoffmann GF, Kölker S, Burgard P. Usefulness of biochemical parameters in decision-making on the start of emergency treatment in patients with propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37: 31-7.

37.

Acidemia propiónica

F. Arrieta Blanco, A. Belanger-Quintana, M. Martínez-Pardo Casanova

1. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA LAS FAMILIAS

En esta primera parte, queremos poner en conocimiento de las familias en qué situaciones deben alarmarse, qué síntomas del paciente deben preocuparles, qué medidas han de tomar ya desde su domicilio, y qué datos valorar para llevar al paciente al hospital.

1.1. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación metabólica

Se clasifican en cinco estadios para facilitar a la familia la toma de decisiones.

- En caso de infección y/o vacunaciones recientes: con o sin fiebre, sin vómitos, sin rechazo de las comidas y neurológicamente bien. En esta situación clínica, la familia debe observar al paciente y tomar otras medidas (véase Medidas domiciliarias, apartado 1.2) pero no es preciso ir a ningún hospital.
- Vómitos: dos o más vómitos en el mismo día, sin fiebre y con rechazo de al menos 2 tomas (esto último es difícil de valorar en pacientes con rechazo habitual de la ingesta), no precisa en un principio valoración en hospital. Vigilar estrechamente por si aparecen síntomas nuevos (ausencia total de ga-

nas de comer, dolor abdominal, cetonas en orina, síntomas neurológicos). Seguir lo recomendado en apartado 1.2 de Medidas domiciliarias.

- Vómitos con rechazo de la comida, con o sin fiebre, y/o cetonuria positiva, sin afectación neurológica. Acudir al hospital más cercano.
- Lo anterior más afectación neurológica o bien afectación neurológica como única sintomatología. Irritabilidad, distonías, decaimiento, convulsiones, alucinaciones, sicosis aguda, tendencia al sueño, falta de respuesta, coma. Deberá acudir al hospital más cercano.

1.2. Medidas domiciliarias

Este apartado contiene recomendaciones para hacer en el domicilio del paciente con ánimo de tratar lo antes posible las causas que pueden dar lugar a una descompensación metabólica para evitarla.

Basándonos en los cinco estadios descritos en el apartado 1.1, se describe a continuación qué hacer en cada uno de ellos. Suponemos que el paciente está en tratamiento previo con alimentación limitada en proteínas y suplemento de aminoácidos sin metionina, treonina, valina e isoleucina (MTVI) (con/sin L-isoleu-

cina aparte), carnitina y probablemente metronidazol.

- **Estadio I:** en infección y/o post-vacunación, con o sin fiebre, antes de cualquier otro síntoma, durante 24-36 horas:

– Sin fiebre: si tiene gastrostomía, utilizar esta vía; si no la tiene dar por boca.

1. Mezcla 1: reducir un 50% el aporte de proteínas naturales de alto valor biológico (PAVB), dándolas como fórmula maternizada de inicio o como leche normal, añadiendo el preparado especial sin MTVI. Mezclar ambos preparados. Las proteínas de bajo valor biológico (frutas, hortalizas, zumos, patata pelada...) puede tomarlas si lo desea.

2. Aumentar ingesta de energía (kcal) un 30% bien solo con maltodextrina, o bien con un preparado que no lleva proteínas pero sí lleva maltodextrina, grasas, oligoelementos y vitaminas. En un adulto añadir 3 g de maltodextrina/kg de peso.

3. Repartir la "Mezcla alimenticia al 50%", a la que se le ha añadido la maltodextrina o el preparado energético sin proteínas, en 6 dosis tomándola cada 4 horas y evitando el ayuno.

4. Mantener la medicación que tuviere pero recomendamos dar L-carnitina en 6 tomas.

5. Tratar el proceso infeccioso según indicaciones de su médico.

– Con fiebre (> 38°C): valorar por su médico de cabecera; si la causa infecciosa fuera importante (varicela, herpes, infección de orina, neumonía, absceso amigdalino...) reco-

mendamos se remita al paciente a la Unidad de Referencia Metabólica. Si la infección fuera banal (respiratoria superior, gripe, amigdalitis...), cambiar solamente a Mezcla 2, hasta que la temperatura se mantenga inferior a 37°C, de la siguiente forma:

1. Mezcla 2: "Mezcla alimenticia 0%": suspender las PAVB (fórmula maternizada o leche) de la Mezcla 1. Prepararla con su preparado habitual sin MTVI con aporte mínimo de 60 g de proteínas, y llevando con agua a volumen final de 2 litros. Añadir la maltodextrina o el preparado energético sin proteínas correspondiente y la L-isoleucina, si la llevara. Administrar cada 3-4 horas. Cuando mantenga la temperatura < 37°C más de 24 horas, pasar a "Mezcla 1 (alimenticia al 50%)".

2. Seguir los puntos 2, 3, 4 y 5 descritos en el estadio sin fiebre, sin cambios.

6. Antitérmicos: paracetamol, ibuprofeno, nolotil. No utilizar aspirina.

7. Antibióticos, si su médico lo creyera oportuno.

- **Estadio II:** 2 o más vómitos con o sin fiebre y con o sin rechazo importante de las tomas, sin otros síntomas y sin cetonas en orina.

1. Mezcla 3, "Solución de polímeros de glucosa o maltodextrina y electrolitos para propiónica", compuesta por: 900 ml de agua + 75 g de maltodextrina + 8,4 g de bicarbonato sódico + 2 g de sal común. Dar 3 ml/kg/h (150-210 ml/h) las primeras 6 horas a débito continuo por sonda o muy poco a poco por boca, controlar cetonas en orina y si cetonas negati-

TABLA 1. Necesidades energéticas y líquidos en adultos

Edad (años)	Necesidades energía (kcal/kg/día)	Necesidades líquidos (ml/kg/día)	Necesidades de glucosa (mg/kg/min)	Maltodextrina (g/kg/día)*	Preparado energético sin proteínas (g/kg/día)*
> 15	25 - 33	35 - 40	2 - 4	3	3

*g de maltodextrina/día y g de preparado energético sin proteínas para aumentar un 30% las kcal diarias; 1 g de maltodextrina proporciona 4 kcal; 1 g de preparado energético sin proteínas proporciona 4,5 kcal.

vo y tolera la Mezcla 3, pasar a las 6 horas a Mezcla 2 que se dará cada 4 horas durante 24 horas. Esta Mezcla 3 contiene en cada 100 ml: 8,33 g de glucosa, 10 mEq de bicarbonato y 13 mEq de sodio y proporciona al paciente glucosa 4,2 mg/kg/min.

2. Controlar: persistencia de los vómitos, cetonas en orina, dolor abdominal, trastornos agudos psicológicos de conducta, estado de conciencia, tendencia al sueño... si hubiera algún cambio, acudir al hospital. Controlar con Labstix® las cetonas en orina, si fueran positivas o muy positivas, acudir al hospital.

- Los Estadios III y IV se precisan tratar en un hospital (Protocolo de Urgencia para profesionales sanitarios).

2. PROTOCOLO DE URGENCIA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

2.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La acidemia propiónica (PA, MIM #606054) es una acidemia orgánica hereditaria, que habitualmente debuta en período neonatal como encefalopatía tipo intoxicación. Se debe a una deficiencia de propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial que carboxila el propio-

nil-CoA (PCoA) precisando biotina como cofactor, transformándolo en D-metilmalonil-CoA (MMCoA). Este, mediante otra reacción metabólica diferente, se convierte en succinil-CoA que es un metabolito del ciclo de Krebs mitocondrial (Fig. 1).

El PCoA se forma a partir del catabolismo de:

- Cuatro aminoácidos esenciales: metionina, treonina, valina e isoleucina (MTVI), contenidos en las proteínas naturales de la alimentación, por lo que en el tratamiento limitamos las proteínas naturales.
- De la cadena lateral del colesterol, por lo que en la dieta debemos valorar la ingesta de colesterol.
- De la oxidación de ácidos grasos de cadena impar (OLCFA: *Odd Long Chain Fatty Acids*), cuyos productos finales son acetyl-CoA, que sintetiza cetónicos, y PCoA. Estos ácidos grasos solo los fabrican los pacientes con acidemia propiónica, por lo que no los podemos modificar con la dieta. Si un paciente con acidemia propiónica se descompensa, sus OLCFA se oxidan y sintetizan cetonas. Para evitar la oxidación de los OLCFA, damos hidratos de carbono (glucosa y/o maltodextrina), con o sin insulina, si se precisara.
- Del metabolismo anaerobio bacteriano intestinal con producción de propio-

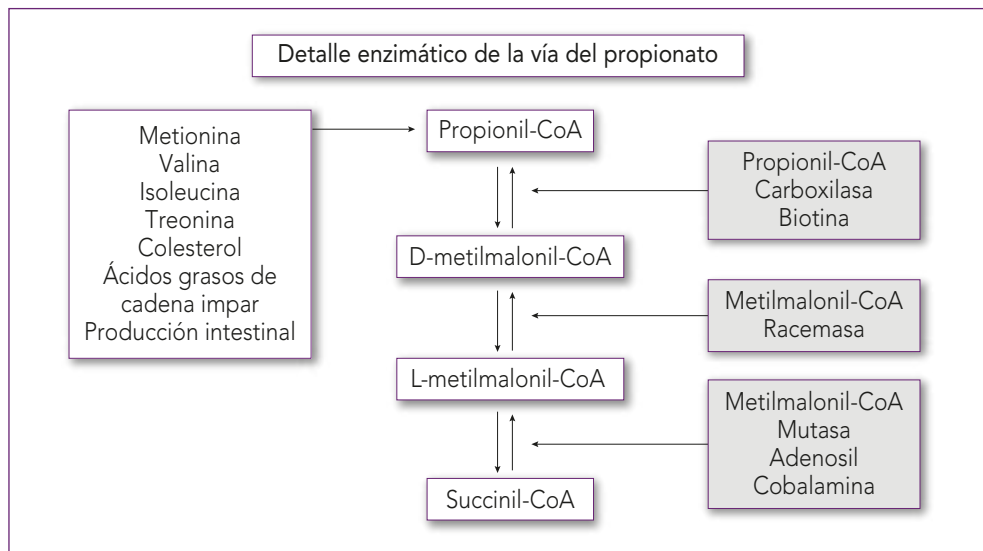


FIGURA 1. Fuentes de ácido propiónico.

nato, que puede ser absorbido desde el colon. Por ello, en el tratamiento damos antibióticos orales, como metronidazol, para modificar el desarrollo bacteriano y disminuir un 25% la producción endógena de PCoA.

Fisiopatología

Fisiopatológicamente, el exceso de PCoA por defecto en su carboxilación:

- El PCoA tiene 5 átomos de carbonos y su exceso se utiliza en la formación endógena de ácidos grasos de cadena larga (se van añadiendo 2 carbonos en cada reacción de síntesis) por lo que la cadena final siempre es impar (OLCFA) que no existen en los mamíferos, por lo que cuanto más PCoA haya, mayor producción de OLCFA, que puede ser un indicador del estado metabólico.
- Se oxida produciendo: 3-hidroxi-propionil-CoA (3-hidroxi-propionato) que se esterifica con carnitina libre (L-carnitina) produciendo propionilcarnitinas

(C3) con gasto de L-carnitina, y con glicina eliminando propionilglicina en la orina.

- A nivel mitocondrial el exceso de PCoA actúa a diferentes niveles:
 - Se condensa con el oxalacetil-CoA del ciclo de Krebs formando metilcitrato, que es un potente tóxico del ciclo de Krebs mitocondrial, disminuyendo la síntesis de citrato (metabolito inicial del ciclo de Krebs).
 - Como el PCoA no se carboxila, no se forma succinil-CoA y esto condiciona una disminución de un intermediario del ciclo de Krebs y también una depleción del DNA mitocondrial (mtDNA) con afectación de los complejos de cadena respiratoria mitocondrial.
 - Inhibe directamente todos los enzimas dependientes de CoA, con depleción de CoA mitocondrial, afectando a diferentes enzimas del ciclo de Krebs, a los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial,

a las reacciones de oxido-reducción mitocondrial (OXPHOS), a la activación del ciclo de la urea y a otras vías intramitocondriales de detoxificación.

2.2. Valoración inicial en Urgencias

Análítica de Urgencias

En descompensación aguda con encefalopatía y cetoacidosis: bien como debut o bien secundaria a infección, estrés, ayuno o trasgresión de la dieta.

A pesar de la encefalopatía y/o coma, no efectuar punción lumbar hasta no conocer los niveles de amonio, por el riesgo de enclavamiento por edema cerebral, si el amonio fuera $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($270 \mu\text{g/dl}$).

Debemos solicitar los siguientes estudios:

Estudios bioquímicos

Sangre

- Resultados urgentes:
 - Gasometría con lactato (hay acidemia metabólica).
 - Amonio.
 - 3-OH-butirato.
 - Glucemia.
 - Hemograma (hay neutropenia, anemia y/o plaquetopenia).
 - Bioquímica de suero: glucemia, úrico, urea, creatinina, proteínas totales, transaminasas, GGT, CK, iones (Na-K-Cl), calcio, lipasa, amilasa, PCR, troponina.
- Resultados lo antes posible:
 - Carnitina total (CT) y libre (CL) en plasma (unidades $\mu\text{mol/L}$).
 - Colesterol total, HDL y LDL colesterol), fosfatasa alcalina, fósforo inorgánico, albúmina y proteínas de vida corta.
 - Otra: hemocultivo si se precisara (PCR alto).

Orina

Labstix®: pH, glucosa, nitritos, cetónicos (mide acetoacetato) e iones.

Estudios de segundo nivel

- 1ª orina: ácidos orgánicos y aminoácidos.
- Plasma: aminoácidos y acilcarnitinas.

Pruebas complementarias

Radiología, ecografías abdominal y cardiaca, ecocardiograma (EKG) según síntomas y exploración clínica.

2.3. Medidas farmacológicas o de fluidos

Planteamiento general a la llegada a un hospital del paciente con acidemia propiónica y con encefalopatía tóxica (hiperamoniemia + trastornos de energía), deshidratación y cetoacidosis

1. Estabilizar al paciente: hemodinámicamente, vía respiratoria libre, saturación de oxígeno adecuada. Tomar las muestras de sangre (total y plasma) y orina indicadas en apartado anterior.
2. Valorar toma de vía central para extracciones (el amonio y el lactato se han de tomar sin compresión, preferiblemente arterial) sino también para tratamientos de detoxificación.
3. Sondaje nasogástrico para medicación oral o utilizar gastrostomía con ella hecha. Si los síntomas del paciente nos hacen sospechar amonio $> 150 \mu\text{mol/L}$ ($270 \mu\text{g/dl}$) (Tabla 2), dar por sonda 1 g de Carbaglu® (5 comp de 200 mg) + 2 g de L-arginina, diluidos en 10-15 ml de salino o de bicarbonato 1/6 molar incluso antes de llegar los resultados del amonio.
4. Extracción de sangre para estudio.
5. Sondaje vesical, recogida de orina para estudios y control hemodinámico.

TABLA 2. Resumen: relación de la expresión clínica vs hiperamoniemia así como su tratamiento

Grado	Niveles amonio (μmol/L)*	Síntomas clínicos	Tratamiento
I. Leve	50-150	Somnolencia, irritabilidad, discreta ataxia	Dietético + L-arginina + Fluidos i.v. Añadir N-carbamilglutamato si no disminuye en 2 horas
II. Moderado	150-300	A: Letargia, pupilas poco reactivas, no midriasis. Convulsiones B: Coma con respuesta al dolor, pupilas medias, hipotonía	Dietético + Fluidos i.v. + L-arginina + N-carbamilglutamato + Fenilacetato (Fenilbutirato) +/- Benzoato
III. Grave	> 300	Coma sin respuesta al dolor, hipotonía, midriasis, movimientos de decorticación	Depuración extrarrenal + todo lo anterior

*Unidades niveles de amonio: Leves: 50-150 μmol/L (90-270 μg/dl); Moderados: 150-300 μmol/L (270-540 μg/dl); Graves: > 300 μmol/L (540 μg/dl).

Modificada de Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida, 2ª ed. Madrid, 2009.

- Suspender todo aporte de proteínas que llevara (durante 24-48 horas) y salvo medicación que deba darse vía oral, no utilizar esta vía.
- Rehidratar con fluidos a 1-1,5 veces las necesidades basales/día, con fluidos con osmolaridad lo más cerca posible a la plasmática (150-180 mOsmol/L) para evitar edema cerebral. Iniciar con dosis de *shock* 10-15 ml/kg durante 1 hora, dependiendo del estado del paciente, seguir con fluidos adecuados para 24 horas, dependiendo de controles de glucemia, cetónicos, gaseometría, iones y amonio.
- Inhibir el catabolismo con aporte de glucosa 3-4 mg/kg/min, pudiendo añadir perfusión de insulina (diluida en salino) a dosis entre 0,01-0,08 UI/kg/h si glucemia > 250 mg/dl (14 mmol/L). No suspender la glucosa bajo ningún concepto a pesar de tener hiperglucemia, si la hubiere.
- Corrección acidosis: con bicarbonato a dosis de "mEq de CO₃H" para tamponar acidosis = $[0,15 \times \text{Exceso de bases (EB)} \times \text{Peso (kg)} / 3]$ = ml de bicarbonato sódico 1 M (8,4%) a pasar en la 1ª hora de tratamiento. 1 ml de bicarbonato sódico al 8,4% contiene 1 mmol, pero esta solución debería ser diluida como mínimo al 1:5 en glucosa al 5%. Repetir pH y seguir corrección.
- Iniciar el aporte intravenoso de carnitina a dosis de 200 mg/kg/día endovenosa, siendo la 1ª dosis en bolo de 100 mg/kg intravenosa y seguir con 200 mg/kg/día repartiéndola en 4 dosis intravenosas/día.
- Corrección de la hiperamoniemia, que es un cuadro tóxico de urgencia vital. La Tabla 2 indica los niveles de amo-

TABLA 3. Medicamentos para disminuir la hiperamoniemia en acidemia propiónica en mayores de 15 años

- L-Arginina:** activa la N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS)
DOSIS: 200 mg/kg/día (máximo 6 g/día)
PRESENTACIÓN:
 - INTRAVENOSA: existe como fórmula magistral
 - ORAL: L-arginina cristalizada (SHS); L-arginina cristalizada sobres de 7 g y ampollas bebibles 10 ml (NM); L-arginina diluida al 20% (g/100 ml) y ampollas bebibles de 1 g de aspartato de arginina/10 ml Sorbenor® (Cassen)
- N-carbamilglutamato (NCG) = Ácido carglúmico**
DOSIS: 1ª dosis, 100 mg/kg por sonda, continuar vía oral 25-62,5 mg/kg cada 6 horas
PRESENTACIÓN: Carbaglu® (comp 200 mg) (Orphan Europe)
- Quelantes de amonio: fenilbutirato y benzoato**
DOSIS: 1ª día infusión intravenosa de fenilbutirato y benzoato sódico: 90 minutos bolo de 250 mg/kg (cada uno de ellos). Continuar con 5,5 mg/m²/día. A partir de las 24 horas, vía oral o vía intravenosa 5,5 mg/m²/día (máximo 12 g/día)
PRESENTACIONES
 - **Fenilacetato + Benzoato:** Ammonul® (Swedish Orphan): 100 mg de fenilacetato + 100 mg de benzoato/ml por vía i.v. Presentación: viales de 50 ml
 - **Fenilbutirato endovenoso:** existe como fórmula magistral
 - **Fenilbutirato:** polvo oral Ammonaps® (Orphan, Suecia) con recipiente de 1 g; y Pheburane® (Lucane Pharma) en forma de microgránulos insípidos
 - **Benzoato endovenoso:** existe como fórmula magistral
 - **Benzoato sódico.** Presentación: polvo cristalizado (Laboratorio de productos químicos) no hay preparado farmacológico

NOTA: algunos autores recomiendan en la hiperamoniemia de las acidemias propiónicas, no dar fenilacetato ni fenilbutirato, ya que ambos hacen disminuir la glutamina que, en el caso de las acidemias propiónicas, ya está bastante disminuida a pesar de la hiperamoniemia.

NOTA: La concentración máxima por infusión es 50 mg/ml para benzoato sódico o fenilbutirato sódico y 100 mg/ml para L-arginina.

Modificada de Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida, 2ª ed. Madrid, 2009.

nio relacionándolos con la clínica y el tratamiento.

- Medidas extracorpóreas de detoxificación: hemodiálisis con ultrafiltrado si el amonio es > 300 µmol/L (540 µg/dl). Mantener la hemodiálisis hasta que el amonio sea < 150 µmol/L (270 µg/dl) mantenido.
- Medicaciones a emplear para disminuir hiperamoniemia (Tabla 3). Si

el paciente tuviera signos neurológicos, no esperar a los resultados del amonio; ir preparando la hemodiálisis y mientras tanto comenzar a tratar la hiperamoniemia:

- **Ácido carglúmico (Carbaglu®:** comprimidos de 200 mg de Orphan Europe) 1ª dosis, 100 mg/kg por sonda nasogástrica diluido en suero fisiológico o bicarbonato 1/6 molar.

Seguir Carbaglu® por vía oral a dosis de 25-62,5 mg/kg cada 6 horas, hasta amonemia < 150 µmol/L (270 µg/dl), controlada cada 3-4 horas.

- L-arginina, a dosis de 200 mg/kg/día con dosis máxima de 6 g/día. La primera dosis recomendamos que sea de 2 g y por vía intravenosa en 120 minutos y puede ser administrada al mismo tiempo que el Carbaglu® a la llegada en base a la sintomatología. En caso de no ser posible la vía endovenosa, se intentará con las formas orales. Tras la primera dosis repartir la dosis de 24 horas en 4-6 dosis.
- Controlar amonio a las 2-4 horas.
- Quelantes de amonio: fenilbutirato y benzoato.

DOSIS: 1^{er} día, infusión intravenosa de fenilbutirato y benzoato sódico: 90 minutos bolo de 250 mg/kg (cada uno de ellos). Continuar con 5,5 mg/m²/día. A partir de las 24 horas, vía oral o vía intravenosa 5,5 mg/m²/día (máximo 12 g/día).

PRESENTACIONES:

- Fenilacetato + Benzoato: Ammonul® (Swedish Orphan): 100 mg de fenilacetato + 100 mg de benzoato/ml por vía i.v. Presentación: viales de 50 ml. Recomendamos poner la 1^a dosis al finalizar la infusión de L-arginina endovenosa (si se pusiera), si el amonio se mantuviera > 350 µmol/L (630 µg/dl).
- Fenilbutirato endovenoso: existe como fórmula magistral.
- Fenilbutirato vía oral: polvo oral Ammonaps® (Orphan, Suecia) con recipiente de 1 g.
- Benzoato endovenoso: existe como fórmula magistral.

- Benzoato sódico. Presentación: polvo cristalizado (Laboratorio de productos químicos) no hay preparado farmacológico.

- Seguir con la hemodiálisis, hasta conseguir un amonio < 150 µmol/L (270 µg/dl) y sobre todo a mantenerlo.
 - El fenilacetato (fenilbutirato) y el benzoato pueden suspenderse posiblemente en 24 horas, habiendo incluso discusión actual de si se deben o no emplear en las hiperamonemias de la acidemia propiónica.
 - No suspender el Carbaglu® hasta mantener amonios normales y < 50 µmol/L (90 µg/dl) comiendo el 100% de las proteínas indicadas en la alimentación.
12. Mantener en todo momento, a partir del 2^o día de tratamiento, un aporte energético adecuado, recomendamos aporte mínimo de 35 kcal/kg aunque, al estar en situación aguda, sería adecuado aumentarlas a 45-50 kcal/kg. Se puede utilizar la vía parenteral con alimentación intravenosa con glucosa + grasas o la vía oral por sonda a débito continuo con preparado especial con maltodextrina, grasas, oligoelementos y vitaminas.
13. Otras medidas: transfusión de hemáties o plaquetas, si se precisa. Tratar proceso infeccioso, si lo hubiere. Recomendamos dar medicación oral para disminuir flora anaerobia con metronidazol.

Pasar de la fase aguda a la fase subaguda en una descompensación metabólica de un paciente con acidemia propiónica

La alimentación sin proteínas no debe mantenerse más de 48 horas pero van a

ser los niveles de amonio en sangre los que nos van a limitar el comienzo en la administración de proteínas. Iniciar las proteínas en cuanto se pueda, manteniendo el Carbaglu®, con preparado sin suplemento de aminoácidos (metionina, treonina, valina e isoleucina, MTVI) con aporte de 0,5 g de proteínas/kg; si el amonio no aumenta subir ingesta proteica con 0,3 g/kg de proteínas alto valor biológico; si el amonio sigue sin subir aumentar las proteínas sin suplemento de aminoácidos metionina, treonina, valina e isoleucina (MTVI) a 1 g/kg/día, por último subir PAVB hasta 0,7 g/kg/día pasando a la alimentación que previamente llevara en situación normal. Si mantuviera el amonio normal se puede suspender el Carbaglu®.

El resto de las medidas a seguir en la fase subaguda dependerá de la evolución y de la causa de la descompensación.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumgartner M, 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: 130-205.
- Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Conference Proceedings. Acute management of propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2012; 105: 16-25.
- de Keyzer Y, Valayannopoulos V, Benoist J-F, Batteux F, Lacaille F, Hubert L, et al. Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria. *Pediatric Research.* 2009; 66: 91-5.
- Ogier de Baulny H, Dionisi-Vici C, Wendel U. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.* 5th ed. Chp 19. Springer; 2012. p. 277-310.
- 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. Disponible en: <http://ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>
- Rivera H, Merinero B, Martínez-Pardo M, Arroyo I, Ruiz-Sala P, Bornstein B, et al. Marked mitochondrial DNA depletion associated with a novel SUCLG1 gene mutation resulting in lethal neonatal acidosis, multi-organ failure, and interrupted aortic arch. *Mitochondrion.* 2010; 10: 362-8.
- Saudubray J-M. Clinical approach to inborn errors of metabolism in paediatrics. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.* 5th ed. Chp 1. Springer; 2012. p. 4-54.
- Zwickler T, Riderer A, Haege G, Hoffmann GF, Kölker S, Burgard P. Usefulness of biochemical parameters in decision-making on the start of emergency treatment in patients with propionic acidemia. *J Inher Metab Dis.* 2014; 37: 31-7.

38.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease, MSUD)

J. Escobar-Sevilla, V. Contreras-Bolívar, J.J. Nava Mateos, J.M. Grau Junyent

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease, MSUD, ORPHA 511) es un error congénito del metabolismo que se caracteriza por un aumento de leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val) en todos los fluidos corporales. Leu, Ile y Val son aminoácidos ramificados (AACR) y su acúmulo se

produce por un déficit de actividad del complejo multienzimático α -cetoácido deshidrogenasa, segundo paso en el catabolismo de los AACR. El déficit de actividad de la transaminasa de AACR es excepcional (Fig. 1).

El complejo α -cetoácido deshidrogenasa está compuesto por tres subunidades: E1 (descarboxilasa dependiente de tiamina) que, a su vez, tiene dos subunidades α (2E1 α , gen *BCKDHA*) y dos β (2E1 β , gen *BCKDHB*); E2 (dihidrolipoil transacilasa,

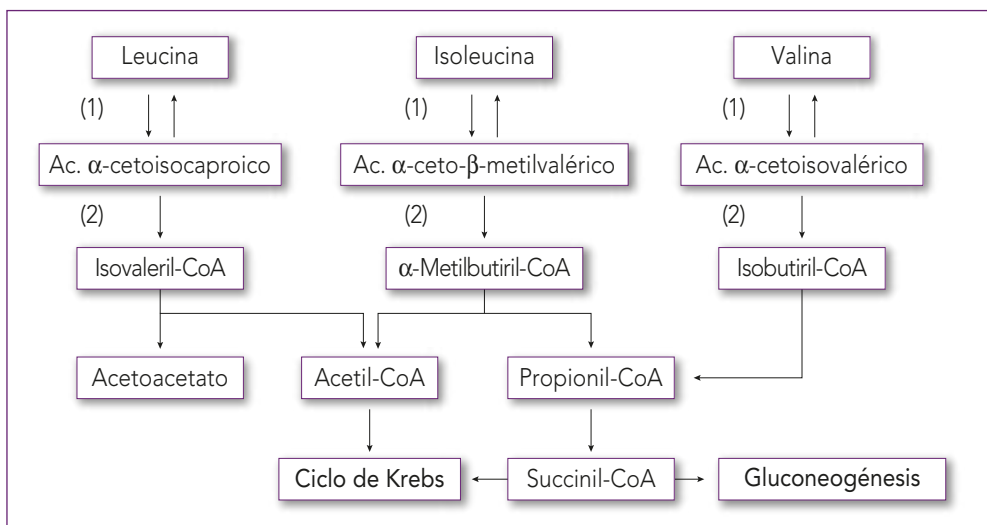


FIGURA 1. Rutas metabólicas de los aminoácidos ramificados (AACR). 1) Transaminasa de los AACR. 2) Complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada.

gen *DBT*) y E3 (dihidrolipoil deshidrogenasa, gen *DLA*). Dicho complejo lleva asociado dos enzimas reguladoras, fosfatasa y quinasa.

La toxicidad principal que se produce en la MSUD es neurológica, con principal protagonismo de la Leu y su ácido, el α -cetoisocaproico como neurotoxinas. La leucina interfiere en la regulación del volumen celular, provocando edema cerebral.

Diagnóstico

El diagnóstico de la MSUD se realiza mediante el análisis de aminoácidos en plasma, apreciándose un aumento de Leu, Ile y Val. Se encuentran además elevados sus respectivos α cetoácidos en orina: α -cetoisocaproico, α -ceto- β -metilvalérico y α -cetoisovalérico. Prácticamente constante en la MSUD es la presencia de aloisoleucina, esteroisómero de la Ile por racemización no enzimática de este aminoácido. La confirmación del diagnóstico se realiza con análisis genético de los genes que codifican el complejo enzimático. Dicho análisis se puede realizar con los nuevos métodos de secuenciación masiva del exoma, evitando de esta forma la secuenciación gen a gen del complejo enzimático en caso de que no se identifique la mutación causal en el primer gen estudiado. Esta técnica podría ser especialmente interesante en variantes no clasificables o en pacientes que son diagnosticados en la edad adulta con un fenotipo clínico que difiere de los habituales. Con esta nueva tecnología de análisis del exoma se podría valorar a la vez varios genes y por ello tener en cuenta varias alteraciones que pudiesen explicar la enfermedad de forma más consistente.

Existen fenotipos diferentes dentro de la MSUD:

- **Forma clásica:** de inicio neonatal y grave se caracteriza por hipoglucemia, ceto-sis sin acidosis, hiperlactacidemia e hiperamoniemia leve. Menos frecuente es la presentación con acidosis.
- **Forma intermedia:** ocurre entre 6 meses y 6 años. Los pacientes comienzan con retraso psicomotor, ataxia o convulsiones. Estos pacientes apenas presentan crisis y se ven más afectados por problemas en el desarrollo.
- **Forma intermitente:** los pacientes presentan un desarrollo neurocognitivo normal. Sin preferencia de edad, y frecuentemente desencadenado por un factor de estrés (quemaduras, transgresión dietética con alta ingesta proteica, gastroenteritis, otras infecciones y/o cirugía) desencadenan una descompensación metabólica similar en presentación y perfil bioquímico a la forma clásica.
- **Forma sensible a la tiamina:** grupo heterogéneo en el que se incluyen aquellos que presentan una respuesta favorable a la administración de tiamina. Se produce un descenso rápido de las concentraciones de AACR tras la administración de dosis variables de tiamina (10-1.000 mg/día). Generalmente se asemejan a la forma intermitente.
- **Deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (E3):** dicha subunidad es común a los complejos piruvato deshidrogenasa (PDH) y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa. Clínicamente similar a la forma intermedia, con deterioro neurológico progresivo, acidosis láctica y alfa-cetoglutarato.
- **No clasificable:** casos en que las concentraciones de AACR y la clínica difieren de las formas descritas. Probablemente corresponden a nuevas

mutaciones con diferentes expresiones fenotípicas.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

La descompensación se produce por un factor desencadenante, siendo frecuente la enfermedad febril, gastroenteritis o ayuno como factores precipitantes. Puede ocurrir en tan solo unas horas pero no siempre resulta evidente, pudiendo presentarse sin hipoglucemia, hiperamonemia o acidosis con clínica de apatía, ataxia y alucinaciones. Signos precoces de descompensación pueden ser letargia, ataxia, vómitos o irritabilidad. Los aminoácidos en plasma pocas veces pueden medirse con urgencia por lo que el tratamiento debe basarse en la situación clínica.

En la descompensación metabólica aguda clásica se pueden encontrar diferentes grados de encefalopatía acompañada de diversas alteraciones neurológicas (opistótonos, oftalmoplejía, ataxia, etc). Estas alteraciones pueden asociar hipoglucemia cetósica, acidosis, hiperlactacidemia e hiperamonemia leves.

Es característico el olor "dulzón" de la orina de estos pacientes, de ahí el nombre de la enfermedad.

1.3. Medidas farmacológicas o de fluidos

Objetivos del tratamiento

- Disminuir los niveles de AACR.
- Frenar el catabolismo de proteínas.
- Promover anabolismo con una dieta hipercalórica combinada con una fórmula libre en AACR, fluidos y aporte energético adecuado.
- Asegurar balance entre leucina, iso-leucina y valina durante la descompensación aportando suplementos individuales, si es preciso.

FASE AGUDA

Los episodios de descompensación metabólica aguda (DMA) deben ser tratados enérgicamente. La resucitación con fluidoterapia está indicada durante la sospecha de DMA ya que la diuresis forzada es útil para la detoxificación. Antes de tener el cálculo de calorías totales, las necesidades de proteínas y de volumen, debe iniciarse aporte calórico con hidratos de carbono, bien en forma de polímeros de glucosa o dextrosa intravenosa. De forma concomitante se debe administrar volumen en forma de suero salino fisiológico para corregir las alteraciones hemodinámicas. En este capítulo se proponen diferentes formas de aporte calórico y de volumen inicial antes de la administración según los cálculos calóricos.

Valoración inicial en Urgencias

- Máxima prioridad de asistencia.
- Si el paciente está en *shock* o claramente afectado, considerar traslado a UCI.
- Inserción de vía periférica.
- Pruebas a solicitar:
 - Gasometría y equilibrio ácido-base.
 - Lactato y amonio.
 - Hemograma.
 - Bioquímica (urea, electrolitos, cuerpos cetónicos, calcio, proteínas totales).
 - Orina: aminograma, alfa-cetoácidos, ácidos orgánicos.
 - Aminoácidos en plasma.
 - Hemocultivo, urinocultivo.

Terapia inicial

- **Técnicas extracorpóreas:** consiguen un rápido descenso de AACR. En la mayoría de los casos el tratamiento en principio se realiza sin técnicas de depuración extracorpóreas, puesto que se requiere experiencia (Tabla 1).

TABLA 1. Indicaciones de técnicas extracorpóreas

Al diagnóstico

- Síntomas neurológicos graves
- Leucina > 2.500 µmol/L (> 33 mg/dl)
- Cetoacidosis
- Intolerancia oral

Tras 24 horas de tratamiento

- No mejoría clínica
- Leucina > 1.000 µmol/L (> 13 mg/dl)
- Descenso de leucina < 500 µmol/L (< 6,5 mg/dl)

TABLA 2. Requerimientos proteicos y energéticos en la MSUD*

	Proteínas (g/kg)	Leucina (mg/kg)	Isoleucina (mg/kg)	Valina (mg/kg)	kcal/kg
Escolares	1,5-2	20-40	5-15	10-30	60-80
Adolescentes adultos	1-1,2	5-15	5-15	10-30	40-60

*Según Wappner y Gibson. MSUD: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease).

- **Soporte nutricional:** la terapéutica que se usa para disminuir los niveles AACR es la inducción del anabolismo proteico con una fórmula exenta de AACR, frenar el catabolismo con un aporte calórico en forma de hidratos de carbono +/- lípidos y preservar la homeostasis corporal con aportes de agua a diferente concentración de cloruro sódico en función de la necesidad. Las necesidades calóricas de los pacientes con una descompensación de MSUD son en general mayores, puesto que el objetivo es frenar rápidamente el catabolismo proteico. Se tiene que asegurar que, por lo menos las necesidades basales de energía, sean administradas, puesto que frenar el catabolismo proteico, en caso contrario, es difícil.
 - **Administrar fórmula especial de aminoácidos exentos de AACR** vía oral o enteral continua por sonda nasogástrica con un cálculo calórico total del 150% sobre el gasto ener-

- **gético basal.** El cálculo del aporte proteico es de 1-3 g/kg/día (Tabla 2).
 - **Administrar hidratos de carbono** en forma de polímeros de glucosa y si fuese necesario (no tolerancia/insuficiente aporte calórico enteral) se puede administrar dextrosa 10% junto con insulina.
 - **Corregir la deshidratación** con suero salino fisiológico (NaCl 0,9%) si el paciente presenta depleción de volumen. En estos pacientes hay que asegurar una correcta hidratación, pues los niveles elevados de Leu condicionan en muchos casos una contracción del volumen intravascular. Hay que valorar las necesidades de agua ajustadas a la edad, incorporadas al déficit a estas.
 - **Vigilar la concentración de electrolitos** especialmente la hiponatremia; ya que puede empeorar el edema cerebral como factor coadyuvante. La concentración de Na en plasma ha de estar entre 140-145 mEq/ml.

TABLA 3. Dosis de polímeros de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración polímeros de glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml

Debe ser tratada con suero salino según los cálculos habituales, furosemida y considerar incluso el uso de manitol.

- **Controlar la hiperglucemia** con el objetivo de evitar el edema cerebral. Insulinoterapia habitual según protocolo local.
- **Iniciar nutrición parenteral** para alcanzar requerimientos calóricos y proteicos en aquellos casos en que la vía enteral sea insuficiente o esté contraindicada. Hay que tener en cuenta que las proteínas se administrarán en forma de fórmula exente de AACR.
- **Administrar tiamina (B1):** en todos los pacientes ha de realizarse una prueba con tiamina (10-1.000 mg/día). La respuesta a la tiamina es variable, hay casos en los que se produce un descenso rápido e importante de AACR y otros casos en los que no existe prácticamente respuesta. Hay que mantener la administración de tiamina durante 1 mes para valorar la respuesta.

Vía oral

La Tabla 3 muestra el cálculo de dosis y concentración de polímeros de glucosa (maltodextrina). Si el paciente tiene náuseas o lo rechaza, se puede usar más frecuentemente o infusión continua por sonda nasogástrica.

Vía intravenosa

- Dosis de carga de glucosa 200 mg/kg (2 ml/kg de suero glucosado al 10% o 1 mg/kg de glucosado al 20%) durante 20-30 minutos.
 - Suero salino fisiológico 10 ml/kg en bolo para resucitación hemodinámica inmediatamente posterior a la glucosa. Si el paciente está hipotenso, aumentar esta dosis hasta 20-30 ml/kg.
 - Sueroterapia de mantenimiento: Calcular déficits de volumen y suplementar con: suero salino 0,45%/glucosado 10%, para corregir los déficits en 24 horas.
 - Usando NaCl 0,9% y glucosa 5% una bolsa de 500 ml: retirar 50 ml de la bolsa de 500 ml, añadir 50 ml de glucosa al 50% (Glucosmon® R50).
 - Usando glucosa 10% una bolsa de 500 ml, añadir 15 ml de NaCl al 30%.
- Cálculo diario de fluidos:
- 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
 - 50 ml/kg entre 10 y 20 kg.
 - 20 ml/kg por encima de 20 kg.

NOTA: si la preparación de esta solución se demora, se debe mantener al paciente con suero glucosado al 10% sobre 5 ml/kg/h hasta preparar la solución adecuada.

- Revisar los electrolitos cada 24 horas. Especial atención a la hipopotasemia que posiblemente se desencadene tras forzar la diuresis.
- Valorar hiperglucemia y controlarla con insulina.

TABLA 4. Objetivos de AACR en plasma

	Leucina (Leu)	Valina (Val)	Isoleucina (Ile)
> 5 años	75 - 300 $\mu\text{mol/L}$	200 - 400 $\mu\text{mol/L}$	200 - 400 $\mu\text{mol/L}$

- Se puede añadir lípidos a razón de 2 g/kg/día (0,4 ml/kg/h en 20% solución) (SMOF Lipid 20%®, Lipoplus®, Structolipid®, Lipofundina LCT/MCT® 20%).
- Tratar infecciones subyacentes si existen.

Valoración de la evolución

- Comprobar el estado neurológico y general del paciente periódicamente incluyendo escala de coma de Glasgow.
- Control analítico de pruebas:
 - Gasometría y equilibrio ácido-base.
 - Lactato y amonio.
 - Hemograma.
 - Bioquímica (urea, electrolitos, cuerpos cetónicos, calcio, proteínas totales).
 - Orina: aminograma, alfa-cetoácidos, ácidos orgánicos.
 - Aminoácidos en plasma.
 - Hemocultivo, urinocultivo.
- Si aparecen signos de encefalopatía considerar traslado a UCI e inicio de hemodiálisis (Tabla 1).
- Reiniciar nutrición oral o enteral lo antes posible con fórmula libre en AACR. La reintroducción de proteínas naturales debe hacerse de forma lentamente progresiva, cuando los valores de leucina se encuentren entre 600-700 $\mu\text{mol/L}$.
- Reiniciar suplementos de valina e isoleucina cuando sus niveles se encuentren en el límite alto de sus valores recomendados. Los niveles de Leu se recomienda mantenerlos en el límite inferior de la normalidad (Tabla 4).

MANTENIMIENTO

La idea principal en la fase de mantenimiento es el mantener un aporte proteico para el cual los niveles de AACR no se eleven y propicien una descompensación, salvaguardando el correcto desarrollo del paciente.

El control de niveles de AACR se consigue con una dieta restringida en proteínas, principalmente aquellos alimentos con mayor contenido en Leu. El problema es que la mayoría de alimentos con contenido en proteínas de alto valor biológico tiene un porcentaje importante de Leu, con lo que finalmente alimentos con proteínas de alto valor biológico están restringidos en pacientes con MSUD (carne, huevo, pescado, lácteos).

Esta dieta, en la mayoría de las ocasiones, no cubre las necesidades de proteínas de estos pacientes, con lo que han de tomar un suplemento proteico exento de AACR.

Por otra parte, los niveles disminuidos de forma crónica de AACR puede ocasionar problemas, siendo quizás los más importantes en el desarrollo neurocognitivo. Por este motivo es necesario realizar controles periódicos de AACR y suplementar si es preciso.

BIBLIOGRAFÍA

- Dalmau J, Fernández A, Sánchez-Valverde F, Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.

- 4ª ed. Cap. 36. Madrid: Ergon; 2014. p. 531-42.
- Dixon MA, Leonard JV, Dixon MA, Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child*. 1992; 67(11): 1387-91.
 - Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2014; 112(3): 210-7.
 - Maple Syrup Urine Disease – Adult emergency management. British Inherited Metabolic Disease Group 2015. Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk/guidelines>
 - Maple Syrup Urine Disease – Pediatric emergency management. British Inherited Metabolic Disease Group 2015. Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk/guidelines>
 - Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002; 109(6): 999-1008.
 - Pulivanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17(4): 239-42.
 - Strauss KA, Puffenberger EG, Morton H. Maple Syrup Urine Disease. *GeneReviews*® 2006; 30.
 - Wappner RS, Gibson KM. Disorders of leucine metabolism. En: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JJR (eds.). *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlín: Springer-Verlag; 2006. p. 59-97.

39.

Trastornos del ciclo de la urea con hiperamoniemia

F. Arrieta Blanco, M. Martínez-Pardo Casanova, A. Belanger Quintana

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

Esta parte está dedicada al tratamiento en Urgencias de pacientes mayores de 15 años ya diagnosticados de alteración del ciclo de la urea y en tratamiento, como a aquellos pacientes que debutan en edad adulta y quienes no tienen diagnóstico ni tratamiento previos.

El objetivo de este capítulo es múltiple:

- Poner en conocimiento de los pacientes y familiares, en qué situaciones clínicas deben alarmarse, qué síntomas del paciente deben preocuparles y qué medidas han de tomar ya desde su domicilio.
- Qué datos clínicos deben ser valorados por la familia, para llevar al paciente al hospital.
- Qué datos clínicos y analíticos deben ser valorados en el paciente, a la llegada a un Servicio de Urgencias Hospitalario sin Unidad de Enfermedades Metabólicas, para sospechar y/o confirmar una hiperamoniemia, así como su tratamiento de urgencia hasta poderlo trasladar a una Unidad de Referencia.

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Las enfermedades del ciclo de la urea son una problemática frecuente en el

contexto de los errores innatos del metabolismo. Constituyen un ejemplo de enfermedades crónicas con posibilidad de descompensación aguda en forma de "crisis de hiperamoniemia" que pueden comprometer la vida del paciente. La función clásica del ciclo de la urea consiste en la eliminación del excedente de amonio procedente del metabolismo de los productos nitrogenados (proteínas y aminoácidos). Los diferentes enzimas del ciclo de la urea convierten el amonio en urea; actualmente los defectos en cada uno de estos pasos están bien documentados. Se distinguen entre enfermedades causadas por mutaciones en los enzimas mitocondriales [déficit de N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS), carbamil fosfato sintetasa (CPS I) y ornitina transcarbamilasa (OTC)] y en los enzimas citoplasmáticos [argininosuccinato sintetasa (ASS) que causa citrulinemia tipo I (CIT I), argininosuccinato liasa (ASL) que causa aciduria argininosuccínica y arginasa (ARG) que causa la argininemia] (Fig. 1). Todos ellos causan hiperamoniemia en diferentes grados de gravedad, están asociados con otras alteraciones metabólicas y pueden causar severas complicaciones neurológicas por lo que el tratamiento de esta enfermedad es urgente.

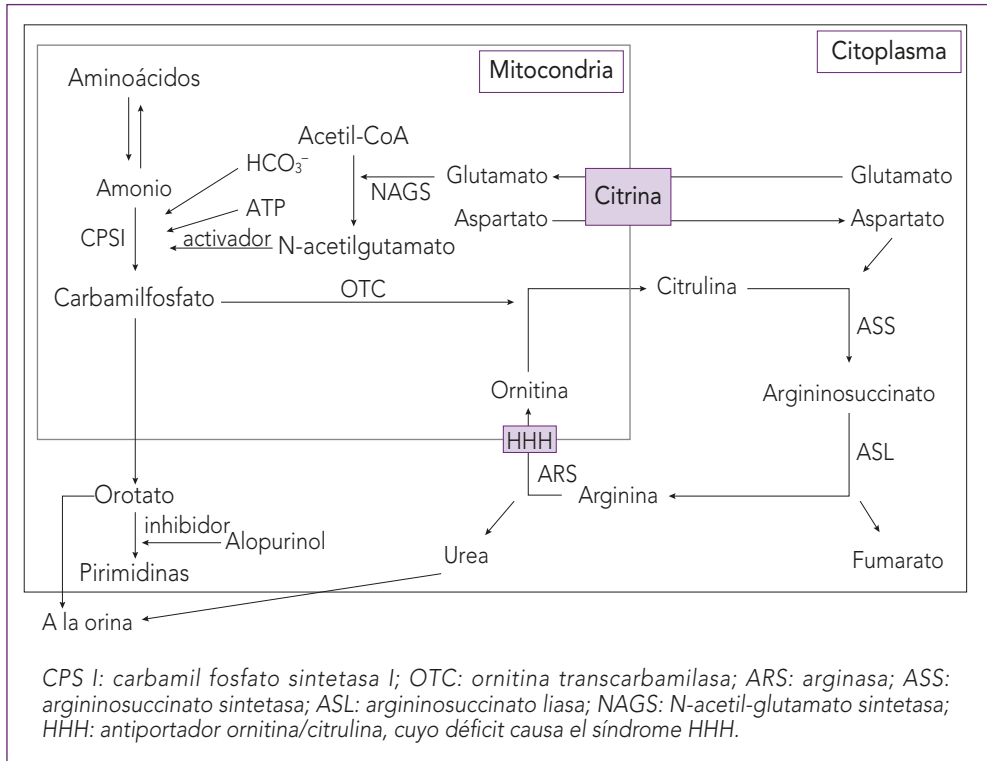


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

Las causas que dan lugar a que aumente la concentración de amonio en fluidos y tejidos corporales son variadas y se exponen en Tabla 1, pero todas ellas, tanto las hereditarias como las secundarias al acúmulo de un tóxico, van a acabar inhibiendo alguna de las reacciones del ciclo de la síntesis de urea, evitando la eliminación del exceso de nitrógeno, que acaba produciendo un aumento de amonio.

Definición de hiperamoniemia

Niveles de amonio en plasma: de sangre extraída venosa / arterial, con reposo del grupo muscular correspondiente y sin hipoxia (sin comprimir, ni sujetar y sin manguito), recomendando una vía de grueso calibre para evitar la hemólisis. La sangre se deposita en tubo de vacío con

EDTA en hielo, y se debe procesar en una hora.

- Normales si son menores de 50 $\mu\text{mol/L}$ (< 90 $\mu\text{g/dl}$).
- Hiperamoniemia: amonio en plasma > 50 $\mu\text{mol/L}$ (> 90 $\mu\text{g/dl}$).
- Clasificación de la gravedad de la hiperamoniemia.
 - Leves I: 50-100 $\mu\text{mol/L}$ (90-180 $\mu\text{g/dl}$).
 - Leves II: 100-150 $\mu\text{mol/L}$ (180-270 $\mu\text{g/dl}$).
 - Moderados: 150-300 $\mu\text{mol/L}$ (270-540 $\mu\text{g/dl}$).
 - Graves: 300-500 $\mu\text{mol/L}$ (540-900 $\mu\text{g/dl}$).
 - Muy graves: > 500 $\mu\text{mol/L}$ (> 900 $\mu\text{g/dl}$).
 - Riesgo de enclavamiento cerebral inmediato: > 700 $\mu\text{mol/L}$ (> 1.260 $\mu\text{g/dl}$).

TABLA 1. Enfermedades más frecuentes que pueden condicionar hiperamoniemia en mayores de 15 años, mecanismos de acción y soluciones a tener en cuenta

Etiologías de la hiperamoniemia	¿Por qué hay hiperamoniemia? Posibles soluciones
Sin hipoglucemia	
<p>Trastornos hereditarios del ciclo de la urea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS) • Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa (CPS I) • Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) • Deficiencia de arginosuccínico sintetasa (ASS), citrulinemia tipo I (CIT I) • Deficiencia de arginosuccínico liasa (ASL), aciduria arginosuccínica • Deficiencia de arginasa (ARG), argininemia 	<p>SOLO RESPONDEN al Carbaglu® la deficiencia de NAGS y alguna de CPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se forma NAG, no se activa CPS I y aumenta amonio • El amonio no se convierte en carbamil fosfato (CP) • El CP + ornitina no se transforman en citrulina y el exceso de ornitina bloquea el transportador • La citrulina + el nuevo N del aspartato no forman el arginosuccínico. Se acumula más amonio • No se forma arginina, no se activa la NAGS y el ciclo se detiene • No se forma ornitina y esta no puede pasar a la mitocondria, parándose el ciclo
<p>Por inhibición de la NAGS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por administración de ácido valproico • Acidemias orgánicas por alteración del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada <ul style="list-style-type: none"> – Jarabe de arce – Isovalérica y 3-metil-crotónica – Deficiencia múltiple de carboxilasas – Propiónica – Metilmalónica 	<p>TODAS RESPONDEN al Carbaglu®</p> <p>El exceso de los diferentes acil-CoA (valproil-; isovaleril-; 3-metil-crotonil-; propionil-; metil-malonil-CoA) se acumula, desplazando el acetil-CoA que es el sustrato de la actividad NAGS, por lo que esta se inhibe competitivamente. No se sintetiza NAG (N-acetil-glutamato) por lo que no se activa la CPS I y el amonio no puede convertirse en carbamil fosfato, acumulándose</p>
<p>Defecto del transportador de ornitina/citrulina (mitocondrial/citoplasmático)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de hiperamoniemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria (HHH) 	<p>NO RESPONDE al Carbaglu®</p> <p>No hay transporte de ornitina ni de citrulina entre mitocondria / citoplasma. El ciclo de la urea deja de funcionar</p>
<p>Defectos del transportador citoplasmático de aminoácidos dibásicos (arginina, ornitina, lisina y cistina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cistinuria • Lisinuria con intolerancia a las proteínas 	<p>RESPONDEN al Carbaglu® y a la citrulina</p> <p>Hay pérdida de L-arginina por orina y disminuye su absorción digestiva. La L-arginina es activador alostérico de la NAGS, por lo que esta no se activa y no se forma NAG</p>

TABLA 1. (Continuación) Enfermedades más frecuentes que pueden condicionar hiperamoniemia en mayores de 15 años, mecanismos de acción y soluciones a tener en cuenta

Etiologías de la hiperamoniemia	¿Por qué hay hiperamoniemia? Posibles soluciones
<p>Con hipoglucemia y <i>Reye's like</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de citrina, citrulinemia tipo 2 (CIT II) Deficiencia del contratransportador (lanzadera, intercambiador) de aspartato/2-ceto-glutámico (mitocondrial/citoplasmático) 	<p>No hay aspartato citoplasmático luego no hay aporte de N para formar arginosuccinato en el citoplasma, aumentando citrulina y se para el ciclo de la urea a nivel ASS. Por otra parte, hay fracaso hepático. <i>El amonio empeora con hidratos de carbono</i></p>
<p>Trastornos de la cetogénesis</p> <ul style="list-style-type: none"> Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutámica (deficiencia de HMG-CoA liasa y sintetasa) 	<p>RESPONDE al Carbaglu® La NAGS se inhibe por exceso de 3-hidroxi-3-metil-CoA</p>
<ul style="list-style-type: none"> Trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y media (LCAD, MCAD, LCHAD) Defecto múltiple de las acil-CoA deshidrogenasas (MADD o aciduria glutámica tipo II) 	<p>RESPONDEN al Carbaglu® Se acumulan acil-CoA de diferente longitud de cadena (de 6 a 18 carbonos) que inhiben NAGS, por lo que no hay NAG y no se activa la CPS I. El Carbaglu® activa la CPS I y disminuye el amonio</p>
<ul style="list-style-type: none"> Hiperinsulinemia con hiperamoniemia persistente (hiperactividad de la GDH, glutamato deshidrogenasa), HI-HA 	<p>La amoniogénesis parece ser de origen renal por hiperactividad de GDH. Puede haber disminución en los niveles de amonio con Carbaglu®, probar</p>

NAG: N-acetilglutamato; CP: carbamil fosfato; NAGS: deficiencia de N-acetil-glutamato sintetasa; CPS I: deficiencia de carbamil fosfato sintetasa; OTC: deficiencia de ornitina transcarbamilasa; ASS: deficiencia de arginosuccínico sintetasa; CIT I: citrulinemia tipo I; ASL: deficiencia de arginosuccínico liasa; ARG: deficiencia de arginasa, argininemia; HHH: síndrome de hiperamoniemia, hiperornitine-mia, homocitrulinuria; CIT II: deficiencia de citrina, citrulinemia tipo 2; LCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; MCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; LCHAD: deficiencia de 3-hiroxiacil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga; MADD: deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas; HI-HA: hiperinsulinemia con hiperamoniemia; GDH: glutamato deshidrogenasa.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en hiperamoniemia

El aumento de amonio se traduce clínicamente como una encefalopatía de mayor o menor grado pero siempre hay afectación neurológica y/o psiquiátrica. En casa solamente podemos actuar antes del aumento de amonio en sangre, en pacientes diagnosticados previamente

de un defecto del ciclo de la urea con tratamiento. Sin embargo, hay pacientes con defectos del ciclo de la urea que desconocen que lo tienen pues sus amonemias se han mantenido por debajo de 150 µmol/L (270 µg/dl) con síntomas muy vagos, y cuyo debut con hiperamoniemia grave superior a 300 µmol/L (540 µg/dl) puede coincidir con otro proceso que la

TABLA 2. Expresión clínica en relación con los niveles de amonio en sangre, en pacientes mayores de 15 años con alteraciones del ciclo de la urea, diagnosticados o no diagnosticados

Estadio	Niveles amonio* ($\mu\text{mol/L}$)	Síntomas clínicos
I. Leve	50- 100	Progresivos: Glasgow de 14-13
II.-Leve	100-150	Rechazo de la ingesta, vómitos, cefaleas. Somnolencia, irritabilidad, discreta ataxia. Glasgow: 13-11
III. Moderado	150-300	Cefalea, ataxia, letargia, responde al dolor, pupilas poco reactivas, trastornos del comportamiento, convulsiones Estado comatoso con respuesta al dolor, pupilas medias, hipotonía. Glasgow: 11-7 Si punción lumbar, puede haber enclavamiento
IV. Grave	300-700	Coma sin respuesta al dolor, hipotonía, midriasis, inicia movimientos de decorticación Glasgow: 7- 4
V. Muy grave	> 700	Coma sin respuesta verbal ni al dolor, episodios de apnea, flexión de decorticación, midriasis sin respuesta a la luz, extensión de descerebración. Glasgow: 3 - 1. Muerte

Valores del amonio en $\mu\text{mol/L}$, normal < 50 $\mu\text{mol/L}$. Cambio de unidades: Leves I: 50-100 $\mu\text{mol/L}$ (90-180 $\mu\text{g/dl}$); Leves II: 100-150 $\mu\text{mol/L}$ (180-270 $\mu\text{g/dl}$); Moderados: 150-300 $\mu\text{mol/L}$ (270-540 $\mu\text{g/dl}$); Graves: 300-700 $\mu\text{mol/L}$ (540-1.260 $\mu\text{g/dl}$); Muy graves: > 700 $\mu\text{mol/L}$ (> 1.260 $\mu\text{g/dl}$).

descompensa (acidemias orgánicas, embarazo y parto, varicela, herpes zoster, infecciones por gérmenes ureasa, procesos que condicionan vómitos y estrés, hemorragias digestivas, aumento de ingesta de proteínas, trastornos psiquiátricos agudos secundarios a hiperamonemia crónica que pueden condicionar cuadros de esquizofrenia, tratamientos con valproato/fenobarbital o carbamazepina por episodios convulsivos, tratamientos con corticoides, sedación por cirugía...).

Pacientes previamente diagnosticados y tratados de un defecto del ciclo de la urea o de otra enfermedad metabólica

Los síntomas que pueden presentar se clasifican en cinco estadios, de los cuales

solamente el primer estadio (sin síntomas) puede tratarse en casa; el resto precisa ir al hospital (Tabla 2).

- **Estadio leve I.** En caso de proceso infeccioso banal y/o vacunaciones recientes: con o sin fiebre, sin vómitos, sin rechazo de las comidas y neurológicamente bien, escala de coma de Glasgow de 14-15 puntos. En esta situación clínica, la familia debe observar al paciente y valorar disminuir la ingesta de proteínas durante 24-48 horas un 50%, si tuviera fiebre > 38°C, aumentando la ingesta de aporte energético con preparado especial sin proteínas. Mantener la medicación estrictamente como le hayan dicho en su Unidad de Refe-

rencia, pero no es preciso ir a ningún hospital salvo mala evolución (somnolencia, disminución ingesta, vómitos,...). Mantener vigilancia en casa salvo que comience a dar otros síntomas. Si el proceso infeccioso es varicela o herpes zoster, el paciente diagnosticado de defecto del ciclo de la urea debe ser valorado en hospital aunque no tenga fiebre.

- **Estadio leve II.** Cefalea continua con o sin vómitos, sin fiebre y con rechazo de alimento, puede haber irritabilidad y somnolencia. En principio debe hacerse una valoración en hospital de niveles de amonio en sangre que con estos síntomas pueden estar entre 50-150 $\mu\text{mol/L}$ (90-270 $\mu\text{g/dl}$).
 - Si el amonio es $< 50 \mu\text{mol/L}$ (90 $\mu\text{g/dl}$) (normal), disminuir al 50% la ingesta de proteínas y proceder como en el estadio leve I, pudiendo volver a casa.
 - Si el amonio está entre 50-100 $\mu\text{mol/L}$ (90-180 $\mu\text{g/dl}$) (Glasgow 14-13), vigilar estrechamente en el hospital, por si aparecen síntomas nuevos: vómitos, ausencia total de ganas de comer, síntomas neurológicos con ataxia, pupilas con respuesta lenta a la luz, tendencia al sueño y/o síntomas psiquiátricos. Suspender 100% la ingesta de proteínas, dar aporte energético por boca o sonda nasogástrica a débito continuo con preparado exento de proteínas y mantener medicación que previamente llevara. Repetir el amonio 6 horas después o antes si empeorara clínicamente.
 - Si el amonio está entre 100-150 $\mu\text{mol/L}$ (180-270 $\mu\text{g/dl}$) (Glasgow 11): hacer analítica. Iniciar medicación (véase tratamiento, en apartado 1.4). Suspender proteínas de la dieta y comenzar con alimentación con dextrosa, grasas y electrolitos a necesidades basales, con aporte de glucosa a 3 mg/kg/min (véase tratamiento en apartado 1.4), controlando amonio cada 3 horas. Ponerse en contacto con la Unidad de Referencia del paciente para posible traslado y seguir sus indicaciones.
- **Estadio III o grado moderado de descompensación:** se debe acudir al hospital, precisa Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Presenta: cefalea, letargia, pupilas poco reactivas, convulsiones, trastornos del comportamiento hasta coma con respuesta al dolor, pupilas medias, hipotonía. Glasgow: 11-7. Amonio en plasma entre 150-300 $\mu\text{mol/L}$ (270-540 $\mu\text{g/dl}$). Se debe hacer analítica. Avisar a la Unidad de Referencia y preparar traslado en UVI móvil si el estado del paciente lo permite. Tomar a ser posible vía venosa para fluidos. Suspender proteínas y de momento, salvo medicación precisa, no dar nada por vía digestiva, véase tratamiento en apartado 1.4, pero sí poner fluidos intravenosos.
- **Estadio IV o grado grave de descompensación.** Coma sin respuesta al dolor, hipotonía con hiperextensión de miembros, midriasis, inicia movimientos de decorticación, Glasgow: 7-4, con afectación general del paciente. El amonio está 300-500 $\mu\text{mol/L}$ (540-900 $\mu\text{g/dl}$). Remitir a un hospital con capacidad de tratamiento de pacientes con encefalopatía tóxica, UCI y depuración extrarrenal con hemodiálisis o hemodiafiltración veno-venosa. Precisa iniciar tratamiento hospitalario inmediato en Unidad de Vigilancia Intensiva con depuración extrarrenal y

posible apoyo respiratorio. Véase en tratamiento en apartado 1.4.

- **Estadio V o grado muy grave.** Glasgow < 3 y amonio > 700 $\mu\text{mol/L}$ (1.260 $\mu\text{g/dl}$). Gravísimo coma sin respuesta al dolor. Movimientos de descerebración. Hemorragias retinianas. Pausas de apnea y bradicardia. Midriasis. Alto riesgo de secuelas graves neurológicas. Riesgo de enclavamiento cerebral. Véase el tratamiento en apartado 1.4.

Pacientes adultos sin diagnóstico previo

La Tabla 1 muestra las patologías que pueden presentar hiperamoniemia en mayores de 15 años, entre las cuales se encuentran los trastornos del ciclo de la urea no diagnosticados en la edad infantil. Las patologías más frecuentes que pueden tener el debut en el adulto, coincidiendo con alguna causa desencadenante son:

- Deficiencia de NAGS y CPS I.
- Deficiencia de OTC en mujeres portadoras del gen afectado y deficiencia de ASS o citrulinemia tipo I.
- Deficiencia de citrina, citrulinemia tipo II.
- Acidemias orgánicas.
- Secundarias a drogas (valproato, antitumorales, restricciones nutricionales de arginina y dietas hipocalóricas-hiperproteicas pueden poner de manifiesto defectos del ciclo de la urea).
- Hiperornitinemia, hiperamoniemia, homocitrulinuria (HHH).
- Síndrome de hiperinsulinemia con hiperamoniemia persistente (HI-HA).
- Trastornos de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos: de cadena larga (LCAD), de cadena media (MCAD) y de cadena corta (SCAD).

La sintomatología es totalmente equiparable a la hallada en los defectos del

ciclo de la urea, a la que se añadirá la aportada por la propia enfermedad.

1.3. Valoración inicial en Urgencias Analítica de Urgencias

En descompensación aguda con encefalopatía: bien como debut o bien secundaria a medicaciones, infección, estrés, ayuno o trasgresión de la dieta. Debemos solicitar los siguientes estudios:

Estudios bioquímicos

Sangre

- *Resultados urgentes:*
 - Gasometría con lactato.
 - Amonio.
 - Lactato.
 - 3-OH-butirato.
 - Glucemia.
 - Hemograma.
 - Bioquímica de suero: glucemia, úrico, urea, creatinina, proteínas totales, transaminasas, GGT, CK, iones (Na-K-Cl), calcio, y PCR. Si se precisara: troponina, niveles valproato, otros tóxicos.
 - La Tabla 3 nos ayuda para el diagnóstico diferencial rápido de la etiología.
- *Resultados lo antes posible:*
 - Carnitina total (CT) y libre (CL) en plasma.
 - Si hipoglucemia con hiperamoniemia: insulina y péptido C.
 - Otras: hemocultivo si se precisara (PCR alto), valoración cardiológica (en trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga y acidemias orgánicas), valoración de retinopatía (en LCHAD).

Orina

Labstix®: pH, glucosa, nitritos, cetónicos (mide acetoacetato) e iones y urocultivos.

TABLA 3. Análítica urgente vs sospecha diagnóstica en hiperamonemias del adulto, sin diagnóstico previo

Con hipoglucemia	Acidosis metabólica pH sangre	Amonio (N < 50 μmol/L)	Lactato (N < 2,5 mM, < 20 mg/dl)	Transaminasas (N < 40 UI/L)	CPK (N < 190 UI/L)	Ácido úrico (N < 7 mg/dl)	3-OH-butilato Si > 0,7 mM hay síntesis de cetónicos
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	< 6,9	N o E	N o E	E	E	N	< 0,3 mmol/L
Trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos	< 7,0	N a muy E	> 3	E	E	N o E	< 0,4
Aciduria glutárica tipo II o MADD	< 7,2	> 150	> 2,5	E	E	E	< 0,4
Hiperinsulinemia + Hiperamonemia	7,3-7,4	< 300	N	N	N	N	Siempre < 0,3
Deficiencia de citrina o citrulinemia tipo II	Normal	N o muy E	N	Muy E	N	N	Según ayuno
Sin hipoglucemia							
Trastornos del ciclo de la urea	7,3-7,6	Muy E	N o E	E	N	N	Según ayuno
Enfermedad de jarabe de arce	7,1-7,2	N o leve (< 150)	N o E	N	N	N	> 0,5 mM
Acidemia isovalérica y 3 metil-crotonica	< 7,0	200-700	E	N o E	N	N o E	E (> 1 mM)
Academia propiónica y metilmalónica	< 6,9	> 700	E	N o E	Puede estar E	N o E	E
Deficiencia múltiple carboxilasas	< 7	> 200	> 2,5	N o E	N o E	N	E
Hiperamonemia-Hiperornitinemia-Homocitrulinuria (síndrome HHH)	7,2-7,4	200-350	N	N	N	N	Según ayuno
Defectos del transporte de aminoácidos dibásicos. Cistinuria. Lisinuria con intolerancia a proteínas	7,2-7,4 pH de orina > 7	120-250	N	N	N	N	Según ayuno

N: normal; E: elevado. Tabla reproducida con permiso de los autores. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes y neonatos de más de 30 días de vida. Madrid: Ergon.

Estudios de segundo nivel

1. Pacientes diagnosticados de trastornos del ciclo de la urea:
 - 1ª orina: aminoácidos y control metabólico.
 - Plasma: aminoácidos.
2. Pacientes sin diagnóstico etiológico:
 - 1ª orina: ácidos orgánicos, orótico y aminoácidos.
 - Plasma: aminoácidos, argininosuccínico, % CDT y acilcarnitinas.
 - La Tabla 4 nos da idea de las diferencias bioquímicas de cada enfermedad.

1.4. Tratamiento urgente en hiperamonemia de causa conocida o no

Todo paciente con hiperamonemia > 150 $\mu\text{mol/L}$ (270 $\mu\text{g/dl}$), precisa Unidad de Vigilancia Intensiva para efectuar adecuadamente el tratamiento. Si el amonio es > 300 $\mu\text{mol/L}$ (540 $\mu\text{g/dl}$) precisa medidas extracorpóreas de depuración de tóxicos, si > 500 $\mu\text{mol/L}$ (900 $\mu\text{g/dl}$) muy posiblemente pueda necesitar medidas de soporte vital y si fuera > 700 $\mu\text{mol/L}$ (1.260 $\mu\text{g/dl}$) hay alto riesgo de enclavamiento cerebral y muerte.

- **Corrección de la hiperamonemia.**

Las tablas 2 y 5 recogen niveles de amonio relacionándolos con la clínica y el tratamiento.

 - Medidas extracorpóreas de detoxificación: hemodiálisis con ultrafiltrado y/o hemodiafiltración veno-venosa continua si el amonio es > 300 $\mu\text{mol/L}$ (540 $\mu\text{g/dl}$). La diálisis peritoneal no es efectiva. Mantener la hemodiálisis hasta que el amonio sea < 150 $\mu\text{mol/L}$ (270 $\mu\text{g/dl}$) mantenido.
 - Medicaciones a emplear para disminuir hiperamonemia > 100 $\mu\text{mol/L}$ (180 $\mu\text{g/dl}$) (Tabla 6). Si el paciente tuviera signos neurológicos, no

esperar resultados del amonio, ir preparando la hemodiálisis pero mientras tanto comenzar a tratar la hiperamonemia:

- Ácido carglúmico (Carbaglu®: comprimidos de 200 mg, Orphan Europe) 1ª dosis, 100 mg/kg por sonda nasogástrica diluido en suero fisiológico o bicarbonato 1/6 molar (cuyas osmolaridades favorecen vaciamiento gástrico). Seguir con Carbaglu® por vía oral a dosis de 25-62,5 mg/kg cada 6 horas, hasta amonemia < 150 $\mu\text{mol/L}$ (270 $\mu\text{g/dl}$), controlada cada 3-4 horas. Utilizar Carbaglu® en pacientes sin diagnóstico previo para ver si responden, en deficiencias de NAGS y en deficiencias de CPS I que hayan respondido al Carbaglu®. Los defectos del ciclo de la urea por deficiencia de OTC, ASS, ASL y arginasa, no responden al Carbaglu®.
- L-arginina, a dosis de 200 mg/kg/día con dosis máxima de 6 g/día. La primera dosis recomendamos que sea de 200-250 mg/kg y puede ser administrada al mismo tiempo que el Carbaglu® a la llegada en base a la sintomatología. En caso de no ser posible la vía endovenosa se intentará con las formas orales. Tras la primera dosis repartir la dosis de 24 horas en 4-6 dosis.
- Controlar amonio a las 2-4 horas.
- Quelantes de amonio: fenilbutirato y benzoato.

Dosis: 1er día infusión intravenosa de fenilbutirato y benzoato sódico: 90 minutos bolo de 250 mg/kg (cada uno de ellos). Continuar con 5,5 mg/m²/día. A partir de las 24 horas, vía oral o vía intravenosa 5,5 mg/m²/día (máximo 12 g/día).

TABLA 4. Hiperamonemias de etiología desconocida que pueden debutar en el adulto. Hallazgos en el estudio metabólico que conducen al diagnóstico

Enfermedad	Aminograma en sangre	Aminograma en orina	Ácidos orgánicos en orina	Carnitina total (S)	Carnitina libre (S)	Acilcarnitina (S)
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	-	-	3-hidroxi-3-metilglutárico	Alta	Baja	Isovaleril
Trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos			<ul style="list-style-type: none"> • Normales • Patológicos • Patológicos • Dicarboxílicos de 14 a 18 carbonos 	Muy alta	Normal	
<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de CPT 1 • Deficiencia de CPT 2 • Deficiencia de translocasa • LCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa cadena larga • LCHAD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga • MCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media 	TODOS tienen altos la glutamina y la alanina		<ul style="list-style-type: none"> • 3-OH-dicarboxílicos de 14 a 18 carbonos • Dicarboxílicos de 6 a 12 carbonos 	N /Baja	Baja	Específicas de cada patología
Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) (GLUT II)	Tiene altos la glutamina y la alanina		<ul style="list-style-type: none"> • Glutárico, isovalérico y dicarboxílicos de 6 a 18 carbonos 	Baja	Baja	Isovaleril+ glutaril + acilcarnitinas de 6 a 18 carbonos
Hiperinsulinemia con hiperamonemia persistente (HH-HIA)	Aminoácidos de cadena ramificada bajos Insulina / glucosa > 0,34		Normales	Normal	Normal	Normales

TABLA 4. (Continuación) Hiperamoniemias de etiología desconocida que pueden debutar en el adulto. Hallazgos en el estudio metabólico que conducen al diagnóstico

Enfermedad	Aminograma en sangre	Aminograma en orina	Ácidos orgánicos en orina	Carnitina total (S)	Carnitina libre (S)	Acilcarnitina (S)
<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del ciclo de la urea • Deficiencia de NAGS • Deficiencia de CPS I • Deficiencia de OTC • Citrulinemia tipo I • Argininosuccínico aciduria • Deficiencia de arginasa 	Glutamina alta en todas <ul style="list-style-type: none"> • Citrulina baja • Citrulina baja • Citrulina baja • Citrulina alta • +Argininosuccínico • Arginemia alta 	<ul style="list-style-type: none"> • Orótico (-) • Orótico (-) • Orótico (+++) • Orótico (++) • Orótico (+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Orótico (-) • Orótico (-) • Orótico (+++) • Orótico (++) • Orótico (+) 	Normales o bajas	Normales o bajas	Normales
Enfermedad de jarabe de arce	Aminoácidos de cadena ramificada altos + aloisoleucina	Aminoácidos de cadena ramificada + Aloisoleucina		Baja	Baja	Acetilcarnitina
Acidemia isovalérica y 3-metil-crotonica	Glicina baja		<ul style="list-style-type: none"> • Isovalérico libre • + 3-OH-isovalérico • + 3 metil crotonico 	Baja	Baja	Isovaleril y 3 metil crotonil carnitinas
Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica (MMA)	En ambas: glicina, lisina y alanina altas; citrulina y arginina bajas y glutamina baja a pesar de la hiperamonemia	Glicina alta	En ambas: 3-OH-propiónico + tigilglicina + metilcitrato + propionilglicina En MMA: + metilmalónico	Muy baja	Muy baja	En ambas: propionil carnitinas. En MMA: + metilmalonil carnitina
Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)	Glicina y alanina: altas		Láctico, propiónico y 3-metilcrotonico	Muy baja	Muy baja	Acetil, propionil y 3 metilcrotonil

TABLA 4. (Continuación) Hiperamonemias de etiología desconocida que pueden debutar en el adulto. Hallazgos en el estudio metabólico que conducen al diagnóstico

Enfermedad	Aminograma en sangre	Aminograma en orina	Ácidos orgánicos en orina	Carnitina total (S)	Carnitina libre (S)	Acilcarnitina (S)
Síndrome hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria (HHH)	Ornitina muy alta	Homocitrulina				
1. Defectos del transportador de aminoácidos dibásicos	Cistina, ornitina, lisina y arginina disminuidas	Cistina, ornitina, lisina y arginina muy elevadas.	Sin patología	Normal	Normal	Normales
2. Cistinuria		Cada aminoácido aumenta más según patología				
3. Lisinuria con intolerancia a proteínas						
Deficiencia de citrina, contra-transportador de aspartato/ glutamato mitocondrial (citrulinemia tipo II)	Aumento de: tirosina, metionina y citrulina. Arginina disminuida	Aumento de tirosina, arginina metionina y citrulina	Sin patología específica	Normal o baja	Normal o baja	Normales
	Aumenta la relación Treonina/Serina					

CPT 1: carnitina palmotol transferasa I; CPT 2: carnitina palmotol transferasa II; NAGS: deficiencia de N-acetil-glutamato sintetasa; CPS I: deficiencia de carbamil fosfato sintetasa; OTC: deficiencia de ornitina transcarbamilasa; ASS: deficiencia de argininosuccínico sintetasa; CIT I: citrulinemia tipo I; ASL: deficiencia de argininosuccinico liasa; ARG: deficiencia de arginasa, argininemia; HHH: síndrome de hiperamonemia, hiperornitinemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria; CIT II: deficiencia de citrina, citrulinemia tipo 2; LCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; MCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; LCHAD: deficiencia de 3-hidroxiacil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga; MADD: deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas; HI-HA: hiperinsulinemia con hiperamonemia persistente; GDH: glutamato deshidrogenasa; MCD: deficiencia múltiple de carboxilasas; MMA: acidemia metilmalónica. N: normal; S: sangre. Tabla reproducida con permiso de los autores. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes y neonatos de más de 30 días de vida. Madrid: Ergon.

TABLA 5. Tratamiento de la hiperamonemia, tenga o no diagnóstico previo. El estadio I puede tratarse en domicilio. Los estadios: II, III, IV y V se tratan en el hospital

Estadio	Niveles amonio (μmol/L)*	Tratamiento que se precisa
a. Leve I	50-100	Dietético: disminuir un 50% aporte de proteínas y dar 30 kcal/kg/día. Si no tuviera diagnóstico etiológico, sacar las muestras de sangre antes de dar L-arginina, y primera orina
b. Leve II	100-150	Dietético: suspender 100% del aporte de proteínas y dar kcal por sonda nasogástrica a 35 kcal/kg/día (fórmulas sin proteínas) – Sacar analítica – Dejar fluidos intravenosos: dextrosa + electrolitos a necesidades basales, con aporte de glucosa a 3-4 mg/kg/min (más insulina si precisara o si tuviera cetonuria positiva). Corregir acidosis si la hubiere – Añadir L-arginina: 1ª dosis 200 mg/kg/día por sonda nasogástrica (dosis máxima 6 g/día), con o sin diagnóstico previo – Control de amonio en 3 horas
III. Moderado	150-300	Dietético (véase texto): suspender alimentación oral, poner sonda nasogástrica para medicación, tomar vía venosa con catéter de 14-16 French, tomar muestras de sangre y orina. Si el estado del paciente lo permite, trasladar a Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas en UVI móvil – Fluidos i.v. con aporte de glucosa a 3-4 mg/kg/min + iones, con líquidos a necesidades basales + corrección de acidosis + insulina si la necesita (glucemia > 250 mg/dl o cetonuria muy positiva) Medicación (véanse Tablas 6 y 7) – L-arginina: 1ª dosis 200 mg/kg/día por sonda nasogástrica (dosis máxima 6 g/día), con o sin diagnóstico previo – N-carbamilglutamato: (Carbaglu®, Orphan Europe, comp 200 mg) 1ª dosis: 100 mg/kg por sonda (si no tuviera diagnóstico previo o si hubiera previamente respondido a él). Continuar vía oral 25-62,5 mg/kg cada 6 horas – Fenilacetato sódico + Benzoato sódico: 1ª infusión i.v. 90 minutos bolo de 250 mg/kg (cada uno de ellos). Continuar con 5,5 mg/m ² /día. A partir de las 24 horas, vía oral o vía intravenosa 5,5 mg/m ² /día (máximo 12 g/día). Véase Tabla 6 para dosis y presentaciones – Administrar cofactores (todos si no se tiene diagnóstico previo). Véase Tabla 7 Control de amonio en 3 horas: si hubiera empeorado más de un 30% con glucosa i.v. pensar en deficiencia de citrina si los antecedentes fueran compatibles Preparar lo necesario para utilizar hemodiálisis si no mejora
IV. Grave	> 300-700	En UCI: depuración extracorporeal con hemodiálisis o hemodiafiltración, más las medidas descritas en estadio III Traslado lo antes posible a una Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas en UVI móvil, y con soporte respiratorio y hemodinámico. Si el paciente no tolerara el traslado, ponerse en contacto telefónico con aquella y seguir sus instrucciones
V. Muy grave	> 700	Igual que en situación grave. Hablar con la familia insistiendo en la gravedad y en la posibilidad de enclavamiento y fallecimiento Valorar descompresión craneal quirúrgica

Valores del amonio en μmol/L, normal < 50 μmol/L. Cambio de Unidades: Leves I: 50-100 μmol/L (90-180 μg/dl); Leves II: 100-150 μmol/L (180-270 μg/dl); Moderados: 150-300 μmol/L (270-540 μg/dl); Graves: 300-700 μmol/L (540-1.260 μg/dl); Muy graves: > 700 μmol/L (> 1.260 μg/dl)

TABLA 6. Medicamentos para disminuir la hiperamoniemia de cualquier etiología, en mayores de 15 años*

1. **L-Arginina:** activa la N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS)
 DOSIS: 200 mg/kg/día (máximo 6 g/día)
 PRESENTACIÓN:
 – Intravenosa: existe como fórmula magistral
 – Oral: L-arginina cristalizada (SHS); L-arginina cristalizada sobres de 7 g y ampollas bebibles 10 ml (NM); L-arginina diluida al 20% (g/100 ml) y ampollas bebibles de 1 g de aspartato de arginina/10 ml Sorbenor® (Cassen)
2. **L-citrulina:** se emplea en deficiencias de CPS I y OTC (en las que no se sintetiza) junto con la L-arginina y en lugar de la L-arginina en las deficiencias del transportador citoplasmático de aminoácidos dibásicos, cistinuria y lisinuria con intolerancia a las proteínas
 DOSIS: 100-130 mg/kg/día, vía sonda nasogástrica
 PRESENTACIÓN: L-citrulina cristalizada (SHS). Puede administrarse con la L-arginina
3. **N-carbamilglutamato (NCG) = ácido carglúmico**
 DOSIS: 1ª dosis, 100 mg/kg por sonda, continuar vía oral
 25-62,5 mg/kg cada 6 horas
 PRESENTACIÓN: Carbaglu® (comp 200 mg) (Orphan Europe)
4. **Quelantes de amonio: fenilbutirato y benzoato**
 DOSIS: 1er día infusión intravenosa de fenilbutirato y benzoato sódico: 90 minutos bolo de 250 mg/kg (cada uno de ellos). Continuar con 5,5 mg/m²/día. A partir de las 24 horas, vía oral o vía intravenosa 5,5 mg/m²/día (máximo 12 g/día).
 PRESENTACIONES
 – **Fenilacetato + Benzoato:** Ammonul® (Swedish Orphan): 100 mg de fenilacetato + 100 mg de benzoato/ml por vía i.v. Presentación: viales de 50 ml
 – **Fenilbutirato endovenoso:** existe como fórmula magistral
 – **Fenilbutirato:** polvo oral Ammonaps® (Orphan Suecia) con recipiente de 1 g; y Pheburane® (Lucane Pharma) en forma de microgránulos insípidos
 – **Benzoato endovenoso:** existe como fórmula magistral
 – **Benzoato sódico.** Presentación: polvo cristalizado (Laboratorio de productos químicos; no es de uso humano, solo hay esta presentación)

NOTA: algunos autores recomiendan en la hiperamoniemia de las acidemias propiónicas, no dar fenilacetato ni fenilbutirato, ya que ambos hacen disminuir la glutamina que, en el caso de las acidemias propiónicas, ya está bastante disminuida a pesar de la hiperamoniemia
 NOTA: la concentración máxima por infusión es 50 mg/ml para benzoato sódico o fenilbutirato sódico y 100 mg/ml para L-arginina

NAGS: N-acetil-glutamato sintetasa; CPS I: deficiencia de carbamil fosfato sintetasa; OTC: deficiencia de ornitina transcarbamilasa. *Modificada y actualizada de Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2ª ed. Madrid, 2009.

Presentaciones:

- Fenilacetato + Benzoato: Ammonul® de Swedish Orphan: 100 mg de fenilacetato + 100 mg de benzoato/ml por vía i.v. Presentación:

viales de 50 ml. Recomendamos poner la 1ª dosis al finalizar la infusión de L-arginina endovenosa (si se pusiera), si el amonio se mantuviera > 350 µmol/L (630 µg/dl).

- Fenilbutirato endovenoso: existe como fórmula magistral.
- Fenilbutirato vía oral: polvo oral Ammonaps® (Orphan Suecia) con recipiente de 1 g.
- Benzoato endovenoso: existe como fórmula magistral.
- Benzoato sódico. Presentación: polvo cristalizado (Laboratorio de productos químicos) no hay preparado farmacológico.
- Si no se tiene diagnóstico etiológico de la hiperamoniemia, dar todos los cofactores (Tabla 7) que actúan en diferentes reacciones enzimáticas que, afectadas, pueden ser causa de hiperamoniemia. No son tóxicos, y en algunas enfermedades pueden ser excepcionalmente efectivos, pudiéndose dar con total tranquilidad. Los trastornos del ciclo de la urea, salvo la L-arginina en todos ellos y el N-carbamilglutamato en deficiencias de NAGS, no responden a cofactores.
- Seguir con la hemodiálisis/hemodiafiltración veno-venosa hasta conseguir amonio < 80 $\mu\text{mol/L}$ (144 $\mu\text{g/dl}$) y sobre todo mantenerlo.
- L-arginina: se recomienda mantener en sangre discretamente aumentada (> 120 $\mu\text{mol/L}$) en los trastornos del ciclo de la urea y en rango normal (50-100 $\mu\text{mol/L}$) en hiperamoniemias de otra etiología, pero en cuanto inicie la alimentación también puede disminuir su aporte o suspenderla en trastornos diferentes a los defectos del ciclo de la urea.
- No suspender el Carbaglu®, si responde, hasta mantener amonios normales y < 50 $\mu\text{mol/L}$ (90 $\mu\text{g/dl}$) comiendo el 100% de las proteínas indicadas en la alimentación.
- Mantener en todo momento, a partir del 1^{er} día de tratamiento, un aporte energético adecuado, recomendamos aporte mínimo de 24 kcal/kg aunque, al estar en situación aguda, sería adecuado aumentarlas a 35 kcal/kg en cuanto podamos. Se puede utilizar la vía parenteral con alimentación intravenosa con glucosa + grasas, o la vía oral por sonda a débito continuo con preparado especial con maltodextrina, grasas, oligoelementos y vitaminas.
- Otras medidas: transfusión de hemáties o plaquetas, si se precisa; tratar proceso infeccioso, si lo hubiere, especialmente infecciones por Gram (-) productores de ureasa.
- **Tratamiento nutricional en fase aguda de la hiperamoniemia**
Aportes energéticos: dar 1.500-2.000 kcal/día como necesidades medias (mujer/varón) de (15 kcal x peso en kg) + 700 + 10%, si fiebre.
- **Pacientes previamente ya diagnosticados, descompensados y con hiperamoniemia.** Seguir indicaciones de su Unidad de Referencia para su enfermedad.
- **Estadio I, leve:**
 - Vigilar que no aumente la sintomatología, valorar disminuir la ingesta de proteínas durante 24-48 horas un 50% y aumentar la ingesta calórica hasta un mínimo de 1.500-2.000 kcal/día con preparado comercial exento de proteínas pero con hidratos de carbono, grasas, oligoelementos y vitaminas. Si tuviera fiebre > 38°C, aumentar la ingesta de kcal un 10%.
 - En caso de herpes o varicela, tratar ambos con aciclovir o con famci-

TABLA 7. Cofactores para ser empleados en hiperamoniemias sin causa conocida en adultos

Cofactor	Modo de acción	Enfermedad o deficiencia enzimática en la que ayuda	Dosis	Comentario
Carnitina Carnicor® Amp i.v. 1 g /5 ml (20%) Amp v.o. 1 g/10 ml (10%) Solución v.o. 300 mg/ml (30%)	Se esterifica con ácidos orgánicos y con valproato	En acidemias orgánicas, y en tratamientos con valproato	100 mg/kg/día repartir en 4-6 dosis	No administrar en LCHAD
Biotina, vitamina H Medebiotin Forte® (Amp de 5 mg/ml; comp 5 mg)	Cofactor de las carboxilasas	Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD) y de biotinidasa	30-80 mg/día. Dar en 3 dosis	Muy efectiva
0H-Cobalamina (Hidroxicobalamina) Megamilbedoce® (Amp de 2 mg/ml; comp 5 mg)	Precursor de los cofactores de: - Metilmalonil-CoA mutasa (mut0 y mut+) - Remetilación de la homocisteína	Acidemia metilmalónica (MMA) MMA + homocistinuria secundaria a defectos del metabolismo de la vitamina B ₁₂	i.m.: 1 mg/día	No efectiva en pacientes mut0 Bioquímicamente muy efectiva
Riboflavina (B₂) Fórmula magistral	Cofactor de deshidrogenasas	Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD)	100-300 mg/día	Muy efectiva en MADD
Tiamina (B₁) Benerva® (Amp 100 mg/ml; comp 300 mg)	Cofactor de las decarboxilasas	Jarabes de arce (MSUD)	300 mg/día	El 20% puede responder
L-Glicina® SHS polvo cristalizado	Se esterifica con ácidos isovalérico y 3-metilcrotonico	Acidemia isovalérica y 3-metilcrotonil aciduria	100 mg/kg/día. Repartir en 3 dosis	

*LCHAD: deficiencia de 3-hidroxiacil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga; MCD: deficiencia múltiple de carboxilasas; MMA: acidemia metilmalónica; MADD: deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas; MSUD: enfermedad de Jarabe de Arce; MADD: deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas; MMA: acidemia metilmalónica; MCD: deficiencia múltiple de carboxilasas; i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral; i.m.: vía intramuscular; Amp: ampollas; Comp: comprimidos. *Modificada de Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2ª ed. Madrid, 2009.*

- clovir, y valorar amonio en hospital. Si amonio es $< 50 \mu\text{mol/L}$ ($90 \mu\text{g/dl}$) proceder como estadio I leve.
- En los trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena media y corta (MCAD, SCAD, SCHAD), utilizar exclusivamente glucosa o maltodextrina a dosis de 3 mg/kg/minute ($4,3 \text{ gramos/kg/día}$) + iones y no dar grasas. En pacientes con trastornos de β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga (LCAD, VLCAD, LCHAD) dar glucosa/maltodextrina $4,3 \text{ g/kg/día}$ + exclusivamente aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) a dosis de $1-2 \text{ cc/kg/día}$ + iones.
 - **Estadio II, leve:**
 - Si el amonio estuviera entre $50-100 \mu\text{mol/L}$ ($90-180 \mu\text{g/dl}$), Glasgow 14-13: vigilar estrechamente en el hospital. Suspender 100% la ingesta de proteínas, dar todas las kcal por boca o sonda nasogástrica a débito continuo con preparado exento de proteínas pero con aporte energético adecuado y mantener medicación que previamente llevara. Repetir el amonio 6 horas después o antes si empeorara clínicamente.
 - Si el amonio está entre $100-150 \mu\text{mol/L}$ ($180-270 \mu\text{g/dl}$), Glasgow 11: ponerse en contacto con la Unidad de Referencia del paciente para posible traslado y seguir sus indicaciones.
 - Hacer analítica.
 - Suspender de momento alimentación y comenzar con fluidos intravenosos con dextrosa + electrolitos a necesidades basales, con aporte de glucosa a $3-4 \text{ mg/kg/min}$.
 - Controlar cetónicos (Optium Exceed) y glucemias, si persisten superiores a: 3-OH-butirato en sangre $> 1 \text{ mM}$ y glucemias $> 250 \text{ mg/dl}$ puede ponerse insulina a $0,05-0,1 \text{ UI/kg/h}$ en perfusión en suero fisiológico o en suero glucosado 10%.
 - **Estadio III, moderado:** amonio $150-300 \mu\text{mol/L}$ ($270-540 \mu\text{g/dl}$), Glasgow 11 y bajando hasta 7. Poner sonda nasogástrica y, salvo medicación, no dar nada más por ella.
 - Iniciar aporte de líquidos intravenosos a necesidades basales con glucosa a $3-4 \text{ mg/kg/min}$ + iones (véase composición fluidos en párrafo anterior estadio II leve) y corrigiendo, si la hubiere, la acidosis metabólica en 12-24 horas. Pasar a UCI o preparar UVI móvil para desplazar al paciente, tomando al menos una vía venosa con un catéter de doble luz, a ser posible, de 14-16 French. Repetir amonio 2 horas después de dar Carbaglu®.
 - **Estadios IV (grave) y V (muy grave),** Glasgow < 8 y amonio entre $300-700 \mu\text{mol/L}$ ($540-1.260 \mu\text{g/dl}$).
 - Necesitan desde el principio depuración extrarrenal de tóxicos con hemodiálisis con ultrafiltrado o hemodiafiltración veno-venosa, UCI, soporte cardiorrespiratorio y todo el tratamiento medicamentoso descrito anteriormente.
 - **Pacientes previamente no diagnosticados, descompensados y con hiperamoniemia.**
 - El primer paso a seguir es una historia clínica exhaustiva, con el paciente o con la familia. Mientras se efectúa la historia, tomar vía endovenosa, sacar toda la analítica sin compresor

- para fiarnos de las cifras de amonio, recoger la orina, etc., como se ha explicado anteriormente; poner sonda nasogástrica; iniciar fluidos i.v. y comprobar si el hospital tiene los medicamentos adecuados para disminuir el amonio. Esperar resultados de la analítica urgente y compararlos con la Tabla 3.
- Ponerse en contacto inmediatamente con la Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas más cercana a su domicilio.
 - Seguir todos los pasos que se han desarrollado en el apartado de pacientes con diagnóstico conocido según el estadio de la hiperamonemia y según escala de coma de Glasgow.
 - Una vez que se haya normalizado el amonio manteniéndose normal, pasar al tratamiento adecuado para cada deficiencia enzimática siguiendo las indicaciones de la Unidad de Referencia Metabólica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Aires CCP, van Cruchten A, IJlst L, Tavares de Almeida I, Duran M, Wanders RAJ, et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: Inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. *J Hepatol.* 2011; 55(2): 426-34.
- Baumgartner M, 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 Journal of Rare Diseases.* 2014; 9: 130-205. Disponible en: <http://www.ijrd.com/content/pdf/s13023-014-0130-8.pdf>.
- Belanger-Quintana A, Martinez-Pardo M, Garcia MJ, Wermuth-B, Torres J, Pallares E, Ugarte M. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 773-5.
- Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Lopez GY, Shi D, Summar ML, et al. Late onset N-acetylglutamate synthase deficiency caused by hypomorphic alleles. *Hum Mutat.* 2005; 25(3): 293-8.
- Dercksen M, IJlst L, Duran M, Mienie LJ, van Cruchten A, van der Westhuizen FH, et al. Inhibition of N-acetylglutamate synthase by various monocarboxylic and dicarboxylic short-chain coenzyme A esters and the production of alternative glutamate esters. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842 (12 Pt A): 2510-6. Disponible en: <http://ac.els-cdn.com/S0925443913001518/1-s2.0-S0925443913001518-main.pdf>.
- Eather G, Coman D, Lander C, McGill J. Carbamyl phosphate synthase deficiency: diagnosed during pregnancy in a 41-year old. *J Clin Neurosci.* 2006; 13: 702-6.
- Fassier T, Guffon N, Acquaviva C, D'Amato T, Durand DV, Domenech Ph. Clinical Case Conference. Hospices Civils de Lyon. Misdiagnosed postpartum psychosis revealing a late-onset urea cycle disorder. *Am J Psychiatry.* 2011; 168: 6.
- 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. Disponible en: <http://www.ijrd.com/content/pdf/1750-1172-7-32.pdf>.
- Häberle J, Vilaseca MA, Meli C, Rigoldi M, Jara F, Vecchio I, et al. First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149: 228-9. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0301211509006897>
- Hernandez-Perez JM, Hernandez-Villoria J, Rodes M, Martín-Hernandez E, Tes-

- sa A, Santorelli F, et al. Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria syndrome: adult presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31 (Supp 1): 339-P.
- Lazier J, Lupichuk SM, Sosova I, Khan AA. Hyperammonemic encephalopathy in an adenocarcinoma patient managed with carglumic acid. *Curr Oncol.* 2010; 21: e736-9. Disponible en: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/2076>.
 - Mahmood T, Nugent K. Nonhepatic hyperammonemic encephalopathy due to undiagnosed urea cycle disorder. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015; 28(3): 375-7.
 - 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. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/9/1/187>.
 - 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.
 - Palladino AA, Stanley CA. The Hyperinsulinism / hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010; 11: 171-8. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/10/1/29>.
 - Pedron Giner C, López Marín L, Quijada Fraile P, Lara Herguedas J, Garcia Peñas JJ, Dual Rodriguez A, et al. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy syndrome. Treatment with Carglumic acid. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31 (Supp 1): 354-P.
 - 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. Disponible en: <http://ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>
 - Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2010; 100; S59-S64.
 - Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Horiuchi M, Begum L, Jalil MA, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 2004; 81 (Suppl. 1): S20-6.
 - Tezcan K, Louie KT, Qu Y, Velasquez J, Zaldivar F, Rioseco-Camacho N, Camacho JA. 2011 on line. Adult-Onset Presentation of a Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria patient without prior history of neurological complications. *JIMD Rep.* 2012; 3: 97-102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509867/>.
 - Treberg JR, Clow KA, Greene KA, Brosnan ME, Brosnan JT. Systemic activation of glutamate dehydrogenase increases renal ammoniogenesis: implications for the Hyperinsulinism / hyperammonemia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 298: E1219-25.
 - Wijburg FA, Nassogne M-C. Disorders of the urea cycle and related enzymes. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.* 5th ed. Springer; Chp 20. 2012. p. 299-430.

40. Homocistinuria

A. Cánovas Fernández

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se sintetiza a partir de metionina, aminoácido esencial procedente de la dieta. La homocisteína se halla en una encrucijada de vías metabólicas: trans-sulfuración y remetilación. Por la vía de la trans-sulfuración, la homocisteína se transforma en cistationina mediante la cistationina β -sintasa (CBS), con ayuda del cofactor piridoxal-fosfato. La cistationina se transforma en cisteína, precursora del glutatión y la taurina, compuestos de gran importancia metabólica como antioxidante (glutatión) y neurotransmisor (taurina). La cisteína es finalmente catabolizada eliminándose por la orina en forma de sulfato. La homocisteína se puede también remetilarse transformándose en metionina por dos vías. La reacción de remetilación más importante es catalizada por la metionina sintasa (MS), que utiliza como sustrato el metiltetrahidrofolato (MTHF) y debe ser activada por la metionina sintasa reductasa (MSR). Esta reacción de remetilación requiere metil-cobalamina (MCbl) como coenzima. El MTHF constituye la mayor fuente de folato plasmático y proviene de

la reducción de 5,10-metilentetrahidrofolato, catalizada por el enzima 5,10-metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Este enzima tiene un papel indirecto, pero básico en la remetilación de la homocisteína. La otra vía de remetilación se localiza principalmente en el hígado y riñón, catalizada por la betaína: homocisteína metiltransferasa (BHMT).

El metabolismo de la homocisteína se halla estrechamente regulado por la ingesta de aminoácidos sulfurados. Cuando existe un exceso de metionina debido a una elevada ingesta proteica, la homocisteína es catabolizada por la vía de la trans-sulfuración, transformándose en cisteína y eliminándose por la orina en forma de sulfato. Si la ingesta de metionina es baja, la homocisteína se remetila, formándose metionina.

La homocistinuria clásica es la más frecuente. Su causa es el déficit de actividad del enzima β -cistationina sintasa por mutaciones en el gen que codifica esta proteína, que está localizado en el brazo largo del cromosoma 21. Se transmite por herencia autosómica recesiva y su incidencia por cribado neonatal es muy variable oscilando entre de 1/200.000 a 1/300.000 recién nacidos vivos. Las mutaciones más frecuentes son la G307S, en grupos de

origen celta, principalmente en Irlanda, sin respuesta a piridoxina, la I278T, más frecuente en países centroeuropeos, piridoxin sensible y la T191M, sin respuesta a la piridoxina, la más prevalente en la Península Ibérica.

Fisiopatología

El aumento de homocisteína en plasma es la causa de las principales manifestaciones clínicas. Las alteraciones vasculares y las complicaciones tromboembólicas se deben a su toxicidad sobre el endotelio, el incremento de la adherencia plaquetaria y la proliferación de células del músculo liso. Se altera también la síntesis del colágeno y elastina del tejido conjuntivo de donde se derivan las alteraciones óseas (osteoporosis, escoliosis, talla alta, hábito marfanoide), cutáneas y la *ectopia lentis*. El retraso mental se debe al déficit de cisteína, precursor de taurina (neurotransmisor) y porque la elevada concentración de metionina y homocisteína ejerce una inhibición competitiva en el transporte de los aminoácidos al cerebro.

Manifestaciones clínicas

Son variables en su presentación y gravedad. Comienzan en el primero o segundo año con desmedro o retraso psicomotor. Se afectan principalmente cuatro sistemas: ocular, esquelético, vascular y sistema nervioso. En la afectación ocular, lo más típico es la luxación del cristalino precedida de miopía. También puede haber desprendimiento de retina, cataratas y atrofia óptica. En el esquelético es frecuente la osteoporosis que puede ocasionar aplastamientos vertebrales y fracturas patológicas y pueden darse deformidades como escoliosis, *pectus excavatum* o *carinatum* y pies cavos. El hábito marfanoide

y la aracnodactilia si ocurren con luxación de cristalino plantean el diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfán. La afectación vascular supone el mayor riesgo de la enfermedad y es la principal causa de muerte: se desarrolla una arterioesclerosis prematura con trombosis a nivel arterial (coronarias, cerebrales, renales) y venoso a cualquier edad. Son factores de riesgo para las complicaciones vasculares, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones, el estrés y el embarazo. En cuanto al sistema nervioso, el 50% desarrolla retraso mental con trastornos de conducta y hasta un 20% convulsiones.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una complicación

Los signos o síntomas que pueden hacer pensar en una complicación:

- Cefalea intensa, vómitos, fiebre con o sin alteración del nivel de conciencia.
- Déficit motor, sensitivo o del habla.
- Edema con signos inflamatorios de alguna extremidad.
- Dolor torácico.
- Disnea.
- Alteración conductual con desinhibición, impulsividad o violencia.

1.3. Medidas domiciliarias

Si tiene buen nivel de conciencia, no hay disfagia y colabora: hidratación oral y continuar con el tratamiento basal hasta su traslado al Servicio de Urgencias. En caso contrario, dieta absoluta hasta su llegada al Servicio de Urgencias.

1.4. Valoración inicial en Urgencias

La homocistinuria clásica es una intoxicación crónica por el acúmulo de homocisteína que no ocasiona descompensaciones metabólicas agudas. No obstante los pacientes pueden experimentar

complicaciones derivadas de las manifestaciones de la enfermedad que precisan atención urgente como son:

- Trombosis venosa o arterial.
- Problemas psiquiátricos agudos.

Accidentes trombo-embólicos

El riesgo de descompensación se asocia sobre todo con la cirugía pero también en infecciones, o en el embarazo o post-parto. El riesgo es muy elevado si el nivel plasmático de homocisteína es mayor de 50 $\mu\text{mol/L}$.

Actitud a seguir

- Examen clínico completo.
- Examen vascular: pulsos arteriales, flebitis.
- Examen neurológico: nivel de conciencia, déficits neurológicos.
- Confirmar el diagnóstico: técnicas de imagen, analítica general, CK, troponinas, dímeros, estudio de coagulación.
- Niveles de homocisteína en plasma y en orina.
- Niveles de metionina en plasma.
- Niveles del factor VII.
- Niveles de aminoácidos en plasma.

Tratamiento inmediato

- Tratamiento del accidente vascular.
- Establecer si el paciente es sensible o no a la vitamina B₆; si existen dudas, se administrará vitamina B₆ a dosis de 100 mg/kg/día sin exceder la dosis de 1 g en 24 horas.
- Hidratación con suero salino fisiológico (0,9%) 1,5 veces lo necesario para mantenimiento a no ser que esté contraindicada la sobrecarga de volumen.
- Dieta rica en energía en forma de carbohidratos y lípidos y libre de proteínas; vía oral si tiene tolerancia. En caso contrario, nutrición parenteral con infusión de lípidos y glucosa al 10%.

- Aportar aminoácidos libres de metionina si ya los tomaba.
- Betaína (100 mg/kg por vía oral, si tolera) y ácido fólico a dosis de 10 mg/día.
- Tratamiento anticoagulante o antiagregante según el tipo de trombosis.

Problemas psiquiátricos agudos

Los trastornos psiquiátricos afectan a un 50% de los pacientes, y los más frecuentes son:

- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Alteración de la personalidad con desinhibición.

Suelen cursar de forma crónica; no obstante, la alteración de la conducta puede dar lugar a episodios de violencia física, abuso de alcohol y drogas que precisan atención urgente.

El tratamiento es el habitual por la alteración psiquiátrica y el metabólico de la homocistinuria. De entrada, vitamina B₆ a dosis de 100 mg/kg/día y dieta oral o parenteral según tolerancia, libre de proteínas.

Se requiere la consulta urgente con Urgencias de Psiquiatría.

1.5. Valoración de la evolución

- Control de los niveles de homocisteína, metionina y aminoácidos en plasma para el ajuste de la dieta y los suplementos de cisteína. También de vitamina B₁₂ y folato.
- Cuando comience la tolerancia oral, se inicia betaína si la estaba tomando previamente y los suplementos de B₁₂ y folato.
- Alta: con la estabilización del proceso intercurrente y de las determinaciones analíticas referidas.
- Control con analítica (perfil de homocisteína que incluye homocisteína y aminoácidos en plasma) en 3-4 semanas.

1.6. Recomendaciones al alta

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de homocisteína con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir sus complicaciones. Se puede conseguir mediante tres procedimientos:

- **Aumentar la actividad enzimática residual.** La piridoxina a dosis farmacológicas puede disminuir la concentración de homocisteína, aunque es excepcional que la normalice. El grado de respuesta varía ampliamente en cada paciente, ya que existen pacientes respondedores (si la homocisteína total desciende por debajo de 50 $\mu\text{mol/L}$), parcialmente respondedores y no respondedores a la piridoxina. Se acepta que un paciente no puede clasificarse como no respondedor hasta que no ha recibido dosis de 500-1.000 mg/día durante varias semanas. La eficacia de la piridoxina en prevenir complicaciones tromboembólicas ha sido demostrada, por lo que se recomienda que todos los pacientes, respondedores o no, lleven este tratamiento. Las dosis recomendadas en adolescentes y adultos son 500-1.200 mg/día, repartidos en 2-3 dosis. Dosis superiores a 1.000 mg/día pueden asociarse a neuropatía sensorial, la cual responde en general a la suspensión del tratamiento. La respuesta a la piridoxina está influenciada por el *status* de folato, por lo que se recomienda su administración sistemática, a dosis de 5-10 mg/día.
- **Tratamiento dietético.** Los pacientes que no responden a la piridoxina deben iniciar tratamiento nutricional con una dieta limitada en proteína natural (baja en metionina) por lo que en muchas ocasiones necesitará un suplemento de aminoácidos sin metionina.

El aporte de metionina debe hacerse en función del descenso de la homocisteína. Estas dietas precisan la suplementación con L-cisteína ya que este se convierte en aminoácido esencial al estar bloqueada su biosíntesis endógena. Se administra a dosis de 100-200 mg/kg/día. La mayoría de pacientes diagnosticados tardíamente aceptan mal una dieta de las características citadas, por lo que deben instaurarse otras medidas terapéuticas.

- **Betaína.** Esta sustancia actúa como cofactor en la remetilación de la homocisteína a metionina, ofreciendo una alternativa terapéutica adicional. Su administración produce una disminución de la homocisteína y un aumento de metionina sérica. La dosis recomendada de betaína anhidra (Cystadane®) es de 200-250 mg/kg/día (máximo 6-9 g/día), dividido en 2-3 dosis; si se utiliza citrato de betaína (Beafour®) la dosis recomendada es el doble que en la forma anhidra. Para evitar las elevadas concentraciones plasmáticas de metionina causadas por el tratamiento con betaína, conviene combinarlo con una dieta baja en proteínas naturales suplementada con la fórmula especial sin metionina y con suplementos de cistina ya que se convierte en un aminoácido esencial al estar bloqueada su síntesis. Se han descrito algunos casos de edema cerebral tras el tratamiento con betaína, que se han atribuido a niveles elevados de metionina. En la actualidad se recomienda disminuir la dosis de betaína cuando los niveles de metionina alcanzan los 1.000 $\mu\text{mol/L}$. El objetivo del tratamiento sería la normalización de la concentración sérica de la homocisteína lo cual raramente se consigue por lo que se considera

control aceptable el mantener la homocisteína plasmática total en valores inferiores a 50 $\mu\text{mol/L}$ y la metionina entre 20-40 $\mu\text{mol/L}$.

- **Otras medidas.** Los requerimientos de ácido fólico son mayores en la deficiencia de CBS porque este favorece la remetilación de la homocisteína a metionina. Se debe suplementar, por lo tanto, en forma de ácido fólico o ácido folínico de 5-10 mg/día. Hay que prevenir también el déficit de B₁₂, el cofactor en la vía de la remetilación mediada por el folato. Se administra 1 mg intramuscular al mes inicialmente y luego 1 mg vía oral al día o a la semana según se mantengan los niveles séricos.
- Tratamiento preventivo de los eventos vasculares. Evitar los anticonceptivos orales y la deshidratación. Medidas de hidratación previas a la anestesia si se precisa cirugía. Antiagregantes (aspirina, dipridamol), anticoagulantes: no se ha demostrado su eficacia en la prevención salvo en situaciones de riesgo como intervenciones quirúrgicas o embarazo. Son útiles en prevención secundaria.

1.7. Situaciones especiales

Intervención quirúrgica/Procedimientos anestésicos

- La anestesia está contraindicada si el nivel total de homocisteína plasmática es mayor de 50 $\mu\text{mol/L}$. Cualquier intervención quirúrgica se debería preparar con hidratación desde 24-48 horas antes. Si la homocistinuria es superior a 50 $\mu\text{mol/L}$, se valorará el riesgo/beneficio.
- En caso de intervención quirúrgica urgente, el paciente debe recibir una hiper-hidratación (se recomienda

una sueroterapia 1,5 veces la utilizada como mantenimiento) para evitar eventos vasculares. La anticoagulación posterior dependerá de la función metabólica y de los factores de riesgo vascular.

Embarazo

- Se recomienda anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular durante el tercer trimestre y el post parto. Alternativa: aspirina a bajas dosis durante el embarazo.
- El tratamiento dietético se debe continuar así como la vitamina B₆. Se darán suplementos de cisteína y se recomienda seguir con betaína si la precisaba previamente ya que no parece ser teratogénica.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B₆-responsiveness. *Am J Med Genet.* 1987; 26(4): 959-69.
- Andria G, Sebastio G. Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency and related disorders. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (eds.). *Inborn Metabolic Diseases*. New York: Springer-Verlag; 1996. p. 177-82.
- Couce ML, Blcells S, Dalmau J, Grinberg D, Rodés M, Vilaseca MA. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B (eds.). *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. Madrid: Enar S.A.; 2007. p. 325-53.
- Couce Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermúdez JM. Trastornos del me-

tabolismo de los aminoácidos azufrados. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 509-18.

- De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G. Clinical aspects of cystathionine -synthase deficiency: how wide is the spectrum? *Eur J Pediatr.* 1998; 157 (suppl 2): S67-70.
- Devun AM, Hajipour L, Gholkar A, Fernandez H, Armes V, Morris AAM. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr.* 2004; 144: 545-8.
- Finkelstein JD. Inborn errors of sulphur-containing amino acid metabolism. *J Nutr.* 2006; 136 (S6): 1750S-54S.
- Lawson-Yuen A, Levy H. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab.* 2006 (88): 201-07.
- Li SC, Stewart PM. Homocystinuria and psychiatric disorder: a case report. *Pathology.* 1999; 31(3): 221-4.
- Urreizti R, Asteggiano C, Bermudez M, Cordoba A, Szlago M, Grosso C, et al. The T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet.* 2006; 51 (4): 305-13.
- Vilaseca MA, Cuartero ML, Martinez de Salinas M, Lambruschini M, Pinto X, Urreizti R, et al. Two successful pregnancies in pyridoxine-nonresponsive homocystinuria. *J Inher Metab Dis.* 2004; 27: 775-7.



PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

41.

Anestesia en pacientes con mucopolisacaridosis

E. San Luis Calo, J. Álvarez Escudero

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

En 1900, John Thompson describió el primer caso de mucopolisacaridosis (MPS). La primera publicación por Charles Hunter en 1917, describió a dos pacientes con talla baja, facies tosca, hernia inguinal, y respiración ruidosa. En 1946, Nja demostró que esa descripción correspondía a una MPS ligada al cromosoma X y fue llamada síndrome de Hunter. En 1919, Gertrud Hurler publicó la historia clínica de pacientes con hallazgos similares a los de Hunter que adicionalmente tenían opacidad corneal y retraso mental. En 1952, Brante aisló el glucosaminoglicano (GAG) dermatán sulfato en el hígado de dos pacientes con síndrome de Hurler, recibiendo estas enfermedades el nombre de MPS. Dorman y Meyer descubrieron la mucopolisacariduria y la relacionaron con un defecto en el metabolismo de los GAGs. Van Hoof y Hers en Bélgica, gracias al microscopio electrónico, encontraron anomalías lisosomales. En la década de los años sesenta se identificaron los GAGs dermatán y heparán sulfato en la orina en pacientes con síndromes de Hurler, Scheie y Hunter; heparán sulfato en el

síndrome de Sanfilippo; queratán sulfato y condroitín sulfato en el síndrome de Morquio y dermatán sulfato en el síndrome de Marotaux-Lamy. En 1969, McKusick propuso una clasificación numérica basada en el tipo de GAG excretado en la orina y en las características clínicas predominantes. Posteriormente, esta clasificación ha sido modificada debido a la identificación de los enzimas deficientes en cada enfermedad. En las últimas dos décadas, la biología molecular ha hecho posible la identificación de las mutaciones específicas en los pacientes con MPS.

Definición

Las MPS son trastornos del metabolismo provocados por el déficit de los enzimas necesarios para la degradación progresiva de los GAG. Los fragmentos de GAGs parcialmente degradados se acumulan en los lisosomas, lo que conlleva la disfunción celular y produce trastornos clínicos. Se acumulan de forma excesiva en piel, cerebro, corazón, huesos, hígado, vasos, córnea y a nivel traqueobronquial. Son enfermedades raras, con una incidencia total estimada para todos los tipos de MPS de aproximadamente 1 de cada 20.000 nacidos vivos.

Clasificación y manifestaciones clínicas

Las MPS se clasifican en: tipo I (tres subtipos), II, III, IV, VI, VII y IX. La MPS V (síndrome de Scheie, anteriormente), la MPS tipo VIII ya no se considera. Las diferentes MPS se diferencian por sus características clínicas, por la edad de presentación y por el déficit enzimático asociado. Se pueden agrupar en cuatro grandes categorías en función de sus características clínicas dominantes:

- Almacenamiento en tejidos blandos y trastornos esqueléticos con o sin enfermedad cerebral (MPS I, II, VII).
- Tejidos blandos y trastornos esqueléticos (MPS VI).
- Trastornos fundamentalmente esqueléticos (MPS IVA, IVB).
- Trastornos que afectan fundamentalmente al sistema nervioso central (MPS III).

El fenotipo de estos trastornos cubre un amplio espectro, pueden ser leves o graves. En general, la gravedad depende de la cantidad de enzima residual, lo que se relaciona con el genotipo del paciente afectado. Las mutaciones con actividad enzimática residual provocan fenotipos clínicos menos severos. Esta actividad enzimática residual puede ser incluso inferior al 1% de lo normal y no ser detectadas por tests de laboratorio rutinarios. El fenotipo también puede variar entre los diferentes hermanos afectados por otros factores genéticos o ambientales desconocidos.

MPS tipo I

La MPS tipo I es un trastorno autosómico recesivo causado por un déficit de la hidrolasa lisosomal, alfa-L-iduronidasa (IDUA), que es necesaria para la degradación del heparán sulfato y dermatán sulfato.

La MPS I incluye al síndrome de Hurler (MPS IH), al síndrome de Hurler-Scheie (MPS IH / S) y al síndrome de Scheie (MPS IS). El fenotipo clínico cubre un amplio espectro y los pacientes con un cuadro clínico grave o intermedio, se clasifican como leves Hurler, Hurler-Scheie, y síndromes de Scheie, respectivamente. Hurler-Scheie y Scheie son considerados generalmente como "los fenotipos atenuados". El diagnóstico precoz de los fenotipos atenuados es fundamental para el inicio precoz de la terapia de reemplazo enzimático, antes del desarrollo de una morbilidad significativa. Los síntomas de presentación incluyen rigidez en las articulaciones, opacidad corneal y molestias en oído, nariz y garganta.

El **síndrome de Hurler** es la forma severa de MPS I y se caracteriza por un amplio espectro de problemas clínicos, incluyendo trastornos esqueléticos, hepatoesplenomegalia y un retraso mental grave. La incidencia es aproximadamente 1:100.000 nacimientos. Los niños afectados parecen normales al nacer. Durante el primer año, se desarrollan los rasgos faciales toscos característicos, puente nasal ancho y aplanado del tercio medio facial. Otros signos incluyen hepatoesplenomegalia, hernias umbilicales o inguinales y anomalías esqueléticas típicas, conocidas como disostosis múltiple. Los pacientes suelen presentar entre los seis meses y los dos años de edad un retraso en el desarrollo e infecciones respiratorias recurrentes. También pueden presentar otros problemas, como agrandamiento rápido de tamaño de la cabeza, insuficiencia cardíaca, hernias y deformidad de la columna lumbar, antes de que sus rasgos faciales y otras anomalías hagan el diagnóstico evidente. Los pacientes pueden desarrollar rigidez articular progresiva y

contracturas, que limitan la movilidad y son dolorosas. La pérdida de la visión y la audición puede empeorar la disminución del desarrollo progresivo. La ceguera puede desarrollarse debido a opacidad corneal, enfermedad de la retina, la compresión del nervio óptico, o enfermedad cerebral primaria. El engrosamiento de los tejidos blandos en la nariz y la faringe, el almacenamiento dentro de las amígdalas y las adenoides, y las anomalías en el cartílago traqueal causar obstrucción respiratoria progresiva y la apnea del sueño. En algunos pacientes, la apnea del sueño provoca hipoxemia nocturna, provocando hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Las alteraciones cardíacas se hacen evidentes entre el nacimiento y los cinco años de edad. Estas incluyen cardiomiopatía, fibroelastosis endocárdica, e insuficiencia valvular, que solo o en combinación pueden conducir a la insuficiencia cardíaca. La vida en los pacientes con síndrome de Hurler es muy corta. La edad promedio de muerte es de 5 años, y casi todos los pacientes mueren antes de los 10 años.

El **síndrome de Hurler-Scheie** tiene una severidad intermedia. Se diagnostica por lo general entre 2-6 años de edad. Los rasgos faciales son menos característicos que en el síndrome de Hurler, y a menudo incluyen una mandíbula pequeña. La contractura progresiva del tendón de Aquiles conduce a caminar de puntillas. La hepatoesplenomegalia puede ser significativa y causar insuficiencia respiratoria. Es frecuente la insuficiencia mitral y la aórtica severa. Además, los pacientes a menudo desarrollan espondilolistesis. La enfermedad progresa más lentamente que en el síndrome de Hurler. Los pacientes generalmente tienen una inteligencia normal, aunque las dificultades del aprendizaje no

son infrecuentes. Los pacientes suelen fallecer a los 20 años como consecuencia de su insuficiencia cardiorrespiratoria.

El **síndrome de Scheie** es la forma menos severa de MPS I, aunque no es una enfermedad leve. Los pacientes pueden ser diagnosticados durante su adolescencia, debido en parte a sus facies levemente afectadas. Sufren rigidez en las articulaciones lo que provoca dolor e incapacidad. La enfermedad de la válvula aórtica a menudo requiere su reemplazo. La turbidez en la córnea, la compresión del nervio óptico, u otros problemas oculares relacionados pueden llevar a la ceguera. Muchos de los problemas que ocurren en el síndrome de Hurler-Scheie también afectan a los pacientes con síndrome de Scheie (p. ej., hidrocefalia o compresión de la médula). Algunos pacientes con síndrome de Scheie pueden tener una vida normal, aunque con una discapacidad significativa. La mayoría muere a los 40-50 años.

MPS tipo II (síndrome de Hunter)

La MPS II también se conoce como el síndrome de Hunter. Está provocada por un déficit de iduronato 2-sulfatasa (IDS), lo que provoca el almacenamiento de heparán y dermatán sulfato. Los pacientes suelen tener una apariencia facial normal, hepatoesplenomegalia, trastornos cardiovasculares en relación a depósitos de mucopolisacáridos, disostosis con enanismo, deterioro neurocognitivo y sordera. Sin embargo, el síndrome de Hunter se diferencia por un inicio más tardío (1-2 años de edad), un curso clínico más lento y la ausencia de turbidez en la córnea. Algunos pacientes con fenotipos severos tienen un comportamiento hiperactivo agresivo similar a la enfermedad de Sanfilippo. La forma leve es similar al

síndrome de Scheie, generalmente tienen una inteligencia normal y pueden sobrevivir hasta la sexta o séptima década de la vida.

MPS tipo III (Enfermedad de Sanfilippo)

La MPS III o enfermedad de Sanfilippo presenta cuatro subtipos diferentes (A, B, C, y D) causados por deficiencias enzimáticas diferentes, pero con características clínicas similares. Cada una es causada por una deficiencia de uno de los cuatro enzimas implicados en la degradación del heparán sulfato, lo que provoca su acumulación. Todas las formas tienen una herencia autosómica recesiva.

La MPS III se caracteriza principalmente por la degeneración progresiva del sistema nervioso central. Las características típicas de las MPS pueden estar presentes, incluyendo manifestaciones musculoesqueléticas, aunque en menor medida que en otras formas. Los pacientes suelen diagnosticarse entre 2-7 años de edad con retraso en el desarrollo y problemas del comportamiento, incluyendo la hiperactividad y la agresividad. El diagnóstico puede retrasarse debido a que el engrosamiento facial y la enfermedad esquelética es en un principio sutil, y son muchos los trastornos que provocan problemas de conducta y discapacidad intelectual. La enfermedad a menudo termina con una destrucción neurológica y la muerte se suele producir en la adolescencia.

MPS tipo IV (enfermedad de Morquio)

La MPS IV o síndrome de Morquio presenta dos formas clínicas similares y con herencia autosómica; subtipos A y B. La MPS IVA es el resultado de mutaciones en el gen que codifica la galactosamina-6-sulfatasa (GALNS). La MPS IVB es debida a la deficiencia de β -galactosidasa.

Las características clínicas son el resultado de la acumulación de queratán sulfato y condroitín-6-sulfato.

La MPS IV se caracteriza por la afectación ósea. Los pacientes típicamente presentan estatura baja debido, principalmente, a un cuello y tronco acortado, laxitud articular, *Pectus carinatum* (esternón protuberante) y genu valgo; pueden presentar además disostosis múltiple y displasia espondiloepifisaria con aplastamiento grave de las vértebras (platispondilia). La displasia del odontoides conduce a la inestabilidad atlantoaxial y a la subluxación C1-C2 con compresión de la médula cervical. Pueden manifestarse en dicho síndrome opacidades corneales leves, hepatoesplenomegalia y enfermedad cardíaca. Algunos pacientes desarrollan la pérdida progresiva de la audición. Ambos tipos de MPS IV pueden tener formas graves o leves dependiendo del porcentaje de actividad enzimática residual. En las formas graves, el crecimiento lineal es mínimo después de los 6-7 años de edad, y la muerte ocurre generalmente en la tercera o cuarta década debido a una insuficiencia cardiorrespiratoria. Los pacientes con formas leves pueden sobrevivir hasta la séptima década de la vida.

MPS tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)

La MPS VI está causada por mutaciones en el gen que codifica la arilsulfatasa B (4S, BSRA, N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa). Dicho déficit enzimático produce una acumulación de los GAGs dermatán sulfato y condroitín sulfato. El trastorno afecta principalmente al esqueleto y los tejidos blandos. La herencia es autosómica recesiva. Existen formas leves, intermedias y graves. Los niños gravemente afectados se diagnostican a partir del

primer año de vida y se caracterizan por rasgos faciales toscos, enfermedad esquelética severa, alteraciones articulares, enfermedades respiratorias y anomalías cardíacas (insuficiencia mitral o aórtica y, con menor frecuencia, la miocardiopatía y fibroelastosis del endocardio). La apnea obstructiva del sueño y la hipertensión pulmonar son comunes en los pacientes no tratados. La inteligencia es generalmente normal, aunque los trastornos de la visión y la audición o hidrocefalia pueden llevar a retraso en el desarrollo. El engrosamiento de las meninges cervicales, combinados con engrosamiento de los tejidos anteriores a la cuerda y el ligamento longitudinal posterior, puede causar estenosis del canal espinal a nivel del foramen magnum y la columna vertebral cervical superior, dando lugar a la compresión del medular. La muerte se produce normalmente en la segunda o tercera década de la vida.

MPS tipo VII (síndrome de Sly)

La MPS VII o síndrome de Sly es un trastorno poco común provocado por mutaciones en el gen que codifica la β -glucuronidasa (GUSB). El déficit enzimático conlleva a una acumulación de heparán sulfato, condroitín-4-sulfato y condroitín-6-sulfato. La herencia es autosómica recesiva. La presentación de MPS VII es variable. Las características clínicas y las complicaciones pueden ser similares a la MPS I, al igual que en las formas intermedias de MPS I, el retraso mental puede ser leve o ausente en la MPS VII. La hidropesía fetal es una presentación común y puede ser responsable de una gran proporción de los pacientes que no son reconocidos debido a que no sobreviven a ser diagnosticados. La forma más leve se limita a anomalías esqueléticas.

MPS tipo IX (deficiencia de hialuronidasa)

La MPS IX es un trastorno muy raro que se produce debido a un déficit de hialuronidasa 1 (HYAL1). El déficit de hialuronidasa conduce a la acumulación de hialuronano. Las principales características clínicas son la existencia de tumores periarticulares compuestos por agregados nodulares de histiocitos, erosiones del acetábulo y baja estatura.

Diagnóstico

La MPS se debe sospechar en un niño con rasgos faciales toscos, hepatoesplenomegalia y enfermedad ósea, con o sin alteraciones del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, la presentación inicial puede ser sutil y los signos pueden ser variables, dependiendo del tipo MPS y la gravedad, lo que provoca un retraso en su diagnóstico. Además, las MPS pueden compartir características con otras enfermedades lisosomales de depósito, incluyendo las oligosacaridosis (p. ej., α y β manosidosis, fucosidosis, aspartilglucosaminuria), esfingolipidosis (p. ej., Gaucher tipo II, Niemann-Pick A) y mucopolisidosis.

Es necesario un estudio óseo radiográfico completo por un radiólogo experto para el diagnóstico del patrón característico de las anomalías esqueléticas en los trastornos de MPS conocido como disostosis múltiple:

- Los huesos largos son cortos y gruesos y tienen un eje hiperostótico y una metafisis irregular debido a la remodelación ósea insuficiente.
- Los huesos ilíacos están ensanchados, con un acetábulo aplanado y una deformidad coxal en valgo (ensanchamiento del ángulo formado por el cuello femoral y el eje).
- El radio distal y el cúbito tienen una angulación y una inclinación de la

epífisis distal anormal. La clavícula es igualmente anormal, con los extremos ensanchados.

- Las costillas tienen una característica “forma remo” con un estrechamiento en el inicio de la columna vertebral y una ampliación del extremo distal anterior. Estas costillas ensanchadas dan la apariencia de los espacios intercostales de “colmena”.
- El cráneo es grande y deforme debido a la craneosinostosis, con una bóveda craneal engrosada y una silla turca en forma de bota.

1.2. Consideraciones anestésicas: evaluación preoperatoria

Teniendo en cuenta la afectación difusa de este grupo de enfermedades, en la evaluación preoperatoria se deben considerar diferentes órganos y sistemas, centrándonos, sobre todo, en los problemas típicos que presentan estos pacientes, que son dificultad del manejo en la vía aérea, las alteraciones cardiovasculares y de la columna cervical. Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, la edad es un factor de riesgo a tener en cuenta.

Es necesario conocer el tipo de MPS, los eventos en anestésias previas, la existencia o no de inestabilidad cervical y el grado de movilidad de la articulación temporomandibular (hay pacientes que apenas abren la boca).

La mayoría de pacientes con MPS son anestesiados para múltiples procedimientos quirúrgicos relacionados con su enfermedad, así como para pruebas de imagen como la resonancia magnética. Suelen requerir herniotomías debido a la presencia de hernias umbilical e inguinal secundarias a la hepatomegalia y a la alteración del tejido conectivo de

la pared abdominal. Otras indicaciones quirúrgicas frecuentes incluyen cirugía otorrinolaringológica (adenoamigdalectomía, miringotomías y colocación de tubos timpánicos), oftálmica, neuroquirúrgica (hidrocefalia) y traumatológica (disostosis, fijación cervical, liberación del túnel del carpo...). La cirugía en estos pacientes se asocia a una alta mortalidad. En un estudio realizado en MPS I, donde se recogieron 932 pacientes sometidos a 4.762 intervenciones, se encontró una mortalidad del 4,2%, por eso es importante evaluar la relación riesgo/beneficio del procedimiento.

Exploración clínica y pruebas a realizar Otorrinolaringología

La evaluación preoperatoria debe ser muy cuidadosa para poder anticiparnos a las dificultades en el manejo de la vía aérea en el contexto de un paciente pequeño y, por lo tanto, poco colaborador, asociado en ocasiones a retraso mental y patología cardiorrespiratoria. Lo ideal sería explorar la vía aérea con el paciente despierto mediante una fibroóptica nasal si existe cierta colaboración por parte del paciente. Otra opción sería realizar una TC, pero que requiere anestesia general o sedación. Con la TC podremos determinar el depósito de mucopolisacáridos en el espacio subglótico, y calcular el tamaño del tubo endotraqueal, que suele ser menor que el que correspondería por la edad.

En la *exploración clínica* podemos encontrar protrusión de la lengua, respiración oral, secreciones traqueobronquiales espesas, infección de la vía aérea superior y rinorrea crónica, hallazgos secundarios a las alteraciones del esqueleto orofacial, hipertrofia adenoamigdalar, depósito de MPS en el tejido blando de la vía aérea

superior, laringotraqueomalacia adquirida y depósitos de MPS en la tráquea. Debemos hacer el diagnóstico diferencial entre una otitis crónica media e insuficiencia respiratoria nasal crónica con una infección aguda de vía respiratoria alta, según la clínica.

Respiratorio

La *historia clínica*, la *auscultación* y los *estudios radiológicos* permitirán el diagnóstico de una neumonía preexistente y de atelectasias que suelen ser asintomáticas y deben tratarse preoperatoriamente con antibióticos y fisioterapia respiratoria. Además, estos pacientes suelen desarrollar una neumopatía crónica restrictiva secundaria a anomalías de la caja torácica y a la compresión abdominal debido a la hepatoesplenomegalia. Esta enfermedad pulmonar restrictiva asociada a obstrucción de la vía aérea puede producir apnea obstructiva del sueño, hipoventilación, hipertensión pulmonar, cor pulmonale e insuficiencia respiratoria. Para el preoperatorio se necesita *radiografía de tórax*, *gasometrías arteriales* y *pruebas funcionales respiratorias (espirometrías)*, aunque a veces son difíciles de realizar por la falta de cooperación, y son difíciles de interpretar en relación a espirometrías de pacientes sin la enfermedad. Es aconsejable la opinión por parte de un neumólogo para la valoración correcta.

Cardiovascular

Es preciso determinar la *presión arterial*, y se realizará un *electrocardiograma (ECG)* y *ecocardiograma* para conocer el grado de cardiopatía asociada y establecer así el riesgo cardiológico antes de la anestesia. Las patologías cardiacas que aumentan la mortalidad perioperatoria en la población en general son el

síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca descompensada, arritmias malignas y enfermedad valvular grave. Estas patologías pueden presentarse en todos los pacientes con MPS y requieren una evaluación cardiaca. El hallazgo cardiológico más frecuente es la alteración valvular por depósito de GAGs, que produce sobre todo insuficiencia, más que estenosis. Se evalúa con ecocardiograma. Los eventos isquémicos son infrecuentes, a pesar de que los GAGs se depositan en la íntima de las arterias coronarias; aún así se han descrito como causas de muerte intraoperatoria en algunos casos. Identificar a los pacientes con riesgo de sufrir angina es difícil por la inactividad, la edad y las dificultades en la comunicación. Si sospechamos isquemia, cambios electrocardiográficos o debuta con insuficiencia cardiaca congestiva, es necesario realizar una *coronariografía*. Parece que esta prueba puede infraestimar la gravedad de una enfermedad coronaria difusa en estos pacientes. La evaluación ecocardiográfica de la función ventricular izquierda tras la administración de dobutamina no está indicada de forma rutinaria en estos pacientes. Debemos presuponer que la enfermedad coronaria está presente, sobre todo si hay evidencia de isquemia en un ECG de 12 derivaciones. El depósito de GAGs en el miocardio produce hipertrofia y disfunción ventricular, que puede evolucionar a insuficiencia cardiaca y muerte. El *estudio ecocardiográfico* y la *medición del péptido natriurético B* son importantes ante la sospecha de una cardiomiopatía. Asimismo, se puede infiltrar el sistema de conducción cardiaco. Por lo tanto, una historia de síncope o presíncope y una alteración en el ritmo del ECG preoperatorio (PR largo) nos debe orientar hacia esta posibilidad, y se solicitará

un *Holter del ritmo*. En las MPS tipo II, III y VI se han descrito bloqueos completos auriculoventriculares espontáneos.

Neurológico

En algunos tipos de MPS, sobre todo en los síndromes de Hurler y Morquio, existe el riesgo de compresión medular e inestabilidad atlantoaxoidea debido a displasia de la apófisis odontoides. A aquellos pacientes con signos o historia de compresión medular, se les debe realizar una *resonancia magnética espinal y una exploración neurológica exhaustiva*. Si existe inestabilidad cervical, se evitarán movimientos de flexión y extensión del cuello durante la inducción de la anestesia. La compresión medular también se puede producir durante procedimientos largos, o aquellos que requieran el movimiento de la cabeza (p. ej., en la cirugía oral). La hidrocefalia y la presión intracraneal elevada pueden excluirse mediante un *examen oftalmológico, neurológico y la realización de TAC si fuera necesaria*. Durante la preparación para la cirugía, se valorarán en la historia clínica síntomas como la apnea obstructiva del sueño o parálisis transitoria, que pueden ser un indicador de inestabilidad cervical.

Analíticas

En el estudio preoperatorio habitual se tienen que incluir un *hemograma, bioquímica (incluidos estudios de la función hepática en aquellos casos de hepatomegalia), electrocardiograma y radiografía de tórax*. En general, las pruebas preoperatorias se deben basar en síntomas y signos individuales, probablemente con la excepción de la *realización de radiografías periódicas en los síndromes de Hurler y de Morquio*, por la posibilidad de subluxación atlantoaxoidea silente.

1.3. Inducción y mantenimiento anestésico

Según lo que hemos visto en la evaluación preoperatoria, estos pacientes tienen un alto riesgo anestésico en relación a la alta prevalencia de obstrucción de la vía aérea y enfermedad pulmonar restrictiva, en combinación o no con patología cardiovascular. El tipo y la gravedad de las MPS son indicadores del riesgo anestésico, siendo este más alto en los tipos IH, IHS, II, IV y VI.

Intubación

La incidencia de intubación difícil es del 25%, de intubación fallida del 8% y, si nos centramos en algún subtipo determinado, como el síndrome de Hurler, se habla de una incidencia de intubación difícil de hasta el 53%. La edad también supone un factor de riesgo, al tratarse de una enfermedad de carácter progresivo. Parece que los últimos tratamientos empleados (terapia enzimática sustitutiva y trasplante de células hematopoyéticas), disminuyen los depósitos de GAGs en la vía aérea superior. Frawley y cols. concluyen que el trasplante de células que se realiza antes de los 2 años de edad del niño, además de disminuir la evolución de la enfermedad, disminuye la incidencia de vía aérea difícil. El efecto de la terapia enzimática sustitutiva no se puede determinar debido a que en este trabajo se iniciaba en estadios avanzados de la enfermedad. También se ha estudiado el efecto de la terapia enzimática sustitutiva seguido del trasplante de células madre sobre la incidencia de complicaciones perioperatorias en niños con MPS. En este trabajo no se observan modificaciones en el manejo de la vía aérea, obteniendo una incidencia de dificultad en torno al 24%, similar a estudios previos.

La premedicación, cuando existe una afectación pulmonar grave, está prácticamente contraindicada por el alto riesgo de obstrucción de la vía aérea superior, depresión respiratoria, hipercapnia y parada cardiorrespiratoria. Si esto no es así, es más fácil manejar a pacientes ansiosos poco colaboradores con benzodiazepinas. Una alternativa a la premedicación oral es la utilización de óxido nitroso para sedar al paciente. Las secreciones viscosas pueden dar lugar a problemas pulmonares postoperatorios y, en ocasiones, obstrucción postoperatoria de las vías respiratorias. Esto lo tendremos en cuenta en la inducción, empleando fármacos anticolinérgicos para disminuir la producción de secreciones. Asimismo, se recomienda la administración de EMLA para facilitar la venopunción.

Para muchos autores los pacientes con MPS representan los casos más complicados de intubación endotraqueal, debido a la macroglosia, la micrognatia y la inmovilidad del cuello. Es fundamental que los pacientes con MPS sean manejados por anestesiólogos experimentados en Anestesia Pediátrica y en vía aérea difícil. Para estos pacientes se programan dos anestesiólogos: uno se ocupa de la técnica anestésica y del mantenimiento del paciente en condiciones óptimas, y otro de la intubación con fibrobroncoscopia. No existe una intubación estándar en este grupo de pacientes. Sin embargo, la mayoría de los autores defienden la realización de una intubación con fibrobroncoscopia vía nasal u oral en un paciente dormido con sevoflurano en respiración espontánea, con anestesia local de la vía aérea, si el paciente no colabora bien por la edad, bien por retraso mental. El sevoflurano se puede utilizar sin problema, porque

estas patologías no se asocian a desórdenes musculares, por lo que no existe un mayor riesgo de hipertermia maligna. Si el paciente colabora, el abordaje ha de hacerse con él despierto. Debemos pensar en que el tubo endotraqueal que necesitamos puede ser 2 o 3 veces más pequeño del que correspondería por la edad debido a la estrechez traqueal por el acúmulo de GAGs.

Para la ventilación con *mascarilla facial*, se recomiendan las mascarillas faciales de silicona deformables debido a las alteraciones anatómicas frecuentes de la nariz, boca y mandíbula. A veces es necesario emplear cánulas orales o intubar a través de dispositivos supraglóticos (*mascarilla laríngea*) por la dificultad de ventilación con *mascarilla facial*.

Es imprescindible contar con mascarillas laríngeas, guías de intubación pediátricas, *mascarilla fastrack*, laringoscopia indirecta, fibrobroncoscopia y set de cricotirotomía para el manejo de la vía aérea. La acumulación de depósitos puede hacer muy difícil identificar la tráquea por palpación, por lo que se desaconseja la intubación retrógrada, así como la cricotirotomía percutánea. Algunas publicaciones recomiendan la presencia de un otorrinolaringólogo durante la intubación orotraqueal por si es precisa la realización de un acceso quirúrgico emergente de la tráquea llegado el caso, pudiendo ser muy dificultosa. La utilización del videolaringoscopia como técnica de rescate se ha demostrado como una opción útil porque proporciona un campo de visión más amplio y no precisa la alineación de los tres ejes. También se ha empleado la *mascarilla laríngea* como método alternativo a la intubación orotraqueal en pacientes en los que previamente ha fallado la intubación.

La dificultad en el abordaje de la vía aérea se puede ver además dificultada por inestabilidad de la unión atlantoaxial. Este es un problema particular de la enfermedad de Morquio, pero los pacientes con MPS II y IV también presentan este riesgo. En estos niños se debe evitar una hiperextensión del cuello. Ante la sospecha, es necesaria la ayuda de otro anestesista para mantener la cabeza y el cuello alineados en posición neutra mientras se procede a la intubación endotraqueal. Se debe monitorizar la integridad medular mediante potenciales evocados.

Mantenimiento de la anestesia

El mantenimiento de la anestesia, una vez asegurada la intubación, es similar a cualquier otro procedimiento anestésico. Se pueden emplear relajantes musculares, una vez que el paciente está intubado, fundamentalmente los pertenecientes a la familia de las bencilisoquinolonas, para asegurar una correcta ventilación normocápnica. Sin duda, es imprescindible la monitorización neuromuscular para garantizar una correcta recuperación muscular en el momento de la extubación.

El control electrocardiográfico y de la presión arterial es vital debido al riesgo, al menos teórico, de eventos coronarios agudos intraoperatorios. Se realizará una anestesia con una profundidad suficiente y con un correcto control analgésico para evitar alteraciones importantes de la presión arterial, que produzcan episodios isquémicos, infarto y parada cardíaca, esta última imposible de revertir en estos pacientes por la infiltración diseminada de mucopolisacáridos en el miocardio, incluyendo el sistema de conducción eléctrico. A pesar de los potenciales riesgos en cuanto a eventos cardiológicos, las referencias en la literatura son escasas.

Algunos autores se han planteado la realización de técnicas regionales. Se ha descrito la cirugía de hernia umbilical mediante bloqueo caudal (1 ml/kg de bupivacaína 0,25%) en un niño de 2 años con síndrome de Hurler, acompañado de sedación con propofol. Sjogren y Peder-son describen la realización de una anestesia raquídea en un niño con síndrome de Hurler, en el que falló previamente la intubación endotraqueal, para la cirugía de un quiste pilonidal. Asimismo se han publicado fracasos de la anestesia epidural probablemente por el depósito de GAGs en el espacio epidural. La cuestión que se plantea es que el fracaso de una técnica anestésica locoregional supone la reconversión a anestesia general y los problemas asociados a la misma en relación al manejo de la vía aérea, como hemos descrito previamente.

Post-operatorio

Estos pacientes, sobre todo los que son sometidos a cirugía mayor, deben ingresar en una Unidad de Cuidados Críticos durante el post-operatorio. La recuperación de la anestesia general suele ser lenta y, se puede acompañar de períodos de apnea, broncoespasmo y cianosis. La extubación debe ser lo más precoz posible para disminuir las complicaciones respiratorias y poder realizar una evaluación neurológica temprana si existiese riesgo de daño medular. Lo ideal sería que los pacientes con MPS fuesen tratados en un Centro de Referencia de dicha patología para disminuir la morbimortalidad asociada a la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A

- systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*. 2015; 119(7): 964-79.
- Aucoin S, Vlaten A, Hackmann T. Difficult airway management with the Bonfils fiberoptic in a child with Hurler syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19(4): 421-2.
 - Baines D, Keneally J. Anaesthetic implications of the mucopolysaccharidoses: a fifteen-year experience in a children's hospital. *Anaesth Intensive Care*. 1983; 11(3): 198-202.
 - Baldo G, Giugliani R, Matte U. Gene delivery strategies for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014; 11(3): 449-59.
 - Bartz HJ, Wiesner L, Wappler F. Anaesthetic management of patients with mucopolysaccharidosis IV presenting for major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43(6): 679-83.
 - Brown TC. The airway in mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care*. 1984; 12(2): 178.
 - Cade J, Jansen N. Anesthetic challenges in an adult with mucopolysaccharidosis type VI. *A A Case Rep*. 2014; 2(12): 152-4.
 - Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2012; 27(2): 121-9.
 - Charrow J, Alden TD, Breathnach CA, Frawley GP, Hendriksz CJ, Link B, et al. Diagnostic evaluation, monitoring, and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015; 114(1): 11-8.
 - Chaudhuri S, Duggappa AK, Mathew S, Venkatesh S. Safe intubation in Morquio-Brailsford syndrome: a challenge for the anesthesiologist. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013; 29(2): 258-61.
 - Chen YL, Wu KH. Airway management of patients with craniofacial abnormalities: 10-year experience at a teaching hospital in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2009; 72(9): 468-70.
 - Choudhury I, Tilak MA, Patra AK. A rare case of mucopolysaccharidosis. *Indian J Clin Biochem*. 2014; 29(1): 101-6.
 - Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(1): 389.
 - Cui Y, Zhao H, Liu Z, Liu C, Luan J, Zhou X, et al. A systematic review of genetic skeletal disorders reported in Chinese biomedical journals between 1978 and 2012. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 55.
 - Diaz JH, Belani KG. Perioperative management of children with mucopolysaccharidoses. *Anesth Analg*. 1993; 77(6): 1261-70.
 - Fahnehjelm KT, Ashworth JL, Pitz S, Olsson M, Tornquist AL, Lindahl P, et al. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90(7): 595-602.
 - Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, Yapli-to-Lee J, Peters H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth*. 2012; 22(8): 737-44.
 - Frova G, Guarino A, Petrini F, Merli G, Sorbello M, Baroncini S, et al. Recommendations for airway control and difficult airway management in paediatric patients. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72(9): 723-48.
 - Geetha L, Radhakrishnan M, Raghavendra BS, Rao GS, Indira Devi B. Anesthetic management for foramen magnum decompression in a patient with Morquio syndrome: a case report. *J Anesth*. 2010; 24(4): 594-7.
 - Gilkes JA, Heldermon CD. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome)-disease presentation and experimental therapies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 12 (Suppl 1): 133-40.
 - Giugliani R, Herber S, Lapagesse L, de Pinto C, Baldo G. Therapy for mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy syndrome) present status and prospects. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 12 (Suppl 1): 152-8.

- Guillen-Navarro E, Blasco AJ, Gutierrez-Solana LG, Couce ML, Cancho-Candela R, Lazaro P. Clinical practice guideline for the management of Hunter syndrome. Hunter España working group. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141(10): 453.e1-13.
- Gurumurthy T, Shailaja S, Kishan S, Stephen M. Management of an anticipated difficult airway in Hurler's syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014; 30(4): 558-61.
- Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(1): 11-25.
- Herrick IA, Rhine EJ. The mucopolysaccharidoses and anaesthesia: a report of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1988; 35(1): 67-73.
- Ingelmo PM, Parini R, Grimaldi M, Mauri F, Romagnoli M, Tagliabue G, et al. Multidetector computed tomography (MDCT) for preoperative airway assessment in children with mucopolysaccharidoses. *Minerva Anestesiol*. 2011; 77(8): 774-80.
- Jurecka A, Zakharova E, Malinova V, Voskoboeva E, Tylki-Szymanska A. Attenuated osteoarticular phenotype of type VI mucopolysaccharidosis: a report of four patients and a review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014; 33(5): 725-31.
- Kadic L, Driessen JJ. General anaesthesia in an adult patient with Morquio syndrome with emphasis on airway issues. *Bosnian journal of basic medical sciences / Udruzenje basicnih medicinskih znanosti*. Association of Basic Medical Sciences. 2012; 12(2): 130-3.
- Kaur J, Swami AC, Kumar A, Lata S. Anesthetic management of a child with Hunter's syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; 28(2): 255-7.
- King DH, Jones RM, Barnett MB. Anaesthetic considerations in the mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia*. 1984; 39(2): 126-31.
- Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker RW. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Paediatr Anaesth*. 2012; 22(8): 745-51.
- Kloska A, Tylki-Szymanska A, Wegrzyn G. Mucopolysaccharidoses--biochemical mechanisms of diseases and therapeutic possibilities. *Postepy Biochem*. 2011; 57(2): 133-47.
- Lacombe D, Germain DP. Genetic aspects of mucopolysaccharidoses. *Arch Pediatr*. 2014; 21 (Suppl 1): S22-6.
- Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (Suppl 5): v41-8.
- Megens JH, de Wit M, van Hasselt PM, Boelens JJ, van der Werff DB, de Graaff JC. Perioperative complications in patients diagnosed with mucopolysaccharidosis and the impact of enzyme replacement therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation at early age. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(5): 521-7.
- Mendelsohn NJ, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, et al. Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*. 2010; 12(12): 816-22.
- Michalek P, Hodgkinson P, Donaldson W. Fiberoptic intubation through an l-gel supraglottic airway in two patients with predicted difficult airway and intellectual disability. *Anesth Analg*. 2008; 106(5): 1501-4.
- Misumi I, Chikazawa S, Ishitsu T, Higuchi S, Shimazu T, Ikeda C, et al. Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C. *Intern Med*. 2010; 49(21): 2313-6.

- Morishita K, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (Suppl 5): v19-25.
- Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (Suppl 5): v4-12.
- Muhlebach MS, Shaffer CB, Georges L, Abode K, Muenzer J. Bronchoscopy and airway management in patients with mucopolysaccharidoses (MPS). *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48(6): 601-7.
- Nargoizian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Paediatr Anaesth*. 2004; 14(1): 53-9.
- Nielsen RM, Pedersen NA, Olsen KS. Airway management in a patient with Morquio-Brailsford syndrome. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30(3): 133-4.
- Orchard PJ, Milla C, Braunlin E, DeFor T, Bjoraker K, Blazar BR, et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45(7): 1239-46.
- Osthaus WA, Harendza T, Witt LH, Juttner B, Dieck T, Grigull L, et al. Paediatric airway management in mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol*. 2012; 29(4): 204-7.
- Pagel PS, Almassi GH. Perioperative implications of Morquio syndrome in a 31-year-old woman undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009; 23(6): 855-7.
- Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, Friedman NR, Jones J, Kim TW, et al. Clinical practice guideline: Polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 145 (1 Suppl): S1-15.
- Roodneshin F. Sevoflurane as the single anesthetic agent for management of anticipated pediatric difficult airway. *Tanaffos*. 2012; 11(4): 69-72.
- Sam JA, Baluch AR, Niaz RS, Lonadier L, Kaye AD. Mucopolysaccharidoses: anesthetic considerations and clinical manifestations. *Middle East J Anaesthesiol*. 2011; 21(2): 243-50.
- Sayilgan C, Yuceyar L, Akbas S, Erolcay H. Anesthesia in a child with Maroteaux-Lamy syndrome undergoing mitral valve replacement. *Clinics*. 2012; 67(6): 693-6.
- Scaramuzza L, Perisano C, Leone A, Graci C, Spinelli MS, Di Giacomo G, et al. Skeletal modifications in mucopolysaccharidoses: an overview. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26(1): 139-44.
- Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine*. 1988; 67(4): 209-19.
- Sjøgren P, Pedersen T, Steinmetz H. Mucopolysaccharidoses and anaesthetic risks. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987; 31(3): 214-8.
- Sjøgren P, Pedersen T. Anaesthetic problems in Hurler-Scheie syndrome. Report of two cases. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986; 30(6): 484-6.
- Solanki GA, Alden TD, Burton BK, Giugliani R, Horovitz DD, Jones SA, et al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab*. 2012; 107(1-2): 15-24.
- Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36(2): 339-55.
- Soni-Jaiswal A, Penney SE, Jones SA, Walker R, Rothera MP, Bruce IA. Montgomery T-tubes in the management of multilevel airway obstruction in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(10): 1763-8.

- Suh SH, Okutani R, Nakasuji M, Nakata K. Anesthesia in a patient with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Anesth.* 2010; 24(6): 945-8.
- Taguchi S, Kusunoki S, Fukuda H, Hamada H, Kawamoto M. Difficult tracheal intubation using airway scope in a pediatric patient with Hunter syndrome. *Masui.* 2009; 58(10): 1278-81.
- Theroux MC, Nerker T, Ditro C, Mackenzie WG. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2012; 22(9): 901-7.
- Toda Y, Takeuchi M, Morita K, Iwasaki T, Oe K, Yokoyama M, et al. Complete heart block during anesthetic management in a patient with mucopolysaccharidosis type VII. *Anesthesiology.* 2001; 95(4): 1035-7.
- Tomatsu S, Mackenzie WG, Theroux MC, Mason RW, Thacker MM, Shaffer TH, et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res Rep Endocr Disord.* 2012; 2012(2): 65-77.
- Tong CK, Chen JC, Cochrane DD. Spinal cord infarction remote from maximal compression in a patient with Morquio syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2012; 9(6): 608-12.
- Tylki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type II, Hunter's syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 12 (Suppl 1): 107-13.
- Visocchi M, Fernandez E, Ciampini A, Di Rocco C. Reducible and irreducible os odontoideum in childhood treated with posterior wiring, instrumentation and fusion. Past or present? *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151(10): 1265-74.
- Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Harmatz PR, et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36(2): 211-9.
- Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia.* 1994; 49(12): 1078-84.
- Walker RW, Dearlove OR. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care.* 1997; 25(2): 197-8.
- Walker RW. Management of the difficult airway in children. *J R Soc Med.* 2001; 94(7): 341-4.
- White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (Suppl 5): v26-33.
- Wijburg FA, Wegrzyn G, Burton BK, Tylki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* 2013; 102(5): 462-70.
- Wraith JE, Jones S. Mucopolysaccharidosis type I. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 12 (Suppl 1): 102-6.
- Yalcin S, Aydogan H, Yuce HH, Kucuk A, Boleken ME. Caudal anesthesia in Hurler's syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21(12): 1270-2.
- Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983; 25(4): 481-9.
- Ziyaeifard M, Azarfarin R, Ferasatkish R, Dashti M. Management of difficult airway with laryngeal mask in a child with mucopolysaccharidosis and mitral regurgitation: a case report. *Res Cardiovasc Med.* 2014; 3(2): e17456.

42.

Cirugía en defectos de la oxidación de los ácidos grasos

L. Díaz Díez-Picazo, F. Gilsanz Rodríguez

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

Los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos son un grupo de más de veinte enfermedades raras descritas hasta la actualidad, enmarcadas dentro de los errores congénitos del metabolismo. El déficit enzimático presente en cada paciente condiciona el espectro clínico, la edad de inicio de la sintomatología y el pronóstico de cada caso, presentando gran variabilidad, desde casos asintomáticos hasta otros muy graves y, en ocasiones, fatales. Entre las manifestaciones clínicas destacan la hipoglucemia, la acidosis metabólica, la hiperamonemia, la hipocalcemia y la rabdomiolisis, entre otras. Además, en cada trastorno puede acumularse un ácido graso, cuyos niveles pueden determinarse en sangre y/u orina.

La β -oxidación de los ácidos grasos juega un papel fundamental en la producción de energía, especialmente en estados catabólicos como el estrés, el ayuno o las infecciones. Por tanto, todos estos trastornos tienen en común la mala tolerancia al ayuno y a toda situación catabólica, pudiendo producirse una descompensación metabólica grave. Tras el

diagnóstico de cada trastorno, las familias conocen bien la capacidad de ayuno del paciente y las medidas a tomar para evitarlo, incluso llegando en algunos casos a la alimentación enteral nocturna. Cuando un paciente con un trastorno de la β -oxidación de los ácidos grasos precisa de un procedimiento quirúrgico es un reto, especialmente para el anestesiólogo, que el mismo sea realizado eficazmente sin complicaciones quirúrgicas ni metabólicas, reduciendo al mínimo el catabolismo del paciente y evitando la acumulación de metabolitos tóxicos.

1.2. Valoración inicial

La valoración del paciente depende de que la cirugía se realice de forma programada o urgente.

Cirugía programada

El paciente debe ser valorado con antelación suficiente en la *consulta de pre-anestesia*, donde se cumplimentará una historia clínica y se realizarán unas pruebas complementarias según su edad, patología y cirugía a realizar. En la anamnesis, recabaremos toda la información relevante sobre sus antecedentes médicos, en especial las cirugías previas y la existencia de complicaciones anestésicas

o post-quirúrgicas. Resulta especialmente útil hacer constar la tolerancia previa a diferentes fármacos usados frecuentemente en el período perioperatorio (como anestésicos, relajantes musculares, antiinflamatorios o drogas vasoactivas). Asimismo, resaltamos la importancia de preguntar y hacer constar en la historia clínica la forma de administración (oral o enteral) y el tipo de dieta que toma el paciente, dado que existe gran variabilidad, desde pacientes con dieta normal hasta otros con estrictas restricciones de algún tipo de ácido graso o con necesidad de suplementos o una demanda energética específica.

En cuanto a las *pruebas complementarias*, además de las que se deban solicitar según la cirugía y patología del paciente, en estas metabolopatías está indicado un exhaustivo examen bioquímico con glucemia, pH, lactato, amonio, triglicéridos, transaminasas, creatinina, ácido úrico, carnitina (total y libre) y determinados ácidos grasos, según el caso clínico concreto. Además, se realizará una exploración clínica del paciente en la que se hará hincapié en la detección de signos relacionados con una vía aérea de difícil acceso (como escasa apertura oral, mal estado de piezas dentarias, macroglosia, poca movilidad cervical, etc.) para realizar un plan anestésico eficaz y sin complicaciones.

Para terminar la consulta pre-anestésica, se informará al paciente y a sus familiares sobre el plan anestésico más adecuado para la cirugía (anestesia general, regional o combinada) y el post-operatorio valorando la relación beneficio-riesgo de cada técnica anestésica, ayudando así a la cumplimentación del consentimiento informado. Además, se informará de la necesidad de realizar el ayuno pre-anestésico, aspecto que preocupará especial-

mente al paciente y sus familiares por el riesgo de descompensación metabólica. La recomendación clásica de "nada por boca" desde la medianoche previa a la intervención, aún en vigor en no pocos Centros Sanitarios, está siendo cuestionada por numerosas publicaciones que han demostrado que reducir el tiempo de ayuno preoperatorio es beneficioso y seguro. Por tanto, las recomendaciones actuales basadas en la evidencia sobre el ayuno preoperatorio de las Sociedades de Anestesiología más relevantes de nuestro entorno (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación, *European Society of Anesthesiology*, *American Society of Anesthesiologists*, entre otras) recomiendan prohibir la ingesta de sólidos 6 horas antes de la cirugía, pudiendo beber líquidos claros (agua, zumo sin pulpa, te o café sin leche) hasta 2 horas antes de la intervención, tanto en adultos como en niños. Los lactantes podrán ingerir leche materna hasta 3-4 horas antes y fórmulas artificiales hasta las 4-6 horas previas a la cirugía. En todo paciente con un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos, muchos de ellos niños aunque con un aumento progresivo del número de adultos gracias al diagnóstico precoz y al tratamiento eficaz, evitaremos los ayunos superiores a 3 horas indicando si es preciso una perfusión continua de suero glucosado al 10% hasta la cirugía para evitar hipoglucemia y acidosis metabólica secundaria. Resulta útil para individualizar el tratamiento metabólico solicitar el seguimiento perioperatorio por parte de la Unidad Metabólica. Además, según cada caso, indicaremos el aporte preoperatorio de cofactores, como L-carnitina, riboflavina o L-glicina, que evitan la acumulación de metabolitos tóxicos, tal como se indica más adelante. La consul-

TABLA 1. Fluidoterapia y requerimientos energéticos en función de la edad del paciente

Edad (años)	Fluidoterapia en 24 horas	Energía (kcal/kg/día)	Glucosa (mg/kg/min)
< 1	0-10 kg: 10 ml/kg 10-20 kg: 1.000 ml + 50 ml cada kg que excede de 10 kg	95-110	7-10
4-6	1.200-1.500 ml	90-105	6-7
6-14	1.500-2.000 ml	55-70	5-6
> 14	2.000-2.500 ml	40-50	3-5

ta preanestésica se concluye resumiendo la información dada, enfatizando lo más importante, como reducir en lo posible el ayuno preoperatorio y respondiendo las dudas del paciente y de sus familiares.

Cirugía urgente

Por otra parte, cuando se plantea la realización de un procedimiento quirúrgico urgente en un paciente con un defecto de la β -oxidación de los ácidos grasos, el esfuerzo del anesthesiólogo irá dirigido a optimizar su estado clínico perioperatorio, evitando cualquier descompensación por ayuno, estrés quirúrgico o cualquier otra complicación. Tras su ingreso, el anesthesiólogo realizará una historia clínica completa similar a la explicada anteriormente y solicitará una analítica lo más exhaustiva posible (las determinaciones analíticas que se realizan de forma urgente variarán según los Centros) para conocer con precisión el estado metabólico del paciente. De esta forma, primero el pediatra o médico de urgencias y posteriormente el anesthesiólogo irán optimizando su situación clínica, compensando las distintas alteraciones que presente (acidosis, hipoglucemia, hiperamonemia, mioglobinuria, etc.) y minimizando el catabolismo para soportar en la mejor condición posible el estrés quirúrgico.

1.3. Medidas farmacológicas o de fluidos

A todo paciente que va a ser intervenido quirúrgicamente se le pauta una fluidoterapia en función de sus necesidades basales más las pérdidas estimadas durante la cirugía y en el postoperatorio. En los pacientes con trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos las necesidades de soluciones hidroelectrolíticas y los requerimientos energéticos deben estimarse de forma más exhaustiva para evitar las descompensaciones metabólicas mencionadas. El objetivo será aportar los sustratos energéticos necesarios para minimizar el catabolismo. En la Tabla 1 se muestra una estimación inicial según la edad que habrá que individualizar en cada caso en función del catabolismo perioperatorio del paciente, estimado por la valoración periódica clínico-analítica.

Es fundamental durante el período de ayuno perioperatorio evitar la aparición de *hipoglucemia*. Para ello es preciso, tras indicar la dieta absoluta preoperatoria, iniciar lo antes posible una perfusión continua intravenosa de 7 a 12 mg/kg/min de glucosa al 10% (mejor que al 5% dado que aporta más glucosa en menos volumen) para mantener glucemias entre 100-120 mg/dl. Si aparece hiperglucemia, puede administrarse insulina rápida (0,05-

1 UI/kg/h). En caso de hipoglucemia aumentaremos temporalmente la velocidad de infusión de la glucosa al 10% hasta normalización glucémica. Si el paciente tiene una vía venosa central podemos administrar glucosa hipertónica al 25% (2 ml/kg).

Por otro lado, se debe corregir rápidamente la acidosis metabólica con bicarbonato intravenoso a dosis habituales, pero no es necesario tratar la *hyperlactacidemia* o la *hiperamonemia* leve-moderada, dado que se corrigen con el tratamiento de soporte (fluidoterapia, glucosa, etc.). Si las cifras de amonio superan los 200 $\mu\text{g/dl}$ (110 $\mu\text{mol/L}$) debe tratarse con N-carbamilglutamato en dosis entre 100-300 mg/kg/día. Para evitar la *hipocalcemia*, consideraremos la administración profiláctica de gluconato cálcico i.v. (1 mg/kg cada 6-8 horas). Asimismo, en función del caso clínico, puede valorarse el suplemento post-operatorio con cofactores, como L-carnitina en dosis i.v. de 15-100 mg/kg/día (dosis bajas en los trastornos de cadena larga que pueden aumentarse en los de cadena media, pautándose el mayor número de administraciones posibles), o riboflavina (100-300 g/día) y L-glicina (100-150 mg/kg/día para mantener glicinemia > 250 $\mu\text{mol/L}$) en los déficits múltiples de acil-CoA deshidrogenasa.

Finalmente, durante el post-operatorio de estos pacientes, hay que vigilar la posible aparición de rabdomiolisis, que es un síndrome clínico caracterizado por la destrucción y posterior necrosis del músculo esquelético que produce un aumento de sus componentes intracelulares en la circulación sanguínea. Su diagnóstico se basa en la detección en sangre y orina de enzimas musculares (principalmente creatín-fosfoquinasa) y mioglobina. Entre sus causas, la más habitual son los traumatismos, especialmente por aplas-

tamientos y compresiones prolongadas. La rabdomiolisis postoperatoria es debida a la inmovilización prolongada en el quirófano. Por tanto, en estos pacientes especialmente vulnerables, será preciso vigilar y proteger exhaustivamente las áreas de decúbito en intervenciones quirúrgicas largas. Se han descrito otras causas menos frecuentes, como el ejercicio físico extenuante, el alcoholismo, las infecciones, algunos fármacos (hipolipemiantes, psicotropos, succinilcolina, penicilina o paracetamol) y algunas miopatías hereditarias. La expresión clínica varía desde un cuadro asintomático hasta una afectación muy grave con fracaso renal agudo, alteraciones hidroelectrolíticas graves, síndrome de distrés respiratorio agudo y/o coagulación intravascular diseminada que, si no responde al tratamiento, evoluciona a fallo multiorgánico y *exitus*. No existe un tratamiento específico, basándose en una reposición enérgica del volumen con cristaloides y la terapia continua de reemplazo renal en caso de fracaso renal agudo.

Las diferentes medidas terapéuticas de las complicaciones que más frecuentemente se observan en el perioperatorio de los pacientes afectados por un trastorno de la β -oxidación de los ácidos grasos se resumen en la Tabla 2.

1.4. Evolución perioperatoria

Como se ha indicado anteriormente, en los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos es extremadamente importante reducir al máximo el período de ayuno perioperatorio. Por tanto, se permitirá comer hasta 6 horas previas a la cirugía y beber líquidos claros hasta 2 horas antes. Posteriormente se inicia una infusión continua intravenosa de glucosa al 10% y se seguirán las medidas indica-

TABLA 2. Resumen de medidas terapéuticas de las complicaciones metabólicas perioperatorias más frecuentes en los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos

Complicación	Profilaxis	Tratamiento urgente	Objetivo
Hipoglucemia	Perfusión continua glucosa 10% i.v.: 7-12 mg/kg/min	Glucosa hipertónica 25% i.v.: 2 ml/kg en bolo (preferible por vía central)	Glucemia 100-120 mg/dl Si hiperglucemia: 0,05-1 UI/kg/h insulina rápida i.v.
Acidosis metabólica	No indicada	Cálculo del déficit de HCO_3^- = $0,6 \times \text{Peso (kg)} \times (\text{HCO}_3^- \text{ deseado} - \text{HCO}_3^- \text{ medido})$ Reponer i.v. entre $\frac{1}{3}$ y $\frac{1}{2}$ del déficit según la urgencia	pH > 7,20 Control gasométrico periódico
Hiperamoniemia	No indicada	Carbamilglutamato 100-300 mg/kg/día v.o.	Amonio 110 $\mu\text{mol/L}$ (200 $\mu\text{g/dl}$)
Hipocalcemia	Gluconato cálcico 10% iv: 1 mg/kg cada 6-8 horas	Gluconato cálcico 10% i.v.: 100 mg/kg/dosis, cada 10 min (1 ml/kg/dosis)	Calcio > 7 mg/ml o > 1 mmol/L Vigilar niveles de magnesio y fósforo
Rabdomiolisis	Proteger áreas de decúbito en quirófano	Suero salino 0,9% i.v.: 500-1.000 ml/h hasta reposición de volemia	Diuresis > 1,5 ml/kg/h Se recomienda monitorización hemodinámica

das en el apartado anterior, en función del trastorno específico y el estado clínico. Resulta muy útil consultar con un especialista para determinar las necesidades metabólicas e individualizar el tratamiento del paciente.

Si el procedimiento quirúrgico requiere anestesia general para su realización, el propofol es un fármaco frecuentemente utilizado tanto para la inducción de la misma como para su mantenimiento. Este anestésico está formulado en una emulsión lipídica que contiene aceite de soja (100 mg/ml) y diferentes ácidos grasos, como el ácido palmítico, el esteárico, el oleico y el linoleico, todos ellos ácidos grasos de cadena larga (entre 16 y 18 átomos de carbono). Por esta razón, hay

autores que consideran contraindicado el empleo de propofol en estos trastornos, recomendando otras medidas, como la anestesia general con inducción inhalatoria con mezcla de oxígeno, óxido nítrico y sevoflurano o la anestesia regional combinada con sedación. Recientemente, se ha descrito el empleo de propofol sin complicaciones para la sedación de niños con déficit 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) y déficit de proteína trifuncional. Los autores de este estudio concluyen que la sedación con propofol es segura en los trastornos mencionados para la realización de procedimientos de corta duración.

Tras la intervención quirúrgica, el paciente recibe los cuidados post-ope-

TABLA 3. Escala de Aldrete de recuperación post-anestésica

Valoración		Puntos
Actividad	Mueve 4 extremidades por sí solo o a la llamada	2
	Mueve 2 extremidades por sí solo o a la llamada	1
	No mueve extremidades	0
Respiración	Respira profundamente y tose libremente	2
	Disnea o limitación de la respiración	1
	Apnea	0
Circulación	Tensión arterial \leq 20% del nivel preanestésico	2
	Tensión arterial 20-49% del nivel preanestésico	1
	Tensión arterial \geq 50% del nivel preanestésico	0
Conciencia	Completamente despierto	2
	Responde a la llamada	1
	No responde	0
Pulsioximetría	SatO ₂ > 92% con aire ambiente	2
	Necesita O ₂ para mantener SatO ₂ > 90%	1
	SatO ₂ < 90% con O ₂ suplementario	0
Puntuación total* =		

*Para dar el alta al paciente de la Unidad de Recuperación Postanestésica la puntuación deber ser 9 o 10.

ratorios iniciales en la Unidad de Recuperación Postanestésica o en la Unidad de Reanimación, donde llega bajo los efectos residuales de la anestesia general y/o regional. Al ingreso se realiza tanto una valoración clínica como analítica y se instauran las medidas terapéuticas necesarias para el post-operatorio inmediato. Para individualizar estas medidas es preciso estimar inicialmente la intensidad y la duración de la respuesta metabólica al estrés quirúrgico en cada caso, que depende de la magnitud de la lesión, duración de la cirugía, pérdida sanguínea y grado de dolor postoperatorio. Posteriormente, se realizarán valoraciones clínicas y analíticas periódicas ajustando su frecuencia a la situación clínica del enfermo. Asimismo, se consultará con un especialista y se solicitará su seguimiento posterior en la planta de hospitalización. Al igual que lo ya comentado respecto al ayuno

pre-operatorio, en estos pacientes es de vital importancia reducir en lo posible el período de ayuno post-operatorio y, si toleran, alimentarlos precozmente de la forma más completa posible. Para ello puede resultar útil aplicar un protocolo perioperatorio diseñado para que el paciente puede recuperarse de forma más rápida de lo habitual, como el protocolo ERAS (acrónimo inglés: *Enhanced Recovery After Surgery*).

El paciente permanecerá en la Unidad de Recuperación Postanestésica o en la Unidad de Reanimación hasta que se encuentre estable metabólicamente y se descarten otras complicaciones médico-quirúrgicas. Se han desarrollado diferentes algoritmos y escalas para servir de ayuda durante la toma de decisión de alta de la Unidad de Recuperación Post-anestésica, desde la escala de Aldrete (Tabla 3), descrita en 1975 y modificada posteriormente,

fácil de aplicar y de gran utilidad clínica, a otras más exhaustivas y complejas como la QoR-40. Esta escala mide tanto la recuperación global como en cinco dimensiones: soporte requerido por el paciente, bienestar, independencia física, dimensión emocional y control del dolor. Cada cuestionario QoR-40 consta de 40 preguntas que pueden puntuarse del 1 al 5 de forma que una puntuación global de 40 indica una recuperación muy deficiente y 200 se relaciona con una excelente recuperación.

Posteriormente, pasará a la planta de hospitalización donde se continuarán los cuidados post-quirúrgicos a cargo del Servicio de Cirugía correspondiente ayudado por la Unidad Metabólica hasta el alta hospitalaria. A la hora de dar el alta es muy importante que tanto el paciente como sus familiares tengan claro el plan de actuación, hayan comentado todos los problemas y dudas con los especialistas encargados y estén preparados para regresar al hospital en caso de empeoramiento.

1.5. Recomendaciones al alta

Tras el alta hospitalaria, es preciso que tanto el paciente como sus familiares tengan la información suficiente para realizar los cuidados post-operatorios evitando una descompensación metabólica en el domicilio. Se les instruirá para que detecten precozmente los signos de infección (dolor, calor, tumefacción, fiebre, etc.), así como para saber actuar si aparecen las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes en cada caso. Se debe indicar la administración de soluciones orales de glucosa, agua azucarada o soluciones isotónicas comerciales, ante vómitos, fiebre o rechazo alimentario. Asimismo, tras la reintroducción de la alimentación vía oral se indicará el volumen y la concentración de cada componente de la dieta en fun-

ción de la tolerancia y la evolución del paciente. Están descritas algunas dietas, como las ricas en carbohidratos o de alto contenido en proteínas, que pueden ser útiles en el post-operatorio de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. El médico especialista en enfermedades metabólicas junto con el especialista en nutrición y dietética, podrán indicarlas para ajustar el balance energético.

En caso de complicación, empeoramiento clínico, falta de tolerancia digestiva o que las medidas domiciliarias recomendadas resultaran insuficientes, el paciente deberá ser valorado en el Servicio de Urgencias Hospitalario. Las medidas domiciliarias principales al alta hospitalaria tras una intervención quirúrgica en un trastorno de la β -oxidación de los ácidos grasos son:

- Medida principal: EVITAR AYUNO PROLONGADO.
- Cuidado de la herida quirúrgica.
- Prestar atención a la aparición de signos de infección (dolor, calor, tumefacción y fiebre).
- Detección precoz de descompensación: aumentar en cantidad y frecuencia el aporte de hidratos de carbono.
- En caso de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, rechazo del alimento) se iniciará el aporte oral de soluciones glucosadas. A mayor sintomatología, disminuir el volumen aumentando la frecuencia de administración.
- Si se sospecha infección o se produce intolerancia a sólidos y líquidos se deberá acudir al hospital para comenzar con suero glucosado intravenoso y diagnosticar la complicación.

1.6. Resumen

La cirugía en los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos supone una

situación de especial riesgo debido a la respuesta metabólica alterada al estado catabólico perioperatorio secundario al estrés quirúrgico y al ayuno. Las complicaciones metabólicas que se observan más frecuentemente en el período perioperatorio son la hipoglucemia, la acidosis metabólica, la hiperamoniemia, la hipocalcemia y la rhabdmiolisis. Evitar su aparición y su diagnóstico y tratamiento precoz es un reto para los anestesiólogos, cirujanos y médicos especialistas.

En el presente capítulo se ha abordado el manejo anestésico de los pacientes con trastornos de la oxidación de los ácidos grasos desde su valoración inicial preoperatoria, su evolución clínica durante los períodos preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, describiendo las diferentes medidas farmacológicas indicadas para cada complicación metabólica, así como las medidas domiciliarias a seguir al alta hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Bontempo LJ, Kaji AH. Rhabdomyolysis. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RW, Adams JG, Barsan WG, et al. (eds.). *Rosen's Emergency Medicine*. 7th ed. Chapter 125. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1650-7.
- Cestonaro T, Schieferdecker MEM, Thieme RD, Cardoso JN, Campos ACL. The reality of the surgical fasting time in the era of the ERAS protocol. *Nutr Hosp*. 2014; 29: 437-44.
- Cook TM, MacDougall-Davis SR. Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth*. 2012; 109: i68-i85.
- De Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. Reducing preoperative fasting times: a trend based on evidence. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2: 57-60.
- Fisher SP, Bader AM, Sweitzer B. Preoperative evaluation. In: Miller RD (ed.). *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Chapter 34. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1001-66.
- Fitzgerald M, Crushell E, Hickey C. Cyclic vomiting syndrome masking a fatal metabolic disease. *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 707-10.
- Gillingham MB, Purnell JQ, Jordan J, Stadler D, Haqq AM, et al. Effects of higher dietary protein intake on energy balance and metabolic control in children with long-chain 3-hydroxyl acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Gen Metab*. 2007; 90: 64-69.
- González-Lamuño D, Couce ML, Bueno MA, Aldámiz-Echevarría L. Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. *Aten Primaria*. 2009; 41: 221-6.
- Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2013; 111: 161-9.
- Lam H, Kiberenge R, Nguyen T, Sobey JH, Austin T. Anesthetic management of a patient with isovaleric acidemia. *A&A Case Reports*. 2015; 4: 37-8.
- López Muñoz AC, Busto Aguirreurreta N, Tomás Braulio J. Guías de ayuno preoperatorio: actualización. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015; 62: 145-56.
- Madrazo Delgado M, Uña Orejón, Redondo Calvo FJ, Criado Jiménez A. Rhabdomyolisis isquémica y fracaso renal agudo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007; 54: 425-35.
- Martin JM, Gillingham MB, Harding CO. Use of propofol for short duration procedures in children with long chain 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiencies. *Mol Gen Metab*. 2014; 112: 139-42.
- Martínez Pardo M, Gómez López L, Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Diagnóstico y tratamiento de las

- alteraciones de la oxidación mitocondrial de las grasas. En: SEGHNPAEOP (ed.). Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHNPAEOP. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2010.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 407-40.
 - Quintillá JM, Pizà A. Sueroterapia de mantenimiento. En: Pou i Fernández J (ed.). Urgencias en pediatría. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 286-92.
 - Schmidt J, Hunsicker A, Irouschek A, Kohler H, Knorr C, et al. Early recovery from anesthesia and extubation in an infant with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using midazolam, mivacurium, and high dose remifentanyl. *Paediatr Anaesth.* 2009; 19: 909-10.
 - Sen J, Sen B. A comparative study on monitored anesthesia care. *Anesth Essays Res.* 2014; 8: 313-8.
 - Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 555-61.
 - Steiner LA, Studer W, Baumgartner ER, Frei FJ. Perioperative management of a child with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Paediatr Anaesth.* 2002; 12: 187-91.
 - Steinmann D, Knab J, Priebe HJ. Perioperative management of a child with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Paediatr Anaesth.* 2010; 20: 371-3.
 - Vilà i Justrubó X, Sistac Ballarín JM, Batailler Alejo I. Hipoglucemias y anestesia. En: Sistac Ballarín JM (ed.). Anestesia y enfermedades del metabolismo. Capítulo XIX. Madrid: Ergon; 2005. p. 249-57.
 - Vinlatti L, Gilsanz F, Goldik Z. Quality and safety guidelines of postanesthesia care: working party on postanesthesia care (approved by the European Board and Section of Anaesthesiology, Union Européenne des Médecins Spécialites). *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 715-21.
 - Weissman C. Nutrition and metabolic control. In: Miller RD (ed.). *Miller's Anesthesia.* 7th ed. Chapter 95. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 2923-56.
 - Yudkoff M, Mew NA, Payan I, Daikhin Y, Nissim I, et al. Effects of a single dose of N-carbamylglutamate on the rate of ureagenesis. *Mol Genet Metab.* 2009; 98: 325-30.

43.

Cirugía en las acidemias orgánicas

J. Álvarez Escudero, E. San Luis Calo

1. INTRODUCCIÓN

La cirugía en los pacientes con acidemias orgánicas es siempre un factor de riesgo sobreañadido. Aunque la clínica de estas enfermedades es muy diversa, hay unos principios generales que pueden ser aplicados a todos estos pacientes.

Ante la cirugía programada, los enfermos deben ser revisados 48 horas antes de la misma, y solo proceder si la situación clínica es estable, si no es así, los pacientes deben ser estabilizados antes de la cirugía.

La evaluación preoperatoria debe incluir un hemograma, bioquímica con determinaciones de amonio, coagulación, gasometría con determinación de lactato y algunas determinaciones más específicas como niveles plasmáticos de aminoácidos, carnitina y ácidos orgánicos en orina. Se debe valorar de forma especial el estado nutricional, el tono muscular, la situación gastrointestinal, la situación neurológica y, por supuesto, se debe descartar la presencia de miocardiopatía en los pacientes.

Es fundamental evitar situaciones que agraven o predispongan a la acidosis metabólica durante todo el peroperatorio como es el ayuno, hipoxia, hipotensión y deshidratación.

Ante el ayuno de estos pacientes es obligado administrar glucosa para suprimir el catabolismo proteico y el correspondiente agravamiento de la acidosis metabólica. Se deben mencionar las peculiaridades de la fluidoterapia de estos enfermos, con intolerancia a las soluciones de proteínas y el debate sobre el uso de Ringer lactato.

2. PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS

Las acidemias son patologías complejas, de forma que cada intervención quirúrgica debe considerarse de riesgo. La tolerancia a los agentes anestésicos presenta pocas peculiaridades, pero que pueden ser importantes.

2.1. Fármacos intravenosos

Algunos fármacos, como etomidato, metohexital, ketamina, atracurio, y mepredina pueden ser epileptógenos, y es infrecuente que los pacientes con acidemias tengan trastornos convulsivos, por lo que su uso debe ser restringido en estos enfermos.

Algunos antiinflamatorios no esteroideos, como ibuprofeno, naproxeno, y ketoprofeno, son derivados del ácido propiónico, por lo que no se deben usar en las acidemias.

2.2. Propofol

La emulsión de propofol contiene ácidos grasos poliinsaturados, que se metabolizan a propionil-CoA y pueden aumentar los niveles del ácido propiónico. Su uso puede estar contraindicado en pacientes con acidemia propiónica. A pesar de este posible efecto secundario, el propofol se ha usado frecuentemente en pacientes con acidemias, sin especiales problemas, y su uso parece ser seguro en pacientes con enfermedad de jarabe de arce.

2.3. Relajantes musculares

La succinilcolina y los relajantes musculares del grupo de las bencilisoquinolinas, *atracurium*, *cisatracurium* y *mivacurium*, se metabolizan a ácidos orgánicos de cadena impar, porque interfieren en el ciclo de Krebs y ayudan a agravar la acidosis metabólica.

2.4. Fármacos inhalatorios

Los agentes halogenados inhalatorios son seguros. El protóxido de nitrógeno inhibe enzimas dependientes de la B₁₂ y su uso puede precipitar una descompensación en los pacientes con acidemias.

El protóxido de nitrógeno, también induce la oxidación irreversible del átomo de cobalto en vitamina B₁₂ y disminuye su actividad, lo que altera la actividad de la metilmalonil-CoA mutasa. Esta alteración facilita la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, lo que produce la acumulación de ácido metilmalónico en la sangre. El protóxido de nitrógeno también produce hiperhomocisteinemia por la inhibición de la metionina sintetasa, enzima dependiente de la vitamina B₁₂, que está implicada en la remetilación de homocisteína a metionina. El tiempo medio de inactivación de la metionina

sintetasa por el protóxido de nitrógeno es de 46 minutos, desapareciendo su actividad prácticamente a las 3 horas y recuperándose entre las 48-96 horas. A pesar de estas alteraciones, el protóxido se ha utilizado frecuentemente en estos enfermos sin que se produjeran alteraciones metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Arcas-Bellas JJ, Arevalo-Ludena J, Onate ML et al. General anesthesia in an adult female with propionic acidemia: anesthetic considerations. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79: 313-5.
- Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO, Sperl W, Schweigmann U, Stein JI, Karall D. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr*. 2007; 150: 192-7.
- Chao PW, Chang WK, Lai IW, Liu C, Chan KH, Tsao CM. Acute life-threatening arrhythmias caused by severe hyperkalemia after induction of anesthesia in an infant with methylmalonic acidemia. *J Chin Med Assoc*. 2012; 75: 243-5.
- Fuentes-García D, Falcon-Arana L. Perioperative management of a patient with maple syrup urine disease. *Br J Anaesth* 2009; 102: 144-5.
- Harker HE, Emhardt JD, Hainline BE. Propionic acidemia in a four-month-old male: a case study and anesthetic implications. *Anesth Analg* 2000; 91: 309-11.
- Jameson E, Walter J. Cardiac arrest secondary to long QT(C) in a child with propionic acidemia. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29: 969-70.
- Kahraman S, Ercan M, Akkus O. Anaesthetic management in maple syrup urine disease. *Anaesthesia*. 1996; 51: 575-8.
- Kalikiri PC, Sachan RG. Nitrous oxide induced elevation of plasma homocysteine

- and methylmalonic acid levels and their clinical implications. *J Indian Acad Clin Med.* 2005; 6: 48-2.
- Karagoz AH, Uzümcügil F, Celebi N, Canbay O, Ozgen S. Anesthetic management of a 2-year-old male with propionic acidemia. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16: 1290-1.
 - Manzoni D, Spotti A, Carrara B, Gritti P, Sonzogni V. Anaesthesia for liver transplantation in two infants with an organic acidemia. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 623-8.
 - Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab.* 2005; 85: 286-90.
 - Ruzkova K, Weingarten TN, Larson KJ, Friedhoff RJ, Gavrilov DK, Sprung J. Anesthesia and organic aciduria: is the use of lactated Ringer's solution absolutely contraindicated? *Paediatr Anaesth.* 2015; 25(8): 807-17.
 - Sanchez-Rodenas L, Hernandez-Palazon J, Burguillos-Lopez S, Sanchez-Ortega JL, Castaño-Collado I, Garcia-Ferreira J. Infant boy with propionic acidemia: anesthetic implications. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2005; 52: 429-32.
 - Tsiotou AG, Malisiova A, Bouzelos N, Velegrakis D. The child with glutaric aciduria type I: anesthetic and perioperative management. *J Anesth.* 2011; 25: 301-4.

44.

Cirugía en trastornos del ciclo de la urea

A. González Quintela, A. Hermida Ameijeiras

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

Este protocolo está dirigido a la atención del paciente con alguno de los siguientes trastornos:

- Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC).
- Déficit de carbamil fosfato sintetasa I (CPS I).
- Citrulinemia tipo I o déficit de argininosuccinato sintasa (ASS).
- Aciduria argininosuccínica o déficit de argininosuccinato liasa (ASL).
- Déficit de arginasa (ARG).
- Déficit de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS).

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

El ciclo de la urea es un conjunto de seis reacciones metabólicas encaminadas a convertir el excedente de amonio en urea (Fig. 1). Un trastorno en cualquiera de esas reacciones conlleva una situación de hiperamoniemia en distintos grados de severidad, junto con otros trastornos metabólicos (por ejemplo, metabolismo citrulina o de la arginina).

Un episodio de descompensación metabólica aguda puede precipitarse como consecuencia de una enfermedad intercurrente (p. ej., patología infeccio-

sa), un período de ayuno prolongado o durante el curso de una intervención quirúrgica aunque en ocasiones no identifiquemos con claridad cuál ha llegado a ser el factor desencadenante. En cualquier caso, la hiperamoniemia resultante conlleva un serio riesgo de edema cerebral y encefalopatía que puede causar déficits neurológicos irreversibles y en algunos casos pone en peligro la vida del paciente. Por este motivo, resulta crucial adoptar una serie de medidas encaminadas a prevenir en lo posible cualquier escenario de descompensación metabólica aguda así como identificar con prontitud los síntomas y signos que nos permitan instaurar precozmente el tratamiento más adecuado.

En el presente capítulo, abordaremos cuál debe ser el protocolo de actuación a seguir ante un paciente con trastorno metabólico congénito del ciclo de la urea que va a ser sometido a un procedimiento quirúrgico.

1.2. Signos y síntomas de una descompensación aguda

Si bien la propia intervención quirúrgica, principalmente bajo anestesia general, es un desencadenante claramente reconocido de descompensación metabóli-

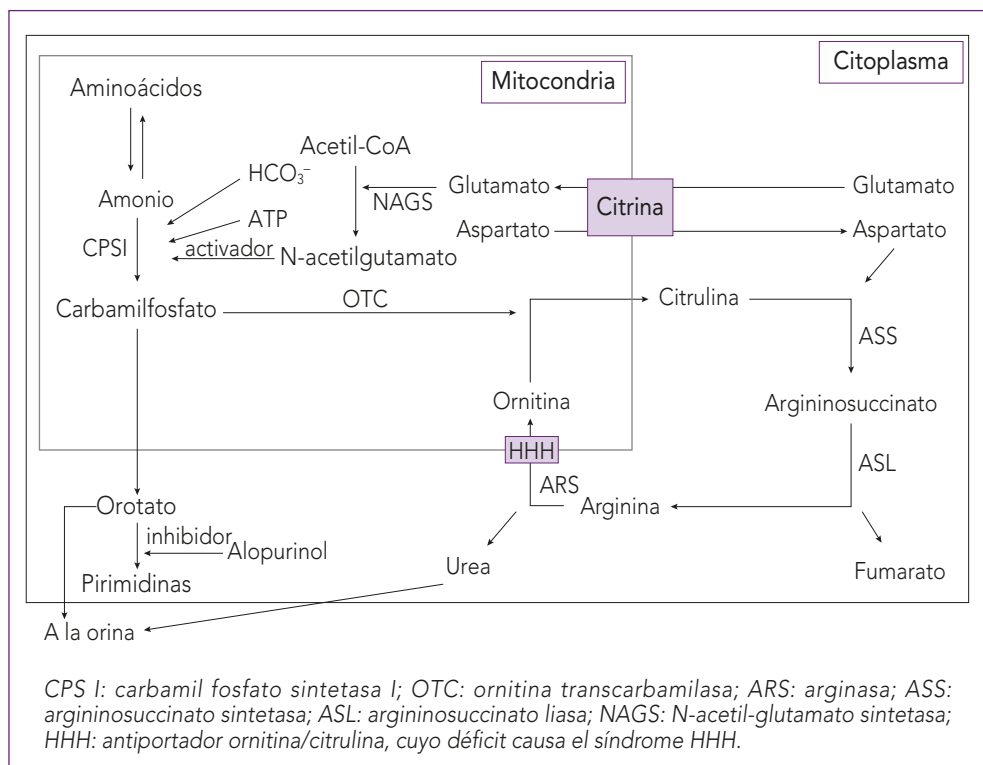


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

ca, algunos otros factores concomitantes pueden contribuir a que esto suceda. Así, por ejemplo, diversos fármacos como ácido valproico, L-asparaginasa, topiramato, carbamacepina, fenitoína, furosemida, hidroclorotiazida y los salicilatos, se han relacionado con descompensaciones hiperamoniémicas.

Los síntomas más precoces de una descompensación aguda pueden ser sutiles y difíciles de reconocer, tales como cambios leves de humor, pérdida del apetito, empeoramiento de un déficit neurológico preexistente (irritabilidad, convulsiones,...). Pueden presentarse otras manifestaciones de carácter psiquiátrico tales como alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, cambios de personalidad, manía o delirios paranoides.

Debemos recordar que los niveles basales de amonio plasmático son más elevados en recién nacidos comparados con el de los adultos. Si la situación de hiperamoniemia no se corrige, con frecuencia el paciente comienza a presentar náuseas y vómitos asociados a un síndrome de hiperventilación que conduce a una alcalosis respiratoria inicial (descenso CO₂, elevación de pH).

La hipoventilación asociada puede derivar en un acúmulo de CO₂ y un descenso del pH sanguíneo que podemos objetivar en la gasometría venosa. Debemos tener en cuenta que la severidad de las manifestaciones clínicas de la hiperamoniemia no guarda relación directa con los niveles plasmáticos de amonio sino con el acúmulo del mismo a nivel cere-

bral y, por eso, debemos monitorizar al paciente con un trastorno del ciclo de la urea ante cualquier sospecha clínica de descompensación metabólica, antes de que el paciente desarrolle un cuadro de edema cerebral.

Resulta especialmente útil en el paciente con diagnóstico previo de un trastorno congénito en el metabolismo del ciclo de la urea y que vaya a demandar atención urgente en un Centro Sanitario, que lleve consigo su medicación habitual y/o la medicación reservada para casos de urgencia si dispone de la misma ya que en ocasiones algunos Servicios de Farmacia Hospitalaria pueden presentar problemas de abastecimiento temporal en el stock de ciertas medicaciones y productos sanitarios.

1.3. Procedimientos diagnósticos básicos en la atención peri operatoria

Los siguientes procedimientos diagnósticos deben llevarse a cabo en el paciente con trastorno del ciclo de la urea que va a someterse a una intervención quirúrgica:

- Determinación de pH, CO₂, lactato y HCO₃⁻ (al menos cada 24 horas).
- Niveles plasmáticos de amonio (la muestra de sangre debe conservarse en hielo durante su traslado al laboratorio, que deberá realizarse de forma urgente, previa notificación al personal del mismo). Al menos cada 24 horas.
- Glucemia, urea, sodio, potasio (al menos cada 24 horas).
- Hemograma.
- Transaminasas.
- Cuantificación de aminoácidos plasmáticos.
- Ácidos orgánicos urinarios.

También debe considerarse la conveniencia de realizar cultivos de sangre y/u orina en el contexto de un proceso febril.

1.4. Tratamiento para las descompensaciones

El tratamiento para las descompensaciones metabólicas agudas del neonato, niño y adulto con un trastorno del ciclo de la urea ha sido ya descrito en su correspondiente capítulo.

1.5. Manejo quirúrgico del paciente con trastornos del ciclo de la urea

Los procedimientos quirúrgicos programados deben llevarse a cabo de forma electiva en aquellos Centros Hospitalarios en los que exista una Unidad de Especialidad en el manejo de trastornos congénitos del metabolismo. Del mismo modo, si el estado general del paciente en una cirugía no urgente no es correcto, debe posponerse la intervención hasta la completa recuperación. Tampoco debe realizarse la cirugía si los niveles plasmáticos de amonio preoperatorios superan los 100 μmol/L (180 μg/dl).

Manejo preoperatorio

- Cuando un paciente con tendencia a la hiperamoniemia debe someterse a una intervención quirúrgica, será conveniente recurrir a una serie de medidas dietéticas.
- Días previos a la intervención (1-7 días según cirugía menor o mayor), reducirá 25-50% la ingesta proteica aumentando ligeramente la energía con un preparado especial sin proteínas.
- 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 el anabolismo, como se indica en la Tabla 1.
- En el momento que comience el período de ayuno (habitualmente la

TABLA 1. Dosis de glucosa y normas de administración recomendadas

Edad (años)	Concentración glucosa % (g/100 ml)	Volumen diario total recomendado*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1.200-1.500 ml**
6-10	20	1.500-2.000 ml**
> 10	25	2.000-2.400 ml**

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. Durante el primer año de edad se recomienda: Edad 0-3 meses: 45-80 ml cada 2 horas; Edad 4-12 meses: 90-100 ml cada 2 horas. ** Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 2 años: 1.200 ml; Edad 3-4 años: 1.300-1.400 ml; Edad 5-6 años: 1.500-1.600 ml; Edad 7-8 años: 1.700 ml; Edad 9 años: 1.800 ml; Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

noche anterior a la cirugía), deberá comenzarse con la infusión de fluidoterapia intravenosa. El ritmo de infusión apropiado variará en función del peso corporal.

Volumen de fluidos (suero glucosado al 10%/salino al 0,45%)/día:

Peso < 10 kg: 100 ml/kg

10-20 kg: 1-1,5 L

> 20 kg: 1,5-2 L

- La medicación habitual del paciente se puede administrar hasta 3-6 horas previas al acto quirúrgico.

Intervención quirúrgica

- Se recomienda que el paciente sometido a cirugía electiva sea el primero de la agenda quirúrgica el día de la intervención. Durante la intervención se aportarán soluciones glucosadas (glucosa al 10%) suficientes para evitar el catabolismo. Un ritmo de infusión adecuado inicialmente sería de 2 ml/kg/h (p. ej., 140 ml/h en una persona de 70 kg).
- Es conveniente informar al anestésista del beneficio de la utilización de fár-

macos no hepatotóxicos y de acortar el período de anestesia lo máximo posible. Midazolam, ketamina, fentanilo o isoflurano, además de la infiltración anestésica local con ropivacaína, han demostrado resultar seguros en el manejo del paciente con trastornos del ciclo de la urea.

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

Reintroducción de la alimentación enteral/vía oral

- El inicio de la nutrición por vía enteral o *per os*, debe realizarse precozmente en cuanto la situación clínica del paciente nos lo permita. El aporte proteico debe realizarse gradualmente en los días siguientes y previos al alta hospitalaria. En ocasiones puede ser necesario el manejo con agentes antieméticos (p. ej., ondansetrón: 0,15 mg/kg).
- La eliminación de la ingesta proteica no debe prolongarse más de 48 horas, puesto que un régimen prolongado de proteínas favorece la movilización de proteína endógena. Se recomienda iniciar el aporte proteico tras haberse asegurado de que los niveles de amonio plasmático se sitúan por debajo de los 100 $\mu\text{mol/L}$ (180 $\mu\text{g/dl}$). 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 1^{er} día, 0,5 g/kg/día el 2^o día, hasta alcanzar su máxima tolerancia cuando los controles bioquímicos lo consientan).
- El aporte de fluidos intravenosos no se podrá interrumpir hasta que el paciente haya comenzado dieta enteral sin mostrar intolerancia a la misma.

Otras medidas terapéuticas

- Debemos prestar especial atención y corregir precozmente todas aquellas circunstancias que acarreen un exceso de los niveles plasmáticos de amonio. En especial, cualquier proceso infeccioso subyacente debe ser atajado con

prontitud mediante la instauración de antibioterapia empírica con espectro antibacteriano suficiente en función de la naturaleza de los síntomas o signos así como de la cirugía realizada.

- Por otra parte, debemos evitar un vaciado intestinal enlentecido ya que el estreñimiento conduce a un exceso en la absorción intestinal de amonio.
- El tratamiento de la hiperglucemia debe manejarse con infusión de insulina en el momento en que se detecta glucosuria. Es preferible la insuliniización mejor que la reducción en el aporte de glucosa.
- Las crisis convulsivas que se pueden establecer en el contexto de una descompensación con hiperamoniemia y edema cerebral deben tratarse de forma estándar aunque debemos evitar el empleo de ácido valproico o glucocorticoides. No existen datos concluyentes acerca de la eficacia del manitol en el tratamiento de la hipertensión intracraneal en estos pacientes.
- En situaciones en las que las medidas citadas no son capaces de corregir los niveles plasmáticos de amonio y estos superan los 500 $\mu\text{mol/L}$ (900 $\mu\text{g/dl}$), o se ha producido un estado de encefalopatía urge la instauración de diálisis venosa seguida o no de hemofiltración, al menos hasta que la situación del catabolismo incrementado se revierta.

Criterios de alta

- El alta hospitalaria podrá realizarse una vez hayan transcurrido 24 horas tras el procedimiento quirúrgico, siempre y cuando las condiciones clínicas del paciente lo permitan y se haya demostrado tolerancia oral a la dieta y normalización de los parámetros bioquímicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Clarke JTR. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. Cambridge University Press; 2006.
- Fernandes, Saudubray, Van den Berghe, Walter. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th ed. Springer; 2006.
- 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.
- Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman KL, Smith W, Summar ML. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. Crit Care Clin. 2005; 21 (4 Suppl): S19-S25.
- Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, King LS, Summar M. Nutritional management of urea cycle disorders. Crit Care Clin. 2005; 21 (4 Suppl): S27-S35.
- Summar ML. Presentation and management of urea cycle disorders outside the newborn period. Crit Care Clin. 2005; 21 (4 Suppl); IX.
- Summar ML, Barr F, Dawling S et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. Crit Care Clin. 2005; 21 (4 Suppl): S1-S8.



APÉNDICE

Apéndice

ESCALA DE COMA DE GLASGOW

Actividad	Respuesta
Apertura de ojos	
• Espontánea	4
• Al hablarle	3
• Con dolor	2
• Ausencia	1
Verbal	
• Orientado	5
• Confuso	4
• Palabras inadecuadas	3
• Sonidos inespecíficos	2
• Ausencia	1
Motora	
• Obedece órdenes	6
• Localiza el dolor	5
• Retirada al dolor	4
• Flexión anormal	3
• Extensión anormal	2
• Ausencia	1

ESCALA DE GORELICK DE DESHIDRATACIÓN

Característica	Puntuación*
Ojos hundidos	< 3: leve 3-5: moderada 6-10: grave
Mucosas secas	
Ausencia de lágrimas	
Pérdida de turgencia cutánea	
Deterioro del estado general	
Relleno capilar > 2 seg	
Pulso radial débil	
Taquicardia > 150	
Respiración anormal	
Oliguria	

*Cada signo puntúa 1 punto.

PERÍODOS DE AYUNO EN SITUACIÓN METABÓLICA ESTABLE

Edad	Horas de ayuno nocturno
Neonatos	3
< 6 meses	4
6-12 meses	6-8
> 1 año	8-10

FÓRMULAS SIN PROTEÍNAS

	Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (g/100 g)	Lípidos (g/100 g)	Forma de preparación	100 ml de fórmula
PFD-1® (Mead Johnson)	530	60 g (polímeros de glucosa, almidón de maíz, sacarosa)	32 g	1 cacito = 4,5 g Concentración 13%: 30 ml agua/ cacito	69 kcal, 7,9 g de hidratos de carbono y 4,1 g de lípidos
PFD-2® (Mead Johnson)	400	88 g (glucosa)	4,8 g	1 cacito = 14,9 g Concentración 21,3%: 60 ml agua/ cacito	85 kcal, 18,7 g de hidratos de carbono y 1,02 g de lípidos
Energivit® (Nutricia)	492	66,7 g (jarabe de glucosa)	25 g	1 cacito = 5 g Concentración 15%: 30 ml agua/ cacito	74 kcal, 10 g de hidratos de carbono y 3,75 g de lípidos
KcaLIP® (Orphan Europe)	529	71,5 g (maltodextrina)	27 g	1 cacito = 10 g Concentración 11,1%: 90 ml agua/ cacito	52,9 kcal, 7,1 g de hidratos de carbono y 2,7 g de lípidos

