

ENFERMEDADES DEL CICLO DE LA UREA: INTERCURRENCIAS Y DESCOMPENSACIONES

Protocolo A: Actuación ante una consulta por enfermedad intercurrente:

- 1- Solicitar el informe del enfermo
- 2- Comprobar: estado de conciencia, tolerancia digestiva, fiebre, ayuno prolongado y cifras de amonio en plasma (además de otros parámetros solicitados según sintomatología).
- 3- Si mantiene tolerancia digestiva y el amonio es inferior a 80 mcg/dl: ALTA con las medidas domiciliarias propuestas por su equipo médico habitual para estas situaciones (Anexo I-A).
- 4- Si se comprueba intolerancia digestiva con amonio normal iniciar tratamiento dietético exclusivo específico para estas situaciones (Anexo I-B).
- 5- Si existe cierto grado de hiperamonemia pasar al protocolo B

Protocolo B: Síntesis de actuación ante un episodio de descompensación leve-moderada:

1-Recogida de datos: solicitar el historial y el informe clínico, interrogar sobre: posibles trasgresiones dietéticas, fiebre, ayuno, intolerancia digestiva o ingesta de medicamentos.

2- Síntomas más habituales: alteración leve-moderada del estado de conciencia, vómitos, mareo, ataxia.

3- Solicitar exámenes complementarios urgente: amonio, transaminasas, gasometría, pruebas de coagulación, bioquímica general y los necesarios para investigar síntomas acompañantes. EEG si es posible.

4- Iniciar tratamiento dietético (Anexo I-B), también farmacológico (Anexo I-B) según estado clínico y valoración de la analítica urgente.

Supuesto clínico 1: estado de conciencia conservado + tolerancia digestiva + amonio: 80-150 mcg/dl : tratamiento dietético exclusivo vía oral y utilizar los productos dietéticos de suplementación recomendados (los suele portar la familia o pueden solicitarse en farmacia), también la medicación si la hubiere a las dosis recomendadas.

Supuesto clínico 2: estado de conciencia alterado y/o intolerancia digestiva + amonio 80-150 mcg/dl:

a- tratamiento dietético mediante perfusión endovenosa con aporte calórico suficiente. **b-** utilizar los productos de suplementación habituales del paciente (salvo los aminoácidos si los hubiere que se suprimen) por vía endovenosa cuando ello sea posible (caso de la carnitina y la arginina), si no lo es (citrulina: sustituirla por arginina).

c- utilizar los productos farmacológicos habituales del paciente si los hubiere por vía endovenosa si ello es posible (benzoato sódico), si no lo es (fenilbutirato: cambiar a benzoato sódico).

d- comprobar en 4h el nivel de amonio. Si descende, iniciar tolerancia oral. Si se ha elevado pasar al:

Supuesto clínico 3: estado de conciencia alterado y/o intolerancia digestiva + amonio 150-300 mcg/dl:

a- todas las medidas propuestas para el supuesto 2

b- comienzo de tratamiento farmacológico

c- ingreso del paciente.

d-

Supuesto clínico 4: estado de conciencia alterado y/o intolerancia digestiva + amonio > 300 mcg/dl.

a- Ingresar al paciente en la Unidad de Intensivos

b- Todas las medidas del supuesto 3

c- posibles medidas dialíticas (Preferentemente hemodiafiltración).

Protocolo C: Intervención quirúrgica:

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

Anexo I: Tratamiento de las Enfermedades del Ciclo de la Urea

A.- Medidas Domiciliarias

La educación nutricional y la información a los padres de las medidas dietéticas generales y las que pueden iniciar en diferentes situaciones se está mostrando de gran utilidad para evitar las descompensaciones y la tendencia al “hospitalismo” de estos pacientes y merece capítulo aparte. En primer lugar es necesario recalcar que la mejor medida domiciliaria es ajustarse a la dieta general propuesta y suprimir la ingesta de productos de composición desconocida. Se evitará que el niño adquiera alimentos 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 es necesario recurrir al empleo de lactulosa, reservando para los casos severos el empleo de metronidazol para la disminución de la flora bacteriana intestinal amoniogénica. En caso de comienzo de una enfermedad intercurrente (fiebre, vómitos, rechazo de la alimentación), se reducirá la ingesta proteica 50% y se mantendrá la ingesta calórica utilizando un preparado especial energético sin proteínas (Mead Johnson 80056®, Energivit®). Se suministrarán soluciones azucaradas (soluciones glucosadas, zumos, agua azucarada), en pequeñas cantidades (15-30 ml) en dosis muy frecuentes (cada 15 minutos) y se continuará la suplementación con arginina/citrulina. Si no existe tolerancia oral o empeora el estado general del niño se recomienda acudir al Hospital de Referencia. Para los viajes y períodos vacacionales es importante contar con la disponibilidad de los productos especiales (tanto de suplementación como energéticos sin proteínas) para el manejo de posibles enfermedades intercurrentes. Deseable también contacto previo con un Hospital de Referencia cercano al lugar de vacaciones o viaje.

B- Manejo dietético en situaciones especiales

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

Edad (años)	Glucosa %	Kcal/100 ml	Volumen (ml/día)	Frecuencia (horas)
0-1	10	40	150-200/Kg	1-2
1-2	15	60	100/Kg	1-2
2-6	20	80	1200-1500	2-3
6-10	20	80	1500-2000	3-4
> 10	25	100	2000	3-4

Así mismo, la suplementación de arginina debe aumentarse 25-50% (habitualmente varía entre 100 y 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.

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

Tolerancia proteica media en ECU

Edad	Proteinas (g/Kg/día)
0-4 meses	1.6
5-12 meses	1.4
1-3 años	1.2
4-10 años	1

Para descompensaciones más severas las soluciones glucosadas endovenosas al 10% son habitualmente utilizadas para el aporte calórico 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 100mg/Kg/día endovenosa es necesaria en esta situación.

Tratamiento Farmacológico:

Inicialmente si existen vómitos incohercibles se ha mostrado de utilidad el uso de Ondansetron: 0,15 mg/Kg/ dosis única (dosis máxima 8 mg)

En este grupo de enfermedades contamos con la posibilidad de diversos fármacos *quelantes de amonio* que representan vías alternativas de excreción de nitrógeno¹. Se utilizan distintas sustancias (benzoato, fenilacetato y fenilbutirato (AMMONAPS®)) que combinados con otras sustancias endógenas nitrogenadas (glicina para el benzoato y glutamina² para fenilacético / fenilpropiónico), forman compuestos conjugados de fácil eliminación renal (ácido hipúrico y fenilacetilglutamina, respectivamente).

Por cada mol de benzoato se excreta uno de nitrógeno y su dosificación general es de 250 mg/Kg/día repartido en 3-4 tomas, en situaciones agudas específicas su dosificación puede incrementarse hasta los 500 mg/Kg/día.

El fenilacético, tiene unas características organolépticas (olor desagradable) que le hacen poco apropiado para su utilización oral de forma crónica. Por ello se utiliza el fenilbutírico que es mejor tolerado. Por cada mol se excretan dos de nitrógeno y

su dosificación es de 250 mg/Kg/día (aunque se han manejado dosis de hasta 650 mg/Kg/día).

Se han descrito algunos efectos secundarios en el uso de estos fármacos tanto clínicos como analíticos^{3 4}. Tendencia a vómitos, mucositis, acidosis/alcalosis, hipoalbuminemia, hipernatremia, hipopotasemia, aumento de transaminasas, depleción de glicina (en el caso del benzoato).

Se han utilizado otros productos en el tratamiento de las ECU como el N-Acetilglutamato en el déficit de N-Acetilglutamato-sintetasa con un rango de dosis de 100-300 mg/Kg/día. Otro asunto de interés es la problemática del manejo general de los fármacos en estos pacientes. Se recomienda no utilizar fármacos potencialmente hepatotóxicos. En el caso de precisar medicación anticonvulsivante el valproico es un producto peligroso que puede inducir descompensaciones (sobre todo en déficit de ornitín-trans-carbamilasa).

Pauta de tratamiento:

0-90 minutos

Glucosado al 10%: 25-35 ml/kg/IV ó 400-600 ml/M²

Ondansetron en los primeros 15 minutos: 0.15 mg/kg (dosis máxima 8 mg)

Benzoato sódico 0.250 g/Kg ó 5.5 mg/ M² y/o Fenilbutirato 0.250 g/Kg ó 5.5 mg/ M²

Arginina 0.250 g/Kg ó 4 g/M²

> 90 minutos - 24 horas

Glucosado al 10%: perfusión de mantenimiento

Benzoato sódico 0.250 g/Kg/día ó 5.5 mg/ M²/día y/o Fenilbutirato 0.250 g/Kg/día ó 5.5 mg/ M²/día

Arginina ó Citrulina: 0.250 g/Kg ó 4 g/M²/día

Bibliografía

¹ Maestri N E, Hauser E, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. J Pediatr 1991;119: 923-928.

² Maestri NE, McGowan KD, Brusilow S. Plasma glutamine concentration: a guide in the management of urea cycle disorders. J Pediatr 1992;121:259-261.

³ Brusilow SW, Maestri EN. Urea Cycle Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. Advances in Pediatrics 1996;43:127-170.

⁴ Feillet F and Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. J Inher Met Dis 1998 (Suppl 1) 101-111.