



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**REVISIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS**  
**ALTERACIONES EN EL CICLO DE LA**  
**UREA**

Autor: Álvaro Crespo González

Tutora: Mercedes Campo Angora

Convocatoria: Febrero 2018

## Índice

pág.

1. Resumen .....	1
2. Introducción.....	1
3. Objetivos.....	2
4. Material y métodos .....	3
5. Resultados.....	3
5.1 Fisiopatología .....	3
5.2 Sintomatología.....	5
5.3 Diagnóstico.....	6
5.4 Tratamiento.....	8
5.4.1 Terapia dietética .....	8
5.4.2 Terapia farmacológica .....	10
5.4.3 Trasplante hepático.....	15
5.4.4 Terapia génica.....	17
5.4.5 Manejo de las descompensaciones de amonio plasmático .....	17
5.4.6 Manejo de las enfermedades del ciclo de la urea neonatales o descompensaciones muy graves .....	18
5.5 Seguimiento .....	18
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía.....	19

## Abreviaciones

- NAGS: N-acetil glutamato sintetasa
- CPSI: Carbamoilfosfato sintetasa I
- OTC: Ornitin transcarbamilasa
- AS: Argininosuccinato sintasa
- AL: Argininosuccinato liasa
- A: Arginasa
- ORNT1: Transportador ornitina-citrulina
- ECU: Enfermedades ciclo de la urea

## 1. RESUMEN

Las enfermedades del ciclo de la urea (ECU) son una problemática frecuente de los llamados errores innatos del metabolismo y suponen un importante grupo de atención en las unidades de Metabolismo Pediátrico; ya que presentan una elevada letalidad y una corta esperanza de vida. Además, son enfermedades crónicas con posibilidad de descompensación aguda en forma de “crisis hiperamonémicas” que pueden comprometer seriamente la vida del paciente. Por ello en este trabajo se revisan los aspectos terapéuticos en los que la dieta, el tratamiento farmacológico, las medidas dialíticas y el trasplante hepático van a jugar un papel preventivo y curativo de primer orden.

## 2. INTRODUCCIÓN

El ciclo de la urea es un conjunto de seis reacciones químicas que llevan a la eliminación del excedente de amonio que se forma en la degradación de aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. En cada vuelta del ciclo se genera una molécula de urea (un átomo de nitrógeno procede del carbamoilfosfato y otro del aspartato).

Una alteración en la biosíntesis de urea genera la acumulación de amonio en las células de nuestro organismo que debido a su neurotoxicidad genera encefalopatías agudas y crónicas.

Dependiendo de la etiología de la hiperamonemia las clasificaremos según muestra la tabla 1.

*Tabla 1. Clasificación de las hiperamonemias.*

<b>HIPERAMONEMIA PRIMARIA</b>	
<b>Etiología</b>	<b>Incidencia</b>
1. Déficits enzimáticos	
-Déficit enzimático N-acetil glutamato sintetasa (NAGS)	< 1 por 1.000.000
-Déficit enzimático carbamoilfosfato sintetasa I (CPSI)	1-9 por 1.000.000
-Déficit enzimático ornitín-transcarbamilasa (OTC)	10-90 por 1.000.000
-Déficit enzimático de argininsuccínico sintetasa (AS) o citrulinemia tipo I.	10-90 por 1.000.000
-Déficit de argininsuccinato liasa (AL)	10-90 por 1.000.000
-Déficit de arginasa (A)	< 1 por 1.000.000
2. Alteraciones de los transportadores	
-Alteración del transportador aspartato-glutamato (Citrina) o citrulinemia tipo 2	4-10 por 1.000.000 (mayor incidencia Oriente Medio y Japón)
-Alteración del transportador de ornitina (ONRT1)	100-500 por 1.000.000

<b>HIPERAMONEMIA SECUNDARIA</b>	
<b>Etiología</b>	<b>Justificación</b>
1. Hereditarias	
-Acidémias orgánicas (alteraciones del metabolismo de los aminoácidos ramificados, defectos del metabolismo de la cobalamina, aciduria piroglutámica, déficit de biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa...) -Déficit de piruvato deshidrogenasa y piruvato carboxilasa -Deficiencias en la beta oxidación de ácidos grasos.	El PH ácido inhibe la actividad de la NAGS.  Se dificulta la obtención de energía por la vía de los glúcidos lo que favorece el catabolismo proteico  Se promueve el catabolismo proteico para la obtención de energía
2. Adquirida	
-Síndrome de Reye -Tratamiento con ácido valpróico  -Derivaciones hepáticas (malformaciones, cirrosis, intoxicaciones, infecciones...)	Acidifica el PH (inhibiendo la actividad de la NAGS)  Inhibe la beta oxidación fomentando el catabolismo proteico que origina un aumento del amonio.  Insuficiencia hepática

A pesar de que todas ellas se tratan de manera similar vamos a centrarnos en las hiperamonemias primarias ya que son las que tienen mayor letalidad.

Este tipo de enfermedades metabólicas (hiperamonemias primarias) se consideran raras ya que afectan a 650-1000 individuos por millón y son de difícil diagnóstico.

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre las alteraciones del ciclo de la urea para conocer los tratamientos que se emplean actualmente y las perspectivas de futuro en el manejo de estas enfermedades.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una consulta sobre las alteraciones del ciclo de la urea en fuentes primarias, secundarias y terciarias. Esta consulta fue completada con una revisión bibliográfica en la base de datos Medline entre los años 2005 y 2018

El sistema de Medline utilizado fue Pubmed y Google Académico. A través de una búsqueda inicial por lenguaje libre, se introdujeron los descriptores correspondientes a cada una

de las alteraciones metabólicas, utilizando como operador booleano AND, en la ventana de búsqueda. Se recopilaron así datos sobre los déficits de las enzimas y transportadores implicados en el ciclo de la urea así como su diagnóstico y tratamiento de dichas enfermedades.

Además se consultaron las fichas técnicas de los siguientes medicamentos: Carbaglu®, Ammonaps®, Carnicor® y ácido valpróico disponibles en la página web de la Agencia española del medicamento.

## **5. RESULTADOS**

A continuación se describe la información que aparece en la bibliografía revisada para el presente trabajo.

### **5.1 FISIOPATOLOGÍA**

La toxicidad del amoniacó es realmente compleja y produce los siguientes efectos sobre el organismo:

1) *Disminución de la producción de ATP*

Ante el exceso de amoniacó existe un mecanismo tamponador en los astrocitos (par glutamato/glutamina).

El consumo de NADPH para formar glutamina hace que no vaya a la cadena de transporte originando una reducción la obtención de ATP.

Por otra parte el  $\alpha$ -cetoglutarato es un intermediario del ciclo de Krebs, por lo que si se usa para la síntesis de glutamato, queda inhibido el ciclo y se genera menor cantidad de ATP

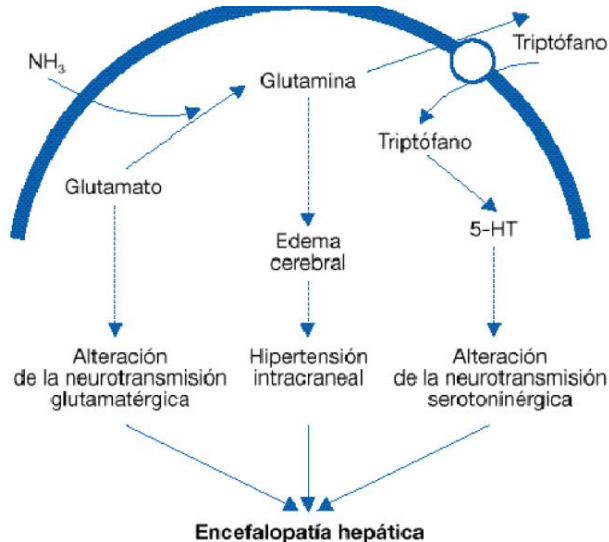
2) *Alteración de la transmisión gabaérgica*

El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato por lo que al transformarse en glutamina y no en GABA, se altera la neurotransmisión gabaérgica

3) *Edema cerebral y pérdida de funcionalidad*

La glutamina es altamente osmótica permitiendo la entrada de agua en las células de la glía provocando edema cerebral. Debido a esto las células de la glía pierden su función dejando de recolectar los desechos de las neuronas.

*Figura 1. Ciclo del amoniacó en los astrocitos.*



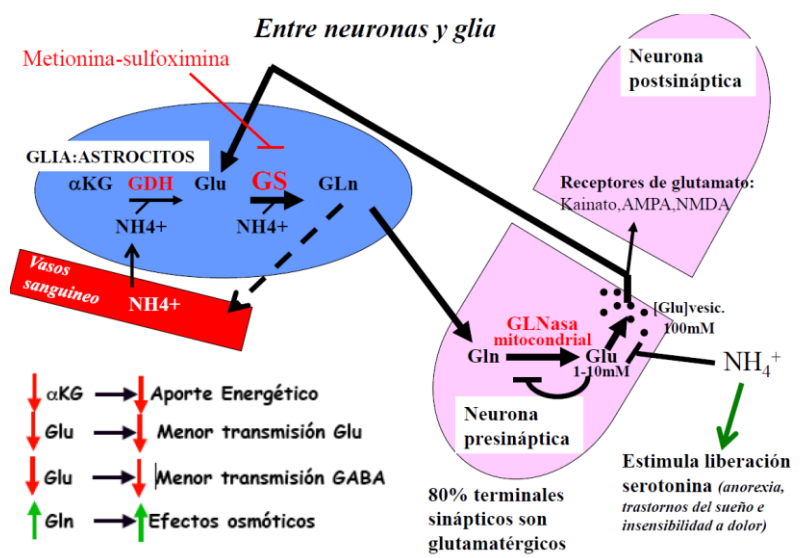
4) *Alteración de la neurotransmisión serotoninérgica*

Además la glutamina para acceder fuera de las células de la glía utiliza un sistema de cotransporte con el triptófano por lo que la transmisión serotoninérgica se ve alterada. También el amonio por si solo estimula la liberación de 5HT permaneciendo en el espacio intersináptico más tiempo alterando su neurotransmisión

5) *Alteración de la neurotransmisión glutamatérgica*

El amonio genera una inhibición en la liberación del glutamato en los botones sinápticos provocando una alteración en la fisiología normal de este neurotransmisor. También la retención de este glutamato estimula la absorción de agua acentuando el edema, aunque no tan significativamente como el caso de la glutamina.

Figura 2. Ciclo glutamato-glutamina entre neuronas y glía.



## 5.2. SINTOMATOLOGÍA

### Hiperamonemia neonatal

Es la forma más clásica (corresponde aproximadamente al 60% de los casos) y es consecuencia de déficits enzimáticos completos. La sintomatología se inicia a las 24-72 horas de vida donde el recién nacido comienza con: succión débil, hipotonía, vómitos, somnolencia e hiperventilación, progresando rápidamente a convulsiones y finalmente coma (todo esto acompañado con una lentificación difusa del electroencefalograma).

### Hiperamonemia del lactante/preescolar

Corresponde a déficits enzimáticos parciales en los que queda cierta actividad residual. Las presentaciones suelen estar encaminadas a episodios de vómitos, obnubilación, ataxia e hiperventilación... aunque también pueden generar síntomas menos obvios como: aumento idiopático de las transaminasas, vómitos, rechazo de alimentos hiperproteicos

### Hiperamonemia del adulto

El cuadro sintomatológico en edad adulta suele ser de tres tipos.

El primero se trata de un cuadro neurológico que cursa con migraña, disartria, ataxia...)

El segundo es psiquiátrico, pero este se subdivide a su vez en tres estilos. Pueden ser formas de presentación agudas con cuadros de confusión que se confunden con cuadros psicóticos. Pueden ser formas crónicas, predominando la catatonía y las alucinaciones visuales o finalmente pueden ser formas caracterizadas por leves retrasos mentales que originan alteraciones de la conducta y cambios de personalidad (1).

La tercera se refiere a situaciones traumáticas, generalmente tras las cirugías mayores o el parto.

### Precipitantes de la enfermedad

Los precipitantes clásicos de la enfermedad son, además de la desconexión del sistema detoxificante materno del amonio que conlleva el nacimiento, el aumento del aporte de nitrógeno; ya sea vía exógena (aumento de la ingesta proteica), bien vía endógena aumentando el catabolismo proteico, enfermedades intercurrentes (fiebre), ayuno, traumas antes citados como las cirugías o el parto y más raramente el uso de ácido valproico que inhibe la beta oxidación promoviendo el catabolismo proteico.

### Argininemia y citrulinemia tipo II

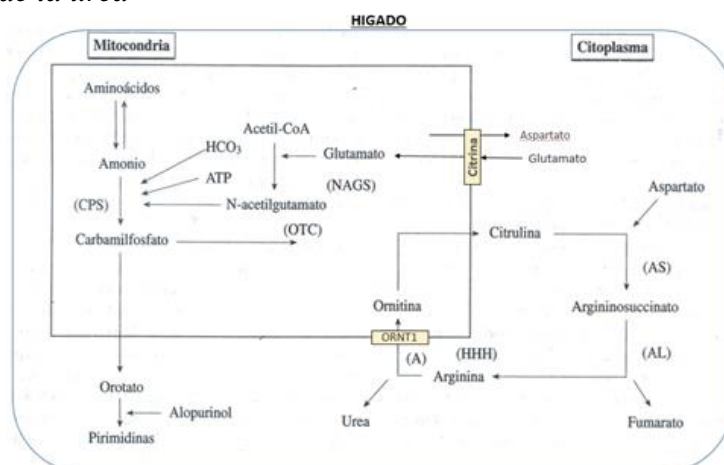
La citrulinemia tipo II se debe a un déficit de citrina que es un transportador mitocondrial de aspartato que clínicamente se caracteriza por un deterioro hepático progresivo que lleva al lactante a la cirrosis.

Finalmente cabe comentar en particular que la hiperargininemia es una entidad infrecuente que no cursa con una sintomatología como la descrita puesto que su hiperamonemia es leve o moderada y se manifiesta con diplejía espástica a partir del segundo año de vida, retraso psicomotor y convulsiones.

### 5.3. DIAGNÓSTICO

Estas enfermedades presentan una frecuencia probablemente infraestimada, debido a que bastantes casos de la edad adulta no son diagnosticados y las de la edad neonatal son confundidas con otros procesos patológicos más usuales como sepsis o hemorragias intraventriculares por lo que hemos de tener en cuenta estos criterios para una correcta y precoz identificación de estas enfermedades

Figura 3. Ciclo de la urea



## Diagnóstico diferencial por marcadores bioquímicos

El diagnóstico diferencial bioquímico se basa en el estudio de metabolitos en plasma y orina. Una vez detectada la hiperamonemia (el rango normal es de 15 a 45  $\mu\text{g/dL}$ ) observamos el algoritmo (figura 4) y apreciamos que existen dos situaciones clave: la presencia o no de acidosis (que marca el diagnóstico diferencial entre las formas primarias y secundarias (excepto el déficit de arginasa)) y los niveles de citrulina que se encuentra elevada en los trastornos citoplasmáticos o de fase baja del ciclo (deficiencias de AS y AL) y baja en los trastornos mitocondriales o de fase alta del ciclo (NAGS, CPSI y OTC)

El ácido orótico y la oroditina constituyen una vía de escape del carbamoil fosfato intramitocondrial cuando los niveles de éste se elevan anormalmente, por ello está particularmente elevado en orina cuando existe un déficit de OTC. Esta enfermedad es de transmisión ligada al sexo (cromosoma X) por lo que para el diagnóstico de las formas heterocigotas de OTC (mujeres asintomáticas) es necesario la realización del test de sobrecarga de alopurinol (se verá aumentado el ácido úrico en orina) o el test de flujo de nitrógeno (usando un isótopo de nitrógeno se somete a una sobrecarga de  $15\text{NH}_4\text{Cl}$  y se observa cómo se distribuye el nitrógeno en urea (escaso) y arginina (elevada). Ambas deberían confirmarse con estudios moleculares del gen OTC.

Una situación particular lo representa el diagnóstico diferencial entre el déficit de CPSI y NAGS ya que ambos cursan con hiperamonemia, hipocitrulemia y ausencia de orotato urinario. La forma más rápida de diferenciar entre ambos es la administración de ácido carbaglúmico, pues este compuesto constituye la terapia sustitutiva reemplazando al N-acetilglutamato; por lo que si al administrar dicho fármaco si hay una buena respuesta de la patología al tratamiento instaurado estaríamos ante un caso de déficit de NAGS (2).

La presencia de ácido argininsuccinico en orina, junto con una elevación de citrulina en plasma (100-250  $\mu\text{mol/L}$ ) es diagnóstico de déficit de AL. Sin embargo una elevación sobresaliente de citrulina ( $>250 \mu\text{mol/L}$ ) sería indicativo de déficit de AS.

Otro aminoácido muy importante para el diagnóstico diferencial se trata de la arginina, disminuida en todos los trastornos anteriores salvo en el déficit de A en el cual se encuentra de manera significativamente elevada.

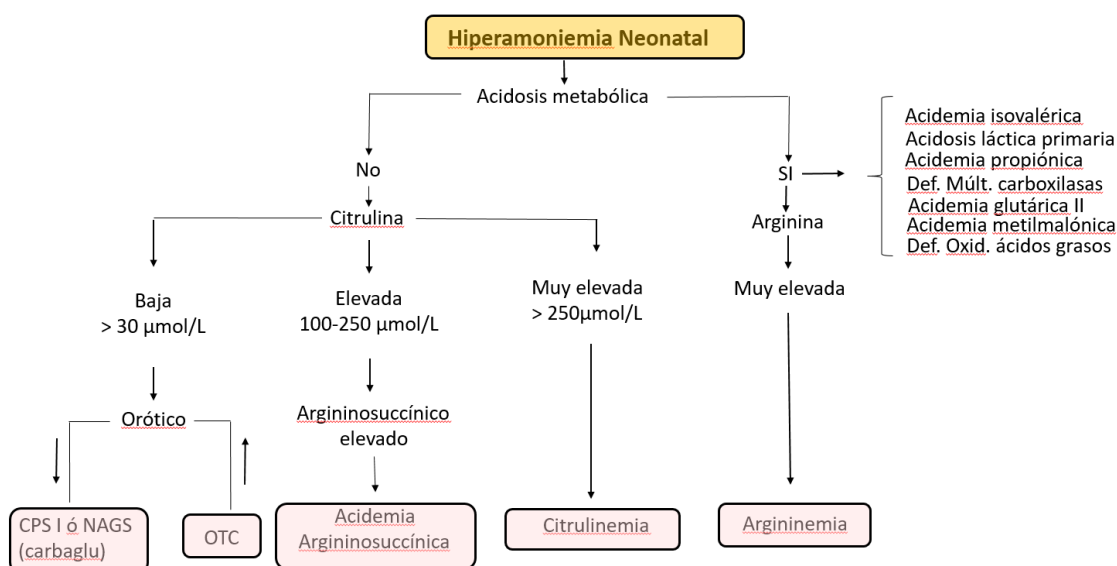
También la ornitina es importante ya que la presencia de hiperornitinemia, la hiperamonemia y la homocitrulina (síndrome HHH) corresponde a un déficit del transporte mitocondrial de ornitina ORNT1

Respecto a la bioquímica general tenemos una serie de pistas que nos pueden ayudar en una rápida identificación de estas enfermedades:

- Disminución en la cifra de la urea
- Aumento de la cifra de glutamina
- Elevación de las transaminasas
- Descenso del índice de protrombina
- Alcalosis respiratoria (el ciclo de la urea detoxifica también el bicarbonato al sintetizar carbamoil fosfato)



Figura 4. Algoritmo diagnóstico diferencial Hiperamonemia Neonatal



## Cribado neonatal

Existe en principio la posibilidad de efectuar un cribaje neonatal (análisis de sangre postparto que se utiliza para poder tratar precozmente determinadas enfermedades metabólicas) para la citrulina, el argininosuccinato y la arginina; pero este carece de mucho sentido ya que la sintomatología se adelanta al diagnóstico bioquímico...

## Diagnóstico molecular

Se han identificado los genes responsables de los déficits de OTC, NAGS, AS y CPSI (este último es el más complejo debido a su gran número de exones) y existen compilaciones de mutaciones y polimorfismos de estos (3), por lo que se puede establecer un diagnóstico mutacional para dichos déficits; sin embargo la sensibilidad de estos no son del 100%.

A pesar de ello estas determinaciones genéticas se están estudiando para el diagnóstico prenatal y poder anticiparnos ante estas enfermedades, utilizando como materia prima las células de las vellosidades coriales y las del líquido amniótico (4).

La investigación genética ha arrojado luz sobre el déficit de ORNT1 (síndrome HHH), en el que posiblemente la hiperamonemia esté menos acentuada que en otros déficits debido al hallazgo de un segundo transportador mitocondrial para la ornitina, el ORNT2.

## 5.4. TRATAMIENTO

### 5.4.1 TERAPIA DIETÉTICA

El tratamiento dietético es la medida más eficaz y relevante para estos pacientes ya que no es solo un tratamiento paliativo sintomático sino que representa una verdadera terapia contra la etiología de la enfermedad. Con ello, vamos a poder controlar la tendencia crónica o intermitente a la descompensación hiperamonémica derivada del excedente de amonio que no se metaboliza y a obtener los aminoácidos que dejan de sintetizarse y por tanto está en situación deficitaria,

La ingesta mínima del requerimiento proteico conlleva la menor derivación de amonio hacia el ciclo de la urea (además esta vía de eliminación con una ingesta mínima funciona con un bajo rendimiento, se dispara cuando tenemos excedente de proteínas). También hemos de tener en cuenta que durante los primeros meses de vida la tolerancia proteica es más elevada debido al potente anabolismo del lactante.

Por lo que debemos dosificar la limitación proteica de manera individual buscando lo que se denomina “techo de tolerancia proteica” que es la cantidad de proteínas/día que permite mantener al paciente libre de síntomas y con valores de amonio y glutamina en límites adecuados (inferiores a 80 microgramos/dL y 1000 microgramos/dL respectivamente (recuérdese que con el test de sobrecarga de cloruro amónico se puede determinar la distribución de dichas moléculas con bastante precisión)). Para alcanzar este techo de tolerancia proteica utilizaremos los datos de la tabla 2 como referencia.

*Tabla 2. Ingesta recomendada para alcanzar el techo de tolerancia proteica*

<b>Edad</b>	<b>Proteínas (g/Kg/día)</b>
0-4 meses	1.6
5-12 meses	1.4
13-36 meses	1.2
4-10 años	1

La limitación proteica, además de individualizada, debe adaptarse a la situación clínica del paciente. En el caso de descompensaciones medias o graves es necesario suprimir temporalmente la ingesta proteica (régimen 0 proteínas) pero no alargar este periodo más de 48 horas. Sin embargo en descompensaciones leves la ingesta proteica ha de reducirse el 50% hasta regularización de los niveles de amonio.

La traducción práctica de esta dieta limitada en proteína trae como consecuencia que la ingesta de los grupos de alimentos de elevado contenido proteico (leche, huevos, pescado, carne y legumbres) va a ser muy limitada por lo que para lograr una ingesta calórica adecuada es necesario recurrir a alimentos de bajo contenido proteico. El crecimiento de estos pacientes y su mineralización ósea es menor que el de la población normal (crecen por debajo del percentil 3 y presentan cierto grado de osteoporosis) por lo que para evitar estos problemas debemos establecer una ingesta proteica rotatoria y no cumplir solo con los requerimientos matemáticos. La relación más recomendable de las proteínas de la dieta es 1/3 base vegetariana o bajo valor biológico ((0,3-0,5 g/kg/día verduras, fruta, patata, pasta, cereales...)) y 2/3 de alto valor biológico (0,7-1,1 g/kg/día) ya que sin estos últimos a medio-largo plazo obtendríamos una carencia de vitaminas como ácido fólico, cianocobalamina y niacina y minerales como hierro, selenio, calcio, zinc... Hace unos años se recomendaba utilizar un 25-50 de la ingesta proteica en forma de suplementos de aminoácidos esenciales, pero se ha demostrado que el beneficio de esta recomendación es teórico y todavía está por demostrar. Otro parámetro importante a controlar es la distribución de la ingesta de los alimentos de alto contenido proteico a lo largo del día, puede parecer ridículo repartir un huevo en tres tomas al día pero se ha observado que los niveles plásticos de los aminoácidos son suficientemente metabolizados más rápidos para no introducirse en el ciclo de la urea. A modo resumen sobre la dieta: limitación, rotación y repartición de los alimentos.

A pesar de estas medidas dietéticas, estas no serían suficientes sin la suplementación de arginina (o citrulina como veremos más adelante). De modo que el manejo dietético de las ECU es una combinación de limitación/suplementación. La arginina es normalmente un aminoácido no esencial, ya que podemos sintetizarlo por las enzimas del ciclo de la urea, pero en todas las ECU (salvo en el déficit de arginasa) necesitamos una suplementación de arginina. La cantidad dependerá del bloqueo enzimático que tengamos: si es un déficit citoplasmático (AS y AL) necesitará de 500-700 mg/kg/día mientras que los déficits mitocondriales (NAGS, CPSI y OTC) bastará con 100-170 mg/kg/día (5 y 6)

Para estas últimas la suplementación con citrulina, 170mg/kg/día, sería más recomendable ya que movilizaría la maquinaria enzimática no patológica y evitaríamos los efectos adversos de niveles elevados de arginina. Estos efectos serían acidosis hiperclorémica (cuidado ya que podríamos inhibir la NAGS y empeorar la situación) o el aumento del ácido arginin-succínico que aunque puede eliminarse por orina su exceso puede contribuir a mecanismo cirróticos

Otros estudios aunque menos sólidos recomiendan suplementos de folatos y piridoxina usando de tres a cinco veces las recomendaciones generales debido a que se observa que poseen menores niveles que la población de control

Finalmente algunos estudios consideran que el citrato disminuye la tendencia a la hiperamonemia postprandial de estos pacientes y cuando su excreción urinaria es inferior a 300 mmol/mol de creatinina debe ser suplementado. No obstante otros autores importantes han restado importancia a esta suplementación por lo que existe cierta controversia.

Los casos graves serán aquellos donde el requerimiento nutricional proteico sea mayor a este techo de tolerancia proteica (ya que estaremos generando amonio en exceso sin cubrir las necesidades proteicas) y es cuando será necesario recurrir a medidas farmacológicas adicionales que proporcionen vías alternativas de excreción del amonio diferentes al ciclo de la urea

#### 5.4.2. TERAPIA FARMACOLÓGICA

Contamos con dos quelantes de amonio para tratar las hiperamonias que representan vías alternativas de excreción del nitrógeno y por tanto se usan para todo tipo de trastornos de las ECU. (7)

##### **Benzoato de sodio**

- Mecanismo de acción: Provee una vía alterna de excreción renal del amonio. El benzoato de sodio es una sal que se conjuga con la glicina y forma hipurato que se excreta por la orina, capturando un mol de nitrógeno por cada mol de benzoato administrado
- Administración: La dosis habitual es de 250 a 300 mg/kg/día; en situaciones agudas puede darse hasta 500 o 700 mg/kg/día. Se dosifica de preferencia cada seis horas, incluso hasta cada cuatro horas, en pacientes graves, o bien puede administrarse en infusión continua. Se recomienda darlo junto con los alimentos si la dosis es por VO. El benzoato de sodio es altamente osmolar, por lo que debe diluirse para infusión IV en 25 a 35 mL/kg de solución glucosada al 10% e

infundir lentamente en un tiempo mínimo de 90 minutos. Para la VO hay que administrarlo en una dilución 1:10. Por su alto contenido de sodio el paciente debe recibir un aporte abundante de líquidos, y de ser necesario, se debe monitorizar el sodio sérico.

- **Contraindicaciones:** Hipertensión arterial grave o no controlada, estados hiperosmolares, insuficiencia cardiaca o renal.
- **Efectos adversos:** Vómito, hipernatremia y acidosis metabólica entre otras. La excreción de hipurato aumenta la pérdida urinaria de potasio, lo que puede causar hipokalemia. Se debe usar con precaución en neonatos ya que desplaza la bilirrubina de la albúmina y en pacientes con síndrome de Reye, acidemia propiónica y acidemia metilmalónica. La administración crónica puede producir gastritis. Los niveles tóxicos son  $>2$  mmol/L.
- **Interacciones:** Los corticoides, al producir catabolismo proteico, aumentan los niveles de amonio, por lo que se deben de monitorizar los niveles de amonio con más frecuencia. El probenecid inhibe el transporte renal del ácido aminohipúrico, y puede afectar la excreción renal de hipurato. El ácido valproico puede inducir hiperamoniemia y antagonizar la acción del fármaco. Antibióticos como la penicilina pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco al competir con la secreción tubular renal de hipurato.
- **Información de interés:** Medicamento extranjero, no comercializado en España y distribuido por Pharma Internacional (8 y 9).

### **Fenilbutirato de sodio**

**Mecanismo de acción:** El fenilbutirato es un profármaco que se convierte en fenilacetato de sodio; este se combina con la glutamina y forma fenilacetilglutamina, lo que causa la eliminación urinaria de 2 moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato.

- **Administración:** La dosis habitual es de 250 mg/kg/día pero en situaciones agudas puede darse hasta 650 mg/kg/día dividido en 4 a 6 tomas
- **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad, sospecha de aciduria orgánica, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardiaca o renal.
- **Efectos adversos:** Concentraciones tóxicas,  $>4$  mmol/L. Cada gramo de fenilbutirato contiene 125 mg de sodio, por lo que puede producir hipernatremia. La excreción de fenilacetilglutamina, al igual que la de hipurato, aumenta la pérdida urinaria de potasio, lo que puede causar hipokalemia y alcalosis metabólica; por lo tanto hay que vigilar periódicamente sus niveles. El fenilbutirato de sodio ocasionalmente produce acidosis, hipercloremia, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, alteración de enzimas hepáticas, arritmias, edema, síncope, cefalea, acidosis tubular renal, eritema cutáneo, anorexia, dolor abdominal, gastritis, pancreatitis y depresión de médula ósea
- **Interacciones:** Las mismas que el benzoato de sodio (ver anteriormente)
- **Información de interés:** El fenilbutirato de sodio se comercializa con el nombre de (Ammonaps ®).

Hace unos años se utilizaba un fármaco bastante similar, el fenialcético; pero presenta unas características organolépticas (olor y sabor desagradable) que lo hacían poco apropiado para su utilización oral de forma crónica, por lo que el fenilbutírico lo ha desplazado drásticamente. En la actualidad, se puede disponer de la administración de benzoato sódico más fenilacetato sódico intravenoso (Ammonul<sup>®</sup>, que es un medicamento extranjero de Swedish Orphan).

Se ha descrito que los pacientes tratados con quelantes de amonio (benzoato y fenilbutirato) desarrollan una deficiencia en aminoácidos de cadena ramificada a pesar de que su ingesta proteica sea adecuada, por lo que un aporte suplementario de dichos aminoácidos sería recomendable (10)

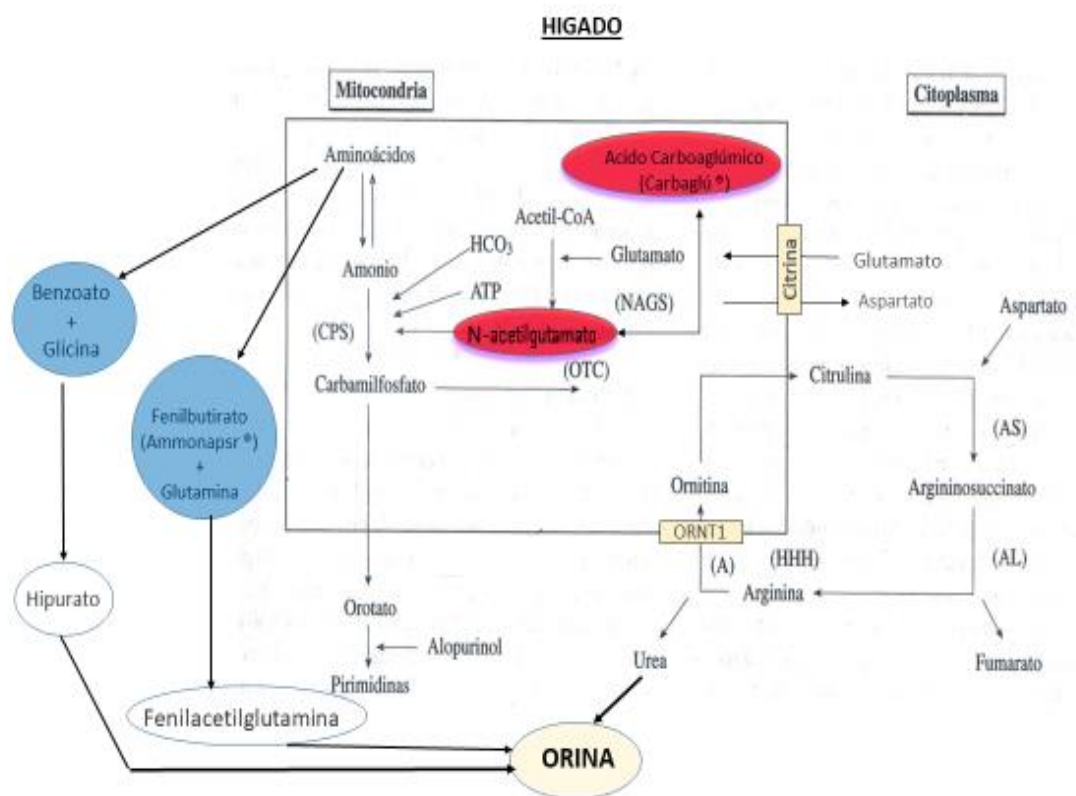
### Ácido carbaglúmico

- **Indicaciones terapéuticas:** Carbaglu está indicado en el tratamiento de hiperamonemia debida a una deficiencia primaria de la N-acetilglutamato sintasa. También en otro tipo de acidemias orgánicas como: acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica y acidemia propiónica
- **Mecanismo de acción:** El ácido carbaglúmico es un análogo estructural del N-acetilglutamato, que es el activador natural de la carbamilfosfato sintetasa, la primera enzima del ciclo de la urea. A pesar de que la afinidad de la carbamilfosfato sintetasa por el ácido carbaglúmico es inferior que por el N-acetilglutamato, se ha demostrado in vitro que el ácido carbaglúmico estimula la carbamilfosfatosintetasa y que es mucho más eficaz que el N-acetilglutamato como protector contra la intoxicación por amoníaco en ratas. Esto podría explicarse por las siguientes observaciones:
  - 1) La membrana mitocondrial es más fácilmente permeable para el ácido carbaglúmico que para el N-acetilglutamato
  - 2) El ácido carbaglúmico es más resistente que el N-acetilglutamato a la hidrólisis por la aminoacilasa presente en el citosol.
- **Administración para la deficiencia de la N-acetilglutamato sintasa.**  
El tratamiento puede comenzar incluso desde el primer día de vida. La dosis inicial debe ser de 100 mg/kg hasta 250 mg/kg si es necesario. Posteriormente debe ajustarse individualmente a fin de mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales.  
A largo plazo, puede no ser necesario aumentar la dosis según el peso corporal siempre que se consiga un control metabólico adecuado; las dosis diarias oscilan de 10 mg/kg a 100 mg/kg.  
**Administración para la acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica y acidemia propiónica.**  
El tratamiento debe comenzar tras la hiperamonemia en pacientes con acidemia orgánica. La dosis diaria inicial debe ser 100 mg/kg, llegando hasta 250 mg/kg si fuese necesario. Después debe ajustarse individualmente para mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales
- **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. La lactancia está contraindicada durante el uso del ácido carbaglúmico.

- Efectos adversos: frecuentes ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ) aumento de la sudoración y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, \leq 1/100$ ) aumento de las aminotransferasas, bradicardia, diarrea, vómitos y fiebre.
- Interacciones: No se han efectuado estudios de interacciones específicos.
- Información de interés: El Ácido carbaglúmico se comercializa con el nombre de Carbaglu®

Estos tres fármacos serían el tratamiento directo frente a las hiperamonemias (el ácido carbaglúmico, sólo para las indicaciones especificadas); pero si aun así, persiste la hiperamonemia, podríamos usar otros medicamentos, aunque, con una capacidad terapéutica sensiblemente menor, por lo que en este trabajo nos centraremos en los tres ya comentados.

Figura 5. Mecanismo de acción de fenilbutirato sódico, benzoato sódico y ácido carbaglúmico



### Neomicina

- Mecanismo de acción: Es un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos prácticamente inabsorbible por vía oral (únicamente se absorbe 3 a 5% de la dosis), lo que interfiere con la producción de  $\text{NH}_4$  bacteriano. El objetivo de su uso en la hiperamonemia es esterilizar el colon, pues al disminuir el número de las bacterias intestinales, principalmente anaerobias, se reduce la producción de  $\text{NH}_4$  y de sustancias nitrogenadas
- Administración: oral, de 50 a 100 mg/kg/día dividido en 3 a 6 tomas. Dosis máxima, 12 g/día. La duración de la terapia no debe sobrepasar tres días. En pacientes con insuficiencia renal se requiere ajustar la dosis.
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad, obstrucción intestinal.

- Efectos adversos: Náuseas, vómitos, diarrea, malabsorción, eritema cutáneo, urticaria, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones neuromusculares, daño renal o auditivo. Favorece la presencia de candidiasis.
- Interacciones: Potencia el efecto de anticoagulantes orales, disminuye la absorción de digoxina y metotrexato. Tiene efecto sinérgico con penicilinas. Incrementa los efectos adversos de otros medicamentos nefrotóxicos, ototóxicos o neurotóxicos.

### **Lactulosa**

- Mecanismo de acción: La lactulosa por vía oral o en forma de enemas, es desdoblada por las bacterias de la flora colónica y acidifica el contenido del colon, lo que aumenta la osmolaridad y retención de agua en la luz del intestino grueso. Así, se rehidratan y reblandecen las heces y aumenta el peristaltismo intestinal. La acidificación del contenido del colon, ocasiona una disminución de la absorción de los componentes básicos, lo que inhibe la absorción de amonio intestinal al torrente sanguíneo, que se excreta en las heces.
- Administración: oral de 1 mL/kg/día o 20 g cada 6 a 8 horas. Dosis habitual inicial 2.5-10 mL/día en lactantes; 40 a 90 mL/día en niños, divididas en 3 a 4 tomas. Dosis máxima en niños, 45 mL/dosis.
- Contraindicaciones: Galactosemia, obstrucción intestinal. Se deben evitar procedimientos con electrocauterio, ya que produce acúmulo de gas hidrógeno en el intestino.
- Efectos adversos: Diarrea, dolor abdominal; deshidratación e hipokalemia secundaria al incremento del gasto fecal. Hay que tener precaución para emplearlo en pacientes con diabetes mellitus.
- Interacciones: Los antiácidos no absorbibles y los antibióticos tópicos gastrointestinales interfieren con la acción de la lactulosa.

### **L-carnitina**

- Mecanismo de acción: Mejora el metabolismo energético celular facilitando el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial por lo que inhibe el catabolismo proteico (el ácido valproico tiene como efecto adverso justo lo contrario, inhibe el transporte de ácidos grasos, por lo que el catabolismo proteico aumenta y con ello la hiperamonemia)
- Administración: oral de 50 a 300 mg/kg/día dividido en 3 a 4 dosis. IV: Se inicia con 50 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento de 50 a 300 mg/kg/día dividida en 4 a 6 dosis. Se recomienda usar dosis bajas en trastornos del ciclo de la urea
- Contraindicaciones: Trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga o del ciclo de la carnitina; en estos casos produce metabolitos cardiotóxicos.
- Interacciones: Interactúa con ácido valproico y benzoato de sodio. La D-carnitina inhibe competitivamente la L-carnitina y además es fotolábil (11 y 12).

Otro asunto de interés es la problemática del empleo general de fármacos en estos pacientes ya que se recomienda no utilizar medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Muy concretamente, el ácido valpróico como tratamiento anticonvulsivante, ya que, como se ha mencionado anteriormente, genera descompensaciones potencialmente muy peligrosas.

#### 5.4.3. TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático está indicado en dos circunstancias:

- 1) ECU no controladas cuando las descompensaciones hiperamonémicas son frecuentes y amenazan el desarrollo psicomotor del paciente
- 2) ECU de comienzo neonatal (sobre todo citrulinemia tipo I y déficit de OTC en varones de debut neonatal) para las que se ha reportado peor pronóstico.

Los avances técnicos en el trasplante hepático y la mejoría de terapia farmacológica antirrechazo han propiciado que este tratamiento pueda estar indicado con más seguridad de éxito (13). Se ha recomendado tener especial cuidado con los donantes parentales por la posibilidad de que presenten déficit de OTC heterocigótico (14).

Cuando un paciente con una ECU debe someterse a una intervención quirúrgica (no solo trasplante hepático) será conveniente recurrir a una serie de medidas dietéticas. Días previos a la intervención (de 2 a 7 dependiendo de la gravedad de la misma) reducirá entre un 25%-50% la ingesta proteica aumentando ligeramente la calórica con un preparado especial sin proteínas. Durante la intervención se aportaran soluciones glucosadas suficientes para evitar el catabolismo.

También es conveniente informar al anestesista del beneficio de la utilización de fármacos no hepatotóxicos tipo: midazolam, s-ketamina, fentanilo e isoflurano. Además hemos de acortar el periodo de anestesia lo máximo posible (15).

Una alternativa al trasplante hepático es el trasplante de hepatocitos que ha mostrado efectividad incluso en la fase aguda de las ECU (16).

#### 5.4.4. TERAPIA GÉNICA

Se ha demostrado en modelos animales que la terapia génica, utilizando virus adenoasociados o retrovirus, puede ser un tratamiento efectivo para curar estas enfermedades y se perfila como el futuro en el tratamiento de este tipo de enfermedades. Sin embargo la respuesta inmune que se genera contra los vectores empleados, su toxicidad celular y su potencial oncogénesis limitan enormemente su aplicación clínica en humanos. (17 y 18)

#### 5.4.5. MANEJO DE LAS DESCOMPENSACIONES DE AMONIO PLASMÁTICO

El rango normal de amonio plasmático en sangre es de 15-45  $\mu$ gramos/dL pero nuestro objetivo es disminuirlos a  $\leq 80\mu\text{g/dL}$

Para descompensaciones leves y moderadas (amonio plasmático  $\leq 250$  microgramos/dL sin obnubilación marcada) 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. Para ello existen tablas nutricionales ya preparadas que suplen este régimen 0 de proteínas como se indica en la tabla 3.



Tabla 3. Cantidades de suero glucosado para evitar catabolismo proteico en régimen de 0 proteínas.

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

También la suplementación de arginina debe aumentarse un 25-50% y utilizar la vía intravenosa. Si la suplementación habitual es de citrulina, esta puede mantenerse a dosis habituales y vía oral; (al no disponer de vía intravenosa) a no ser que la situación clínica no remita y deberíamos pasar a la suplementación de arginina anterior.

La eliminación de la ingesta proteica no debe prolongarse más de 48h, puesto que un régimen prolongado de proteínas 0 favorece la movilización de proteína endógena y comenzaría su catabolismo. La reincorporación de proteína exógena debe ser suave y escalonada con un preparado de aminoácidos esenciales (0.25g/kg/día el primer día, 0.5g/kg/día el segundo día y así sucesivamente hasta alcanzar su techo de tolerancia proteica).

Para descompensaciones más graves (amonio plasmático 250-800 microgramos/dL) las soluciones de glucosadas al 10% en combinaciones con lípidos son utilizadas para el aporte calórico a razón de 150-200 ml/kg/día (si existen datos clínicos de edema cerebral tendríamos que reducir dicha cantidad). También la utilización de carnitina a dosis 100 mg/kg/día intravenosa es necesaria en esta situación.

En ambas situaciones hemos de utilizar los quelantes de amonio; benzoato y fenilbutirato a dosis antes mencionadas (de 250 a 700 mg/kg/día y de 250 a 650 mg/kg/día respectivamente) dependiendo de la gravedad de la hiperamonemia.

Como prevención de estas descompensaciones existen una serie de medidas generales que están mostrando ser de gran utilidad para evitar las hospitalizaciones de estos pacientes

- 1) Suprimir de la dieta alimentos de composición desconocida
- 2) Evitar que el niño adquiera alimentos extradomiciliarios (snaks, golosinas...)
- 3) Control del estreñimiento (las bacterias intestinales generan más amonio pudiendo caer en descompensaciones) para ello podemos utilizar lactulosa y en casos más graves neomicina (antes mencionados)
- 4) Al aparecer una enfermedad intercurrente (fiebre, vómitos...) reducir la ingesta proteica al 50% y mantener la ingesta calórica con preparados energéticos especiales sin proteínas.
- 5) Para los viajes y periodos vacacionales es importante contar con la disponibilidad de producto especiales, tanto los suplementos alimentarios como los preparados energéticos ausentes de proteínas por si aparecieran enfermedades intercurrentes
- 6) Deseable contar con un hospital de referencia cercano al lugar de vacaciones (19).

#### 5.5.6. MANEJO ENFERMEDADES DEL CICLO DE LA UREA NEONATALES O DESCOMPENSACIONES MUY GRAVES

Para este tipo de pacientes (amonio plasmático >800 microgramos/dL y alteraciones importantes de la consciencia y el EEG) las medidas dietéticas y farmacológicas resultan insuficientes. Se ha descrito un protocolo de actuación conocido como “rescate del coma hiperamonémico” que consta de los siguientes puntos:

- Aplicar medidas de soporte vital y ventilación mecánica
- Aplicar perfusión de soluciones glucosadas sin aporte de nitrógeno
- Disminuir la aminogénesis intestinal (lactulosa/neomicina)
- Administrar benzoato y fenilbutirato a dosis máximas y por vía intravenosa
- Sobre todo hemodiálisis o hemofiltración. A lo largo del empleo de esta técnica se han descrito cambios en los niveles de y distribución de los aminoácidos (descensos de fenilalanina, tirosina y aminoácidos de cadena ramificada) que apuntarían a la necesidad de monitorización de los mismo. Tendríamos que recurrir a la diálisis peritoneal si no se dispone de estas técnicas de cierta complejidad en el recién nacido (20 y 21).

Si el neonato ha sido diagnosticado molecularmente antes del parto se ha descrito la posibilidad de realizar un manejo perinatal anteparto utilizando cesárea electiva y fenobarbital en la madre antes del parto (ya que potencia el efecto del fenilbutirato y benzoato por inducción enzimática). Inmediatamente tras el parto iniciar en el neonato la perfusión intravenosa de glucosa con insulina y octeótrido (análogo de somastatina) (22).

Recientemente se están utilizando medidas físicas como la hipotermia (reduce el edema astrocitario y el catabolismo; además de reducir la producción de radicales libres y amonio de las bacterias intestinales) y medidas farmacológicas de neuroprotección intentando paliar la toxicidad no solo aguda, sino crónica, del amonio (especialmente en el efecto deletéreo de la neurotransmisión). Para ello tenemos creatina y acetil-carnitina, antagonistas del receptor NMDA (23).

Como última medida se recurre al trasplante hepático, del que hemos hablado con anterioridad.

## 5.5. SEGUIMIENTO

La pauta de seguimiento sugerida para las ECU se basa en controles somatométricos, nutricionales y bioquímicos que se describirán a continuación, no obstante, hay que tener en cuenta que los casos graves suelen precisar controles más estrechos, bien por su tendencia a las descompensaciones o por la necesidad de tratamiento farmacológico.

- Valoración somatométrica:
  - 1) Determinación de estatura, peso y perímetro cefálico mensual durante el primer año de vida.
  - 2) Posteriormente evaluar dichos parámetros cada tres meses hasta completar el crecimiento prepuberal y después cada seis meses.
- Valoración bioquímica:
  - 1) Controles indispensables trimestrales
    - Amonio
    - Equilibrio ácido-base

- Transaminasas
- 2) Controles indispensables semestrales
  - Aminoácidos plasmáticos
  - Bioquímica básica (glucosa, urea, creatinina, uratos, colesterol...)
- 3) Controles opcionales semestrales
  - Proteína transportadora de retinol
  - Aminoácidos y ácido orótico en orina
  - Valoración nutricional
  - 1) Ferritina plasmática a los seis, nueve y doce meses. Posteriormente semestralmente.
  - 2) Carnitina plasmática libre y total cada seis meses
  - 3) Albúmina y prealbúmina plasmáticas cada seis meses
  - Otras valoraciones
  - 1) Densitometría ósea
  - 2) anual a partir de los 4-5 años
  - 3) Resonancia Magnética Cerebral a los seis, doce meses y tres años. Posteriormente depende del grado de control de la enfermedad.
  - 4) Controles trimestrales psicomotrices cada tres meses hasta el primer año de edad. Después cada seis meses hasta los dos años y finalmente anuales (19).

## **6. CONCLUSIONES**

1. Las enfermedades por alteraciones en el ciclo de la urea están infradiagnosticadas; debido a que los adultos presentan pocos síntomas y a que las formas de comienzo neonatal se siguen confundiendo con procesos patológicos más usuales como sepsis o hemorragia intraventricular.
2. Para un diagnóstico temprano, serían necesarias una mayor información y concienciación sobre la existencia de estas patologías.
3. Los tratamientos disponibles actualmente, exceptuando el trasplante hepático, tratan de evitar las descompensaciones agudas de la enfermedad; sin embargo, no son curativos.
4. A pesar de que los avances terapéuticos no han conseguido disminuir la morbilidad; la mortalidad si se ha reducido considerablemente, obteniendo una alta supervivencia neonatal (78%)
5. La gran esperanza para el tratamiento de estos pacientes es la terapia génica. Sin embargo, la respuesta inmune que se genera contra los vectores empleados, su toxicidad celular y su potencial oncogénesis limitan enormemente su aplicación clínica en humanos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon –Caen O, Saudubray JM. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Met Dis* 2007; 30:632-41
- (2) Guffon N, Schiff M, Chailan D, Wermuth B, Haberle J. Neonatal hyperammonemia: the new N-carbamoyl-L-glutamic acid test. *J pediatr.* 2005; 147: 260-2
- (3) Yamaguchi S, Caldovic L, Engel K. Mutations and polymorphisms in human OTC, NAGS y ASS gens. *Hum Mutat* 2009; 30:300-7

- (4) Haberle J, Koch HG. Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. *Prenatal Diagnosis* 2004; 24:378-83
- (5) Coman D, Yaplito-Lee J, Boneh A. New indications and controversias in arginine therapy. *Clin Nutr* 2008; 27: 489-96
- (6) Hackett A, Gillard J, Wilcken B. Trial for an ornithine transcarbamylase deficiency carrier *Molecular Genetics and Metabolism* 2008; 94: 157-161
- (7) Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metabol* 2004; 81: 86-91
- (8) L.F.Villa, editor. *Medimecum, guía de terapia farmacológica*. 18 edición. España: Adis; 2013.
- (9) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- (10) Scaglia F, Carter S, Obrien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorders patients. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 79-85
- (11) Arnold-Almaraz, Karin; Olivares-Sandoval, Zazil; Revilla-Estivill, Nuria Francisco; IbarraGonzález, Isabel; Belmont-Martínez, Leticia; Vela-Amieva, Marcela Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría *Acta Pediátrica de México* 2005; 6: 313-324
- (12) A. Baldellou, M.L. Couce, V. Rubio, P. Sanjurjo. Los defectos del ciclo de la urea en el neonato: una urgencia vital. *Rev Esp Pediatr* 2008; 64: 158-162
- (13) Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 74-8
- (14) Morioka D, Kasahara M, Takada Y. Current role of liver transplantation for treatment of urea cycle disorders. *Liver Transpl* 2005; 11: 1332-42
- (15) Schidt J, Kroeber S, Schroth M. Anesthetic management of patients whit ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Anaesth* 2006; 16: 333-7
- (16) Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD. Hepatocyte transplantation for liverbased metabolic disorders. *J Inher Met Dis* 2006; 29:431-5
- (17) Brunetti-Pierrri N, Clarke C, Mane V. Phenotypic correction of ornithine transcarbamylase deficiency using low dose helper dependent adenoviral vectors. *J Gene Med* 2008; 10: 890-6
- (18) Perez-Lopez J. Terapia génica en el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. *Medicina Clínica*; 142: 549-53
- (19) Pintos Morell G, Vilaseca Busca Ma, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. *Servicio pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol* 2008; 18-21
- (20) Sanjurjo P, Baldellou A, Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias 2014; 739
- (21) Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G. Peritoneal dialysis in neonates whit inborn errors of metabolism: is it really use? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 163-8
- (22) Leonard JV, Ward MP, Morris AA. Hypothesis: proposals for the management of a neonate at risk of hyperammonemia due to a urea cycle disorder
- (23) Cagnon L, Braissant O, Hyperammonemia induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev* 2007; 56: 183-97
- (24) Bachmann C. Long-term outcome of patients whit urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *EurJ Pediatr* 2003; 162: 29-33

#### WEBS UTILIZADAS

<https://www.aemps.gob.es/> ; <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=ES> ; <https://www.guiametabolica.org/>