

## Síndrome de Reye: fracaso mitocondrial hepático agudo con encefalopatía. Etiología metabólica

M. Marínez-Pardo y F. Sánchez Valverde

### Introducción

En 1963, Reye y cols. describieron un cuadro clínico, teóricamente adquirido, y posterior a una infección por virus herpes y/o *Influenzae* A y B caracterizado por un fracaso hepático agudo con encefalopatía progresiva. El cuadro clínico incluía e incluye: vómitos, desorientación, pérdida de conciencia, respiración anormal, convulsiones en ausencia de signos focales neurológicos y de meningitis, con hepatomegalia progresiva sin ictericia que anatomopatológicamente expresaba una degeneración grasa microvesicular hepática y en ocasiones miocárdica y renal. Posteriormente, en 1974, Lovejoy<sup>1</sup>, describió cinco estadios clínicos dependiendo del grado de encefalopatía, y el pronóstico empeoraba a medida que aumentaba la afectación neurológica, siendo la causa de la muerte habitualmente la encefalopatía y el enclavamiento cerebral. Bioquímicamente se evidenciaban y se evidencian: hipoglucemia en el 50-60% de los casos, hiperamoniemia en el 90% de los casos, trastornos de coagulación, aumento de transaminasas, acidosis láctica, aumento de creatinina en el 50-70% de los casos, estudio de LCR sistemáticamente normal y aumento de ácidos grasos libres de cadena corta en plasma (Nyhan y Sweetman, 1975)<sup>2</sup>, con disminución de citrulina y arginina, y aumento de glutamina, alanina y lisina plasmáticos.

A lo largo de estas cuatro últimas décadas, paralelamente, se ha desarrollado el conocimiento bioquímico del metabolismo intermedio, sus vías, sus interrelaciones, sus con-

troles, el comportamiento de las enzimas claves, sus bases genéticas moleculares, etc..., y lo que hace 40 años, e incluso hace 15 años, carecía de causa se ha ido conociendo, como siempre poco a poco, y en la actualidad el diagnóstico etiológico del síndrome de Reye es un hecho en el 95% de los casos, siendo ciertos errores congénitos del metabolismo las causas más frecuentes.

El hepatocito es una auténtica “multinacional de síntesis y distribución”. Sus funciones están encaminadas a mantener:

1. Un aporte de sustratos energéticos para el cerebro (glucosa y/o en su defecto cuerpos cetónicos), músculo (alanina y cuerpos cetónicos), eritrocitos (glucosa) y demás células. Para ello el hepatocito tiene una serie de vías de:
  - Síntesis de glucógeno (glucogenogénesis como almacenamiento de glucosa).
  - Síntesis de glucosa a partir de: glucógeno (glucogenólisis), lactato, alanina, piruvato y glicerol (gluconeogénesis) y monosacáridos (de galactosa y de fructosa).
  - Síntesis de cetonas (3-OH-butirato y acetoacetato) a partir de los ácidos grasos libres (FFA) de diferente longitud de cadena, que se transportan a la mitocondria del hepatocito para ser oxidados, dando lugar a la síntesis de acetil-CoA, que a su vez tiene tres funciones primordiales:

- Activa la piruvatocarboxilasa, primera enzima de la gluconeogénesis, a partir de piruvato, lactato y alanina.
  - Es uno de los sustratos de la N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), que sintetiza N-acetilglutamato (NAG) a partir de acetil-CoA más glutamina. El NAG es el activador a su vez de la carbamilsfato sintetasa, primera enzima del ciclo de la urea que transforma un metabolito altamente tóxico, el amonio, en carbamilsfato, a partir del cual los metabolitos intermedios del ciclo de la urea no lo son. El ciclo termina sintetizando: arginina (indispensable para activar la NAGS), ornitina (aminoácido indispensable para reciclar el ciclo de la urea y para la síntesis de pirimidinas) y urea (con la que eliminamos el exceso de nitrógeno del metabolismo intermediario).
  - Es el sustrato indispensable para la síntesis hepática de cuerpos cetónicos por cetogénesis, que serán transportados al cerebro y al músculo para que, a través de la cetólisis en estos órganos, se utilicen como sustratos energéticos alternativos a la glucosa.
2. Una adecuada síntesis de proteínas: *de albúmina, de coagulación, de transporte, de defensa, de protección de proteólisis.*
  3. Una adecuada síntesis de 12 L-aminoácidos, a partir de 8 L-aminoácidos esenciales que ingerimos (valina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, triptófano, treonina y fenilalanina, VILLMe TTiene Fe), para ser utilizados en la síntesis de proteínas, hormonas, neurotransmisores, acetilCoA, ATP, purinas y pirimidinas.
  4. Varios sistemas de detoxificación de productos potencialmente tóxicos: alcoholes, amonio, ácidos orgánicos, homocisteína, colorantes, amins, drogas, medicamentos, aminoácidos.
  5. Funciones del peroxisoma del hepatocito: metabolismo de ácidos grasos de cadena muy larga y larga ( y -oxidación), síntesis del colesterol, peroxidaciones, etc.
  - 6.- Síntesis de vitaminas como cofactores de reacciones enzimáticas del metabolismo intermediario: vitaminas A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, biotina (H) y K.
  7. Hidrólisis ácida lisosomal de grandes moléculas por enzimas lisosomales.
  8. Funciones REDOX para utilización de su propia energía a través de la cadena respiratoria mitocondrial del hepatocito.
  9. Regulación de todas las funciones dependiendo de las necesidades del organismo y del "momento metabólico", ya que no es lo mismo estar en ayunas (favorecerá la glucogenólisis, gluconeogénesis y -oxidación mitocondrial) que recién comido (se activa la glucogenogénesis).

Todas estas funciones, que muy someramente se han enunciado, son indispensables para la vida, y, es más, el control de todas ellas deberá ser perfecto. Cualquier fallo genético condicionará en mayor o menor grado una alteración específica del hepatocito, que se traduce en un cuadro clínico determinado y en relación con la función afectada. Así, por ejemplo, si existe una alteración en la -oxidación mitocondrial de ácidos grasos, no se sintetiza acetil-CoA por lo que no se activa la gluco-

neogénesis (*hipoglucemia*), no se activa el ciclo de la urea (*hiperamoniemia*), no hay síntesis de cuerpos cetónicos (*hipocetosis*), el exceso de FFA o de FFACil-CoA (ácidos grasos acilados con coenzima A) intramitocondriales rompen las mitocondrias hepáticas (*aumentan las transaminasas con microesteatosis hepática*), el exceso de amonio da lugar a un edema cerebral por bloqueo de la ATPasa Na-K dependiente y otros bloqueos de otras vías metabólicas cerebrales (*encefalopatía*) según Rutteford 1998<sup>3</sup>, de mayor o menor grado dependiendo del exceso de amonio (estadios de Lovejoy), que pueden dar lugar a un edema cerebral, al enclavamiento cerebeloso y a la muerte. Si nos atenemos a este ejemplo, la pregunta siguiente es: ¿el síndrome de Reye de etiología metabólica es el resultado de algún defecto enzimático en la  $\beta$ -oxidación del hepatocito?; a lo que tendremos que contestar que aproximadamente el 80% de los casos de síndrome de Reye de etiología metabólica se deben a un defecto en algún paso enzimático de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y/o a defectos de la cetogénesis. El 20% restante se debe a defectos de la gluconeogénesis hepática (déficit de piruvatocarboxilasa, de fosfoenol piruvatocarboxilasa, de gliceroicinasas y/o de fructosa 1-6-bisfosfatasa), a defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, especialmente los déficits del complejo I y del complejo II (electrotransfer flavoproteína) íntimamente relacionados con la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos libres y a enfermedades metabólicas que pueden dar lugar a una hiperamoniemia (trastornos del ciclo de la urea, síndrome HHH, acidemias orgánicas).

La segunda pregunta que nos ocupa en esta introducción es: ¿con qué frecuencia el síndrome de Reye se debe a una enfermedad metabólica y no a una etiología infecciosa

(virus *herpes* y/o *influenzae* A y B) a la que se añade un tratamiento con salicilatos/valproato / paracetamol? A esta segunda pregunta se puede contestar de varias formas:

- a) En 1988 Horvath y Davis<sup>4</sup> demostraron una inhibición de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial en ratones infectados con *Influenzae* B y tratados con salicilatos.
- b) Olson y cols. demostraron en 1987 y 1992 que astrocitos incubados con amonio, ácido acetilsalicílico y ácidos grasos desarrollan un edema con inhibición de la ATPasa Na-K dependiente; lo cual nos lleva a la idea de que el amonio unido a un aumento de un ácido graso de cadena media y larga produce en los astrocitos una alteración funcional de la regulación del agua, que puede explicar el edema cerebral por hiperamoniemia más alteraciones de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos.
- c) En nuestra experiencia personal hemos visto 12 pacientes con síndrome de Reye, de los cuales sólo en tres de ellos (dos *Influenzae* A y uno posvaricela) no se pudo demostrar enfermedad metabólica de base, pero sí encontramos en el inicio de la enfermedad una hipocarnitinemia con dicarboxílicoaciduria (que traduce una inhibición de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial) en los dos pacientes con *Influenzae* A y una hiperamoniemia de 1000  $\mu\text{mol/l}$  al ingreso en la paciente con varicela. Los nueve pacientes restantes fueron diagnosticados de enfermedades metabólicas: 5 defectos de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial, uno de los cuales fue un déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media, (J.A. Valle y cols., 1984)<sup>6</sup>, 3 déficits de enzima trifuncional y un déficit de 3-OH acildeshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga que además, tenía

un déficit del complejo IV de cadena respiratoria mitocondrial, 2 defectos de la gluconeogénesis (déficit de fructosa 1-6-bifosfatasa), un déficit de cetogénesis (3-OH3 metilglutárico aciduria) y una paciente heterocigoto para déficit de ornitín transcarbamilasa, con infección por citomegalovirus. En todos ellos la biopsia hepática mostró microesteatosis, sobreviviendo al episodio agudo 9 de ellos, falleciendo 3 (un déficit de 3-OH-acildeshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga con déficit del complejo IV de cadena respiratoria, la paciente con varicela y el déficit de ornitín transcarbamilasa).

- d) En 1998, G. Martínez i Rubio<sup>7</sup> en su tesis doctoral habla de varios pacientes españoles con déficit de 3-OH-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media que debutan como un síndrome de Reye.

Por ello puedo afirmar que en el síndrome de Reye la causa más común, en mi experiencia, fue una enfermedad metabólica, que si no se busca en el comienzo de la enfermedad, quizá no se encuentre, ya que a veces los metabolitos anómalos solamente pueden objetivarse en situaciones de descompensación metabólica.

## Fisiopatología del síndrome de Reye de etiología metabólica

1. Defectos de la -oxidación mitocondrial de ácidos grasos libres y de la cetogénesis. Hay implicadas en ellas unas 20 enzimas, de las que haremos un pequeño recuerdo bioquímico en las figuras 1 y 2 y cuyos déficits pueden verse en la tabla I.

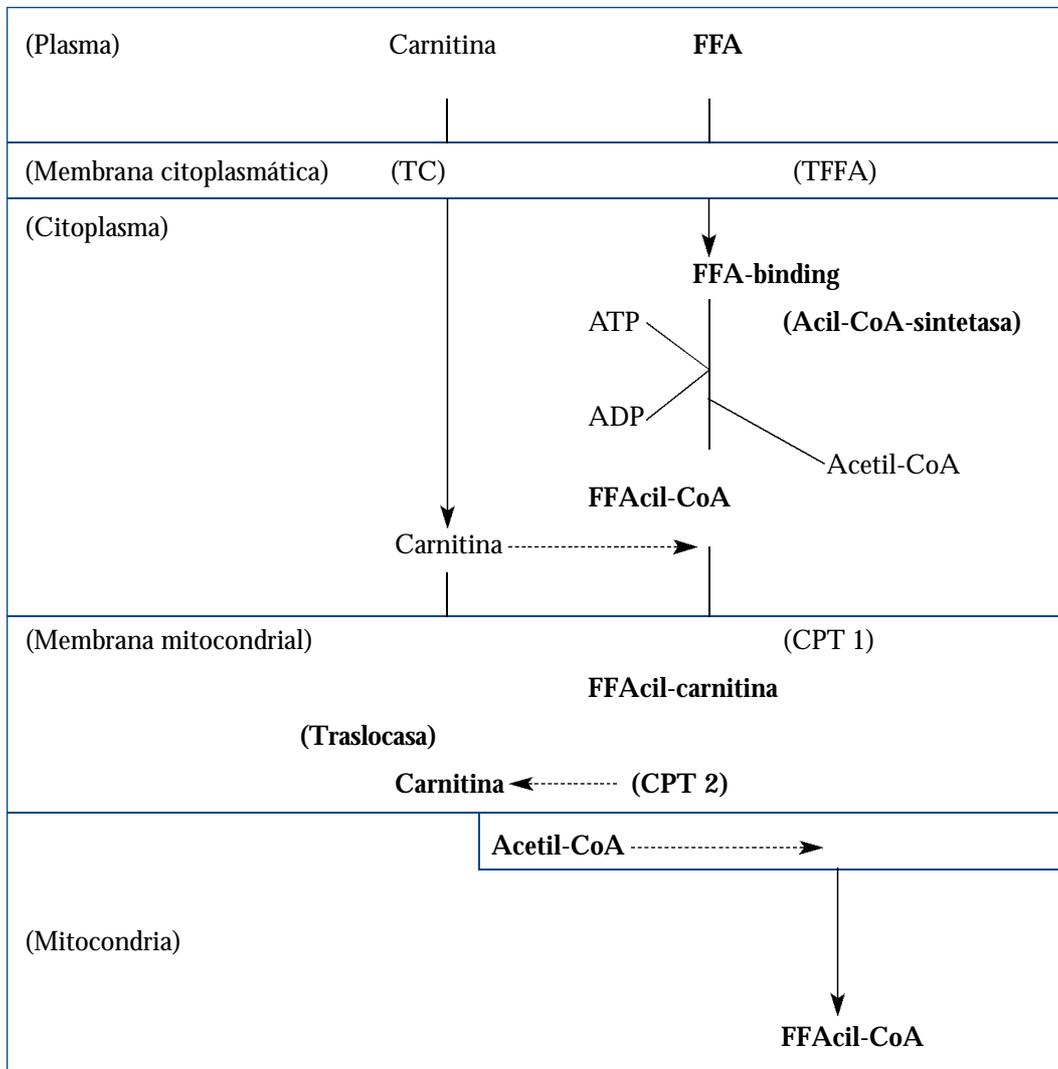
La fisiopatología puede acoplarse a cualquiera de ellas, por lo que lo haremos conjuntamente ya que en todas hay:

- a) Defecto de síntesis de acetyl-CoA o de cuerpos cetónicos:

- No se activa la gluconeogénesis hepática a partir de piruvato: *hipoglucemia + acidosis láctica*.
- No se sintetizan cuerpos cetónicos: *hipocetosis y pérdida de sustratos energéticos alternativos a la glucosa*.
- No se sintetiza NAG, no se activa el ciclo de la urea y se acumula amonio: *hiperamonemia*.

- b) El exceso de ácidos grasos acilados (FFAcil-CoA) no se pueden -oxidar en las mitocondrias, acumulándose en éstas (microesteatosis hepática y/o muscular/ miocárdica/ renal), llegando a producir roturas mitocondriales. El exceso de FFAcil-CoA de diversa longitud de cadena (muy larga, larga, media y corta), se pueden -oxidar en los peroxisomas dando lugar a la formación de ácidos grasos dicarboxílicos ("dioicos"). Tanto los FFAcil-CoA como sus correspondientes "dioicos" se esterifican con carnitina ("acilcarnitinas"), dando lugar a un déficit de carnitina libre y aumentando la esterificada, y con glicina ("acilglicinas"), que pueden identificarse en plasma y en orina, respectivamente, para ayudarnos al diagnóstico.

- c) El sistema de transporte de carnitina se inhibe por el exceso de acilcarnitinas de cadena larga y media, lo que conduce a un déficit de carnitina total, aumentando la toxicidad de los FFAcil-CoA.

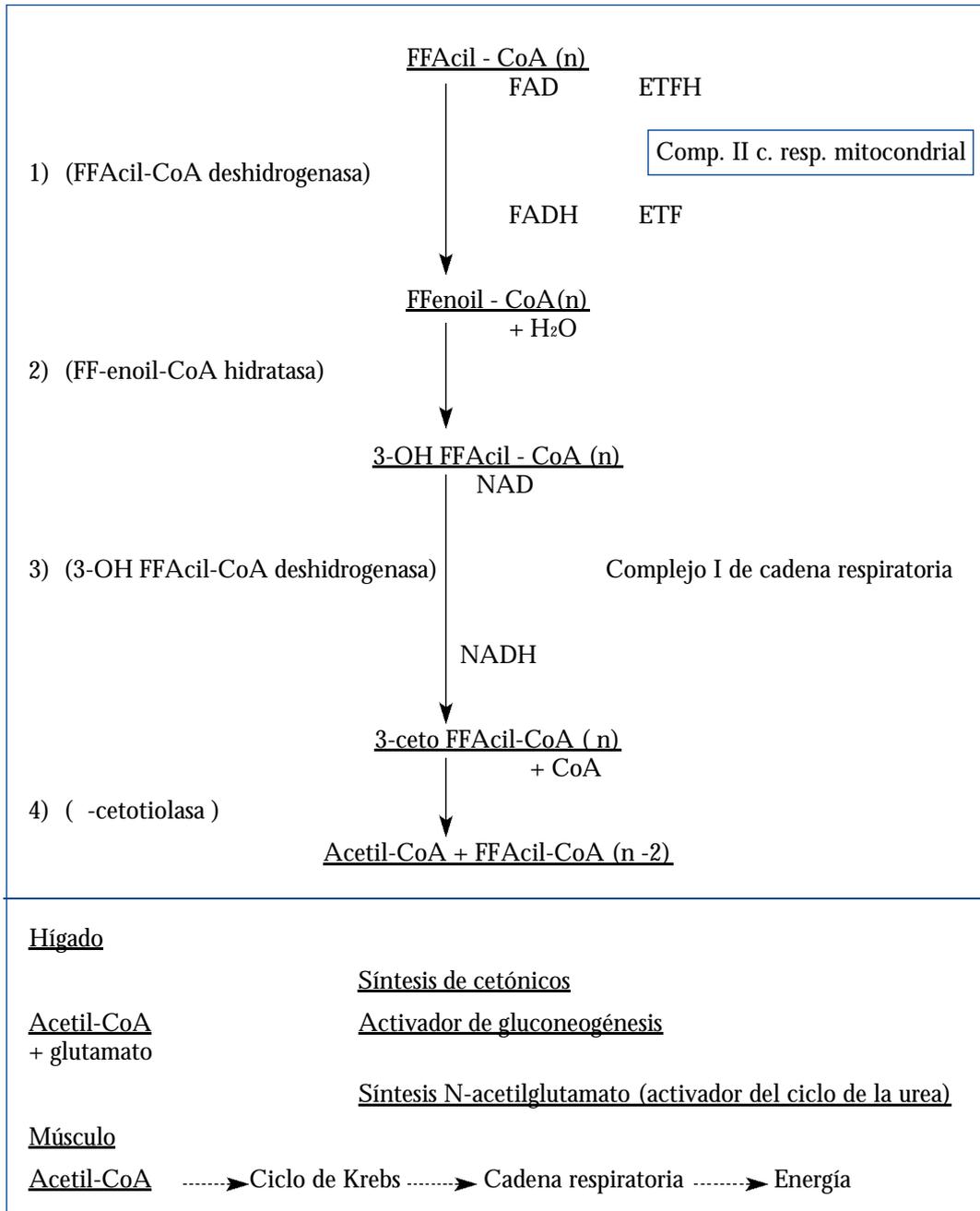


**Figura 1.** Oxidación mitocondrial de los FFA. Ciclo de la carnitina. TC: transportador citoplasmático de la carnitina. FFA: ácido graso de cadena > 12 carbonos. CPT 1: carnitinpalmtoil transferasa 1. CPT 2: carnitinpalmtoil transferasa 2.

Esta patología la describieron en España en el año 1984 J.A. del Valle, M.J. García y cols., está ampliada por G. Martínez en su tesis doctoral y por G. Martínez, A. Ribes, P. Briones y cols., en 1998<sup>8</sup>, y está resumida en el año 2000 por Ch. A. Stanley y en el 2001<sup>9</sup>, por L.

Peña Quintana y P. Sanjurjo Crespo<sup>10</sup>, y por Ch.R Roe y J. Ding<sup>11</sup>.

2. **Defectos de gluconeogénesis a partir del piruvato.** Son cuatro enzimas las que pueden estar afectadas. La piruvato-carboxila-



**Figura 2.** Oxidación mitocondrial de FFA. -oxidación intramitocondrial de los FFAcyl-CoA de diferente longitud de cadena (n).

TABLA I. Déficits enzimáticos en la betaoxidación mitocondrial, sintomatología asociada

Trastorno de	Hipoglucemia	Cetonuria	Miocardopatía	Miopatía	Hepatopatía	Hiperamonemia	Reye/otros
TFFA	Sí (++)	(-)	No	No	Sí (+++)	±	±
TC	Sí (+)	(-)	Sí	Sí (+)	Sí (+)	Sí (+)	Sí /SIDS/ fibroelastosis
CPT I	Sí (++)	(-)	Sí (+++)	Sí	Sí (+++)	Sí (+)	Sí / tubulopatía/ SIDS
Traslocasa	Sí (++)	(-)	++++	Sí (+)	Sí (++)		Sí / arritmia/ SIDS
CPT II (grave)	Sí (++)	(-)	Sí (+++)	Sí (++)	Sí (++)	Sí (++)	Sí /quistes renales
CPT II (adulto)	No	±	No	Sí (+++)	No	No	NO/ mioglobinuria
SCAD	Sí (+)	Sí (+)	Sí (+)	Sí (+++)	Sí (++)	Sí (+)	Sí /SIDS
MCAD	Sí (+++)	(-)	No	No	Sí (++)	Sí (++)	Sí /SIDS
VLCAD	Sí (+)	(-)	Sí (+++)	Sí (+++)	Sí (++)	±	Sí / mioglobinuria/SIDS
SCHAD (muscular)	Sí (+)	Sí (+)	Sí (+)	Sí (++)	No	±	±
SCHAD (hepática)	Sí (++)	Sí (+)	No	±	Sí (++)	Sí (+)	Sí /SIDS
LCHAD	Sí (+++)	(-)	Sí (+++)	Sí (++)	Sí (+++)	Sí (++)	Sí /SIDS/retinopatía HELLP materno
Trifuncional	Sí (+++)	(-)	Sí (+++)	Sí (++)	Sí (+++)	Sí (++)	Sí /SIDS/ mioglobinuria
Complejo II . ETFQo. (glutámico II) y /ó de sus componentes	Sí (+++)	(-)	Sí (++)	Sí (++)	Sí (++)	Sí (+)	Sí SIDS/ quistes renales
MAD sensible a riboflavina	±	(-)	No	Sí (")	Sí (+)	Sí (")	Sí
2-4 diionil-reductasa	No	(-)	(-)	Sí (+++)	No	No	No

TFFA: transportador de ácidos grasos de cadena larga y muy larga. TC: transportador citoplasmático de carnitina. CPT I y II: carnitinpalmoiltransferasa I y II. SCAD: acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. MCAD: acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media. VLCAD: acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga. SCHAD: 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. LCHAD: 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga. ETF: electrotransfer flavoproteína. MAD: acil-CoA deshidrogenasa múltiple (asociado a complejo II / ETF Qo) pero cuya actividad se recupera con riboflavina. SIDS: síndrome de muerte súbita. HELLP: hepatopatía con hemólisis y plaquetopenia en embarazadas de fetos con déficit de la betaoxidación mitocondrial (especialmente deficiencia de 3-OH acildeshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o déficits de enzima trifuncional).

sa (PC), la fosfoenolpiruvato carboxicina-  
sa (PEPCK), la fructosa 1-6-bifosfatasa I  
(Fr1-6-biPasa I) y la glicerolcinasa (G1K).  
En todos los defectos de gluconeogénesis:

a) *Hay síntesis de acetil-CoA en la betaoxi-  
dación mitocondrial:*

- Se activa la gluconeogénesis, pero si no hay actividad PC, PEPCK, Fr 1-6-biPasa o G1K, se bloquea en algún sitio la síntesis de glucosa: hipoglucemia.
- Se sintetiza NAG: no suele haber hiperamonemia.
- Se sintetizan cuerpos cetónicos: hay cetosis, pero puede ser negativa por exceso de malonil-CoA citoplasmático con inhibición de la carnitinpalmoiltransferasa I en déficits de Fr1-6-bifosfatasa, (Van den Berghe, 2001)<sup>12</sup>.

b) *Se acumulan productos intermedios de gluconeogénesis/glucólisis, especialmente fructosa 1-6-bifosfato, glucosa 6-fosfato, triosasfosfato, altamente tóxicos para el hepatocito (aumento de transaminasas) que derivan en ácido úrico a través del ciclo de las pentosas síntesis de purinas (hiperuricemia) y en exceso de lactato por glucólisis (hiperlactacidemia), (Steinmann B., Gitzelmann R. y Van den Berghe G., 2001)<sup>13</sup>.*

3. **Acidemias orgánicas** (Ogier de Baulny H., Saudubray J.M., 2001)<sup>14</sup>. El exceso de ácidos orgánicos de menos de 5C se esterifica con carnitina (acilcarnitinas) y/o con glicina (acilglicinas), pudiendo dar lugar a un bloqueo de la -oxidación mitocondrial por déficit de carnitina y su correspondiente fisiopatología ya explicada. Las

acidemias orgánicas suelen cursar con síntesis de cetónicos, excepto aquellas secundarias a déficit de la cetogénesis: déficits de 3-OH3-metilglutaril-CoA sintetasa y de 3-OH3-metilglutaril-CoA liasa, en los que no existe síntesis de 3-OH-butirato ni de acetoacetato. En las acidemias orgánicas, especialmente en la acidemia propiónica y en la metilmalónica, puede haber hiperamonemia por inhibición directa del ácido orgánico acumulado sobre la NAGS del ciclo de la urea.

4. **Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial** y citopatías mitocondriales. El defecto de síntesis de energía puede dar lugar a una hepatopatía, miopatía y encefalopatía simulando un cuadro clínico de síndrome de Reye. El déficit explícito del complejo II de cadena respiratoria mitocondrial (déficit del electron transfer flavoproteína (ETF) (Ramos J.M., Martínez-Pardo M. y cols. 1995)<sup>15</sup> condiciona directamente un déficit múltiple en la -oxidación mitocondrial de todos los ácidos grasos libres de diferente longitud de cadena (muy larga, larga, media y corta) ya que todas las acil-CoA deshidrogenasas de la -oxidación mitocondrial de ácidos grasos se acoplan al complejo II de cadena respiratoria mitocondrial (figura 2).

5. **El ácido acetilsalicílico (aspirina) se metaboliza como salicilil-CoA a través de la -oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena media y corta, y el ácido valproico lo hace como valproil-CoA por la misma vía.** Quizá por esta causa, ambos medicamentos han estado y están relacionados con casos clínicos de síndrome de Reye en los que es posible que exista además una alteración del metabolismo intermediario tan sutil que sólo se manifiesta

cuando hay una sobrecarga de un medicamento capaz de inundar el sistema deficiente, lo que da lugar a una incapacidad de su total funcionamiento expresándose como síndrome de Reye.

6. **El virus herpes y el virus *Influenzae* (A y B) en su replicación intracelular** pueden afectar directamente la síntesis de enzimas citoplasmáticas y su transporte intramitocondrial, siendo la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos libres, como ya demostró Horvath en 1988, la que se afecta. Se precisan más estudios para ver las posibles interacciones que pueden ocurrir.

### Conceptos básicos a tener en cuenta

En todos los pacientes con sospecha de síndrome de Reye se deben valorar al ingreso en centro hospitalario los siguientes estudios para descartar causa metabólica:

- a) Plasma o suero:
- Urgente (resultados en un tiempo máximo de 1-2 horas): glucemia, amonio, lactato, transaminasas, creatinasa (CK), úrico, urea, pH-gases
  - Extracción urgente al ingreso y determinación cuanto antes en laboratorio especializado: aminoácidos, carnitina total y libre, acilcarnitinas, ácidos grasos libres (FFA), 3-OH-butirato y acetatoacetato, insulinemia (+peptido C), cortisol y hormona de crecimiento.
- b) Orina, la primera que efectúe al ingreso: tira de cetónicos (para ver si son + o -). Recogida de dicha orina, congelarla y remitir cuanto antes a laboratorio especializado para estudio de aminoácidos, ácidos orgánicos y acilglicinas.

- c) Líquido cefalorraquídeo, (LCR): *no efectuar punción lumbar hasta no saber niveles de amonio en plasma*. Con amonio  $> 250 \mu\text{mol/l}$  existe alto riesgo de enclavamiento cerebeloso. Es preferible tratar a ciegas una posible encefalopatía de otro origen que provocar un enclavamiento.
- d) Electrocardiograma/Ecocardiograma: para descartar miocardiopatía, trastornos del ritmo, que acompañan a déficits del ciclo de la carnitina y de  $\beta$ -oxidación mitocondrial de FFA y alteraciones de cadena respiratoria mitocondrial.
- e) Rx. de tórax: descartar miocardiopatía y alteraciones cardíacas.
- f) Estudio de fondo de ojo: para descartar retinopatía pigmentaria que puede acompañar a los déficits de  $\beta$ -oxidación mitocondrial de FFA de cadena larga y a alteraciones de cadena respiratoria mitocondrial.

La tabla II explica los conceptos para evaluar resultados; la tabla III nos da un diagnóstico de sospecha al ingreso del paciente que deberá ser confirmado posteriormente.

### Recomendaciones para el tratamiento del síndrome de Reye de cualquier etiología

En Unidad de Cuidados Intensivos, vía central venosa y vía arterial. Intubación oro/naso-traqueal y ventilación asistida (Ogier de Baulny H., Saudubray J.M. 2001)<sup>16</sup>.

1. **Tratamiento del edema cerebral** (es habitualmente la causa de la muerte): *Evitar punciones lumbares*.
- a) Hiperventilación manteniendo  $\text{pCO}_2$  entre 26- 29 mmHg.

**TABLA II. Qué determinaciones indispensables hay que efectuar para el diagnóstico metabólico y por qué hay que hacerlas, en pacientes con diagnóstico de sospecha de síndrome de Reye**

**Hipoglucemia:** glucemia en sangre total venosa/arterial < 45 mg/dl (< 2,5 mM), glucemia en plasma < 43 mg/dl, la glucemia capilar es orientativa pero no concluyente.

**Hipocetosis:** si en plasma, la relación FFA (mM) / c. cetónicos (mM) (3-OH-butilato + acetoacetato) > 1,5 en hipoglucemia.

**Normocetosis:** relación FFA (mM) / c. cetónicos (mM) entre 0,5-1,3 en hipoglucemia.

**Hipercetosis:** relación FFA (mM) / c. cetónicos (mM) < 0,5 en hipoglucemia.

**Hiperlactacidemia:** lactato en sangre extraída sin hipoxia > 2,5 mM (> 22 mg/dl).

**Hiperamonemia:** amonio en sangre extraída sin hipoxia > 50  $\mu\text{mol/l}$  (> 90  $\mu\text{g/dl}$ ). Si es > 250-300  $\mu\text{mol/l}$ , alto riesgo de enclavamiento cerebeloso (no efectuar punción lumbar).

**3-OH-butilato(3-OH-b) y acetoacetato (acac):** su concentración plasmática depende de la edad y de las horas de ayuno. En hipoglucemia es normal que estén aumentados entre 0,5-3,5 mM el 3-OH-b y entre 0,2 y 1,5 mM el acac, siendo la relación 3-OH-b/acac de 2-3, y la relación FFA/3-OH-b+acac en normocetosis.

**FFA:** en hipoglucemia los FFA deben ser > 0,6 mM (**indica que se están movilizando desde los adipocitos**). Cuando los FFA en hipoglucemia son < 0,5 mM, hay que sospechar hiperinsulinemia ó defectos hormonales como causa de hipoglucemia.

**Carnitinemia:** **Total:** (carnitina libre + carnitina esterificada): normal entre 30-60  $\mu\text{mol/l}$ .

**Libre:** carnitina sin esterificar: normal entre 20-40  $\mu\text{mol/l}$ .

**Acilcarnitinas en plasma:** nos identifican exactamente los defectos en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial y las acidemias orgánicas, como causas metabólicas del síndrome de Reye.

**Aminoácidos:** nos ayudan al diagnóstico diferencial de los trastornos del ciclo de la urea, del síndrome HHH, de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial, de los trastornos de la gluconeogénesis y de las acidemias orgánicas.

**Acido úrico:** está aumentado junto con el lactato en hipoglucemias por defecto de la gluconeogénesis en las que el amonio plasmático suele ser normal. En ocasiones puede estar también aumentado en defectos graves de síntesis de energía.

**pH y gases:** nos indica si existe acidosis metabólica o no, que junto con los demás datos nos lleva al diagnóstico de sospecha de la causa metabólica del síndrome de Reye.

**Ácidos orgánicos en 1ª orina:** indispensables para el diagnóstico diferencial de las causas metabólicas del síndrome de Reye.

**Cetonuria:** es un método rápido y "barato" de sospechar la causa metabólica de un síndrome de Reye.

**EKG-EcoCG y Rx tórax:** la presencia de miocardiopatía nos hace pensar en una acidemia orgánica o en un defecto de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial; las alteraciones del ritmo cardiaco nos pueden hacer sospechar un defecto del ciclo de la carnitina.

**Fondo de ojo:** la retinopatía pigmentaria aparece en los defectos de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos de cadena larga y en las citopatías mitocondriales.

**Tomografía axial computarizada o resonancia magnética:** cerebral, siempre que esté en nuestras posibilidades, ya que nos informa del edema parcheado en hiperamonemias, en los defectos de mielinización en los déficits del complejo II y en los cuadros de necrosis de núcleos centrales en las citopatías mitocondriales.

TABLA III. Hallazgos bioquímicos de urgencia en las diferentes patologías metabólicas que producen síndrome de Reye

Deficiencia en	pH/gases	Lactato (mM)	Amonio > mM/l	CK	GOT/GPT	Úrino (mg/dl)	Cetonuria	Hipoglucemia	Otros
Ciclo urea	Normal	Normal o aumentado	Muy alto > 500	Normal	Aumentadas	Normal	+6(-)	No	Edema en TAC
$\beta$ -oxidación de ácidos grasos	Acidosis	Aumentado en todos	Ver tabla II	Ver tabla II	Ver tabla II	Habitualmente normal	Ver tabla II	Ver tabla II	Reinomegalia y miocardiopatía dilatada
Gluconeogénesis	Acidosis	Muy aumentado en hipoglucemia, > 4 mM	Habitualmente normal	Puede estar aumentada	Aumentadas	En déficit de PC 6-7. En el resto > 7 en hipoglucemia	+++	Si (< 45 mg/dl)	Atrofia cortical y Leigh en defectos de PC
Cetogénesis	Acidosis grave	Entre 2-4 mM	Entre 40-200	Discretamente aumentada	Discretamente aumentadas	Normal	(-)	Si	Miocardiopatía dilatada y pancreatitis
Acidurias orgánicas	Acidosis grave	Entre 3-5 mM	Entre 90-2500	Puede estar aumentada	Entre 50-500	Normal	(+++)	Si o no	Miocardiopatía dilatada y pancreatitis
Complejo I de cadena respiratoria	Normal o acidosis	Normal - 6	Entre 50-150	Aumentada	Pueden ser normales	Normal	(-) a (+)	Depende	Miocardiopatía dilatada e hiperosfílica
Complejo II	Ver tabla II	Ver tabla II	Ver tabla II	Ver tabla II	Ver tabla II	Ver tabla II	Ver tabla II	Ver tabla II	Miocardiopatía dilatada, quistes renales
Complejos III y IV	Normal o acidosis	Aumentado	Normal/ aumentado	Aumentada	Aumentadas	Normal o muy aumentado	+++	Si o no, depende	Miocardiopatía y encefalopatía

- b) Monitorización de presión intracraneal a través de craneotomía.
- c) Perfusión de manitol a dosis de 0,5 g/kg, en 15 min cada 6 horas si fuera necesario.
- d) Restricción de aporte de líquidos a 2/3 de necesidades basales, máximo.
- e) Coma barbitúrico: atención en los posibles errores del ciclo de la urea, ya que en ocasiones el fenobarbital puede empeorar los niveles de amonio.

**2. Tratamiento de la hiperamonemia** (Pintos y cols., 1997<sup>17</sup> y Feillet F. y Leonard J., 1998<sup>18</sup>).

- a) Restricción absoluta de ingesta de proteínas al menos las primeras 48 horas.
- b) Activar la NAGS para sintetizar NAG:
  - Aportar L-arginina a dosis de 400-500 mg/kg/día en perfusión i.v. u oral continua en solución al 10% con glucosado al 5%.
  - Existe la posibilidad de dar un análogo del NAG, el N-carbamilglutamato (NCG), que se emplea en los déficits de NAGS, y que también activa la carbamilfosfato sintetasa. El NCG se ha empleado en déficits de LCHAD para disminuir la hiperamonemia. La dosis sería de 100 mg/kg/día, la vía de administración sería oral y se repartiría en 4-5 dosis/24 horas. El NCG se consigue en laboratorios Orphan Europe con el nombre de Carbiglu.
- c) Derivar el exceso de amonio y de glutamina, transformándolos en fenilacetilglutamato, dando fenilbutirato a dosis

de 0,5 g/kg/día por vía nasogástrica a débito continuo. El aporte de benzoato sódico también deriva el amonio a hipurato; se emplea a dosis de 0,25-0,5 g/kg/día.

- d) Derivar el exceso de amonio circulante (y de otros cualesquiera metabolitos tóxicos que hubiere; acilcarnitinas, ácidos orgánicos, lactato) con medidas externas: exanguinotransfusión, hemodiálisis con ultrafiltración para quitar agua, hemofiltración. La diálisis peritoneal es poco efectiva en mi experiencia, pero puede ser efectiva si no tenemos a mano otra posibilidad.

**3. Aporte de energía** en forma de glucosa a dosis de 10-15 mg/kg/min, vía i.v. central, con insulina si las glucemias fueran superiores a 180 mg/dl. A partir de las 48 horas y en espera de los resultados completos, administrar por nutrición enteral continua o por vía parenteral una alimentación con aportes muy altos de energía con hidratos de carbono, restringida en grasas (en defectos de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial), sin triglicéridos de cadena media (MCT) si se sospecha un déficit de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos de cadena media y corta, pero con MCT si se sospecha alteración de transporte de carnitina y/o déficit de  $\beta$ -oxidación de cadena larga y muy larga. El aporte de proteínas (aminoácidos) se comenzará cuando se haya normalizado el amonio, y su restricción dependerá del diagnóstico de sospecha, (Martínez-Pardo M., 2001<sup>19</sup>).

**4. Terapia de cofactores.** Al ingreso desconocemos el diagnóstico etiológico, pero sí podemos tener una aproximación a él. El aporte de posibles cofactores enzimáticos puede mejorar el estado del paciente, no produciendo patología añadida; recomen-

damos dosis farmacológicas, independientemente del peso:

Riboflavina (vit. B2): 50-100 mg/8 horas

Biotina(vit. H): 10 mg cada 8 horas

Piridoxina (vit. B6): 100 mg cada 8 horas

Tiamina (vit. B1): 100 mg cada 8 horas

Hidroxicobalamina (OH-B12): si se sospecha metilmalónico acidemia: 2 mg i.m./día.

Vitamina K: si hay trastornos de coagulación.

Si estuviera en nuestra mano, administrar coenzima Q10 a dosis de 10 mg/kg/día v.o. para mejorar REDOX mitocondrial como aceptor de electrones.

**5. Tratamiento con L-carnitina i.v.** (repartida como máximo cada 4-6 horas), en caso de hemodiálisis y exanguinotransfusión debe ponerse al finalizar la sesión.

- a) Si se sospecha deficiencia de CPT I, traslocasa, LCHAD y/o de enzima trifuncional de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga (miocardiopatía - miopatía - retinopatía - hepatopatía), utilizar a dosis de 30 mg /kg/día, ya que puede ser peligrosa en mayor dosis.
- b) En defectos de transporte citoplasmático de carnitina, la dosis puede ser de 200 - 400 mg/kg/día.
- c) En los defectos de VLCAD, MCAD, SCAD, SCHAD, MAD, complejo II (ETF), acidemias orgánicas con o sin cetonuria y en otras enfermedades metabólicas con hiperamonemia, las dosis de L-carnitina oscilan entre 50-100 mg/kg/día vía i.v.

**6. Otras medidas.** Si hubiere trastornos de coagulación, poner plasma fresco, y si hubiere antecedentes de varicela, no dudar en tratar con aciclovir.

**7. Urgente: remitir el plasma y la orina extraídos al ingreso lo antes posible al laboratorio especializado correspondiente para estudio.** Reclamar resultados como urgentes. Cada autonomía tiene su laboratorio de referencia, pero desde aquí recomendamos los siguientes para el estudio completo:

- a) CEDEM: CX Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco. 28049 Madrid. Tfno. 913974589.
- b) Instituto de Bioquímica. C/ Mejías Lequerica S/N. Edificio Helios III, planta baixa. 08280 Barcelona. Tfno. 932275600, extensión Dra. Toni Ribes.

**8. En caso de fallecimiento.** Dentro de la primera hora después del fallecimiento tomar: biopsia hepática (cuña de 400 mg) congelada, biopsia de piel para cultivo de fibroblastos sin congelar y biopsia muscular (200 mg) congelada para estudios adicionales si se precisaran.

## Bibliografía

1. Lovejoy FJ, Smith AL, Bresnan MJ et al. Clinical staging in Reye's syndrome. American Journal of Diseases of Children 1974; 128: 36-41.
2. Nyhan WL, Sweetman L. Short chain organic acidemia and Reye's syndrome. Neurology 1975; 25: 296-300.
3. Butterworth RF. Effects of hyperammonemia on brain function. J Inher Metab Dis. 1998; 21 (Supp. 1): 6-20.

4. Horvath E, Davis LE. Inhibition of fatty acid beta oxidation by influenza B virus and salicylic acid in mice: implications for Reye's syndrome. *Neurology* 1988; 38: 239-241.
5. Olson JE, Evers JA, Holtzman D. Astrocyte volumen regulation and ATP and phosphocreatine concentrations after exposure to salicylate, ammonium, and fatty acids. *Metab Brain Dis* 1992; 7(4): 183-196.
6. Del Valle JA, García MJ, Merinero B, et al. A new patient with dicarboxylic aciduria suggestive of medium chain Acyl CoA dehydrogenase deficiency presenting as Reye's Syndrome. *J Inher Metab Dis* 1984; 7: 62-64.
7. Martínez i Rubio G. Estudios Metabólicos i de biología molecular en el diagnóstico diferencial de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial. Tesis doctoral en Ciencias Biológicas. Directora: Dra A. Ribes Rubió. Universidad Autónoma de Barcelona, 1998.
8. Martínez G, Ribes A, Briones P, et al. Medium-Chain acyl CoA dehydrogenase in Spain. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 693-694.
9. Stanley CA. Disorders of Fatty acid oxidation. En: *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 30ª ed. Fernandes J, Saudubray JM y van den Berghe G. (eds.). Ediciones Springer, 2000; cap. 11, 140-150.
10. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la  $\beta$ -oxidación y del sistema de carnitina. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias*. Sanjurjo P, Baldellou A. (eds.). Ediciones Ergón, 2001; cap 26, 275-294.
11. Roe ChR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 80ª ed. Scriver, Baudet, Valle, Sly, Childs, Kinzler Vogelstein (eds.). McGraw Hill Inc., 2001; cap. 101, 2297-2326.
12. Van den Berghe G. Disorders of fructose metabolism. En: *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 30ª ed. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. Ediciones Springer 2001; cap. 8, 110-116.
13. Steinmann B, Gitzelmann R, Van den Berghe G. Disorders of fructose metabolism. En: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 80ª ed. Scriver, Baudet, Valle, Sly, Childs, Kinzler Vogelstein. (eds.). McGraw Hill Inc., 2001; cap. 70, 1489-1520.
14. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-Chain organic acidurias. En: *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 30ª ed. Fernandes J, Saudubray JM y van den Berghe G (eds.). Ediciones Springer, 2001; cap. 16, 196-212.
15. Ramos JM, Martínez-Pardo M, García-Villanueva M, et al. Miopatía lipídica por aciduria glutárica tipo II sensible a riboflavina ". *An Esp Pediat*. 1995; 42: 207-210.
16. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 30ª ed. Fernandes J, Saudubray JM y van den Berghe G (eds.). Ediciones Springer, 2001; cap. 3, 53-61.
17. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *Anal Esp Pediat* 1997; Supp. 89: 1-8.
18. Feillet F, and Leonard J.V. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J. Inher Metab Dis* 21 1998; (Supp 1): 101-111.
19. Martínez-Pardo M. Tratamiento dietético en los errores innatos del metabolismo. En: *Alimentación Infantil*, 30ª ed. Hernández M. (ed.) Diaz de Santos editores, 2001; cap. 10: 103-129.