

Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos

Lilian Gómez López¹, Mónica Ruiz Pons², Félix SánchezValverde Visus³, Jaime Dalmau Serra⁴, Mercedes Martínez Pardo⁵

¹Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife.

³Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁴Hospital Infantil La Fe. Valencia. ⁵Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos de metabolismo de los aminoácidos (aa) son un conjunto de patologías que tienen en común la imposibilidad de metabolizar diferentes aa debido a la alteración en una vía metabólica específica por la disfunción en un enzima (por ejemplo: la fenilalanina hidroxilasa en la fenilcetonuria). El producto final de esa vía metabólica no se genera por lo que se convierte en un aa esencial, que ha de ser consumido para lograr formar las proteínas endógenas. Los aa anteriores en la vía se acumulan y muchos son tóxicos, fundamentalmente a nivel neurológico, hepático y renal.

También se incluyen dentro de este grupo los defectos del ciclo de la urea (CU). El CU es un conjunto de seis reacciones metabólicas encaminadas a eliminar el excedente de amonio que se forma en la degradación de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Mediante el CU se realiza además la biosíntesis y degradación de la arginina. El ciclo completo se localiza en el hígado pero algunos de los enzimas (carbamilfosfato sintetasa 1 y ornitina transcarbamilasa) se expresan también en las células de la mucosa del intestino delgado, lo que nos es útil a la hora del diagnóstico ya que permite la demostración del defecto enzimático en una biopsia intestinal. El paciente con un defecto del CU no puede eliminar correctamente el amonio que, a concentraciones elevadas, es un tóxico que puede comprometer gravemente el estado neurológico del paciente y la vida.

Todas estas enfermedades tienen una base genética y se heredan de forma autosómica recesiva salvo

que sea una mutación *de novo* (a excepción del déficit de OTC cuya herencia está ligada al cromosoma X), por lo que en una misma familia puede haber más de un miembro afecto.

CLASIFICACIÓN

Las alteraciones del metabolismo de los aa incluyen diversas patologías:

1. Alteraciones del ciclo de la urea
 - Déficit de N-acetilglutamato sintasa (NAGS)
 - Déficit de carbamilfosfato sintetasa I (CPS1)
 - Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC)
 - Déficit de arginasa (citrulinemia)
 - Déficit de argininsuccínico sintetasa (acidemia argininsuccínica)
 - Argininsuccinato liasa
2. Hiperfenilalalinemia
3. Tirosinemia
4. Alcaptonuria
5. Homocistinuria
6. Hiperглиcinemia no cetósica
7. Acidurias orgánicas
 - Leucinosis (MSUD o enfermedad de jarabe de Arce)
 - Aciduria propiónica
 - Aciduria metilmalónica
 - Aciduria isovalérica
 - Aciduria malónica
 - 3-metilcrotonil glicinuria
 - Aciduria 3-metilglutaconil tipo I
 - Aciduria 3-hidroxisobutírico
 - Aciduria glutárica tipo I

8. Otras patologías que precisan una restricción proteica: lisinuria con intolerancia a las proteínas, síndrome HH, síndrome HHH.

DEBUT

Los síntomas pueden aparecer a cualquier edad dependiendo de múltiples factores: intensidad del déficit enzimático, ingesta proteica, procesos infecciosos intercurrentes, sensibilidad individual al tóxico, ingesta de determinados fármacos. Algunos pacientes están asintomáticos y se localizan por el estudio de familiares de un enfermo ya conocido o por cribado neonatal.

Sin embargo, es frecuente, especialmente en el caso de las alteraciones del CU o de las acidemias orgánicas, que el debut de la enfermedad ocurra en el periodo neonatal, de forma aguda y grave. La dificultad principal para lograr el diagnóstico en el neonato es que los síntomas de presentación son inespecíficos y difíciles de diferenciar de otras patologías frecuentes a esta edad como la sepsis. La clínica puede ser: hipotonía, rechazo del alimento, llanto débil, succión débil, vómitos, polipnea, convulsiones, coma, alteraciones hemodinámicas, fallo hepático. El momento de la sospecha clínica, el diagnóstico y el inicio del tratamiento dependen en gran medida de la sensibilización del equipo a estas patologías y la orientación precoz del paciente. Un tratamiento tardío puede ocasionar grandes secuelas y una elevada mortalidad. Por esa razón es importante plantearse, en muchos diagnósticos diferenciales, si un niño puede tener una patología metabólica y, si es así, iniciar todas las medidas de tratamiento adecuadas. Si posteriormente no se confirma la sospecha retiramos el soporte.

Los síntomas, en los casos de debut tardío, pueden ser inespecíficos (retraso psicomotor, dificultades de aprendizaje, irritabilidad, restricción voluntaria de la ingesta proteica, trastornos psiquiátricos, osteoporosis), leves (anorexia, vómitos cíclicos, cefaleas) o graves (coma, epilepsia, deterioro neurológico progresivo, síndrome de Reye-like, encefalopatía crónica, trombosis venosas y arteriales, tubulopatía, hepatopatía). La crisis de encefalopatía pueden aparecer tras un estrés importante (embarazo, parto, el postparto inmediato, intervenciones quirúrgicas, traumatismos), infecciones, tratamiento con áci-

do valproico o valpromida (en las alteraciones del CU), menstruación o por ingestas proteicas elevadas. Es importante tener en cuenta todas estas posibilidades de debut e informar a otros especialistas, como psiquiatras, de que incluyan en sus controles bioquímicos determinaciones de amonio, aminoácidos y ácidos orgánicos.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Considerar siempre la posibilidad de una enfermedad metabólica ante un neonato que no evoluciona según lo esperado.
2. Incluir la determinación del amonio plasmático en el screening de sepsis.
3. La presencia de alcalosis respiratoria puede ser indicativo de trastorno del CU, y la de acidosis de acidurias orgánicas.
4. Tratar las enfermedades metabólicas de debut neonatal con un grado de emergencia similar al de una sepsis neonatal.
5. Realizar el transporte rápido a un centro de tercer nivel de todo recién nacido con sospecha de alteración del CU o de acidemia orgánica.

DIAGNÓSTICO

La forma y el momento en el que aparece la clínica nos pueden orientar hacia el diagnóstico. Dependiendo de la orientación diagnóstica se realizarán unos estudios u otros. Algunas de estas enfermedades ya se detectan en el cribado neonatal.

Ante la sospecha de una alteración del metabolismo de los aminoácidos en el periodo neonatal debemos realizar

- 1º. Analítica: bioquímica general, equilibrio ácido-base, ionograma, glucosa, ALT, AST, ácido láctico, amonio, cuerpos cetónicos (en orina), pruebas de coagulación, aminoácidos, ácidos orgánicos (en orina). Si realizamos una punción lumbar sería conveniente guardar parte de la muestra congelada. Si no se puede analizar los aa y AG en orina de inmediato debemos guardar la muestra congelada.
- 2º. Tras asegurarnos de que las muestras han sido correctamente recogidas se inicia el tratamiento

inmediatamente. Estas enfermedades son siempre una urgencia.

El estudio de los aa en plasma y de los ácidos orgánicos puede tardar desde horas hasta días (aunque no es en absoluto lo deseable en estos casos) dependiendo de las características del hospital pero es muy importante su recogida tanto para el diagnóstico del paciente como para poder realizar un consejo genético a sus padres si el niño fallece. Si el hospital carece del equipo o el personal necesario para el diagnóstico se debe de enviar las muestras al hospital de referencia. Si la sospecha de enfermedad metabólica es muy alta se remite el paciente junto con las muestras extraídas al hospital de referencia.

Ante la sospecha de una alteración del metabolismo de los aminoácidos en el periodo postnatal

Cuando el debut postnatal suele ser menos agudo pero también depende de la patología y del paciente. Los estudios iniciales son similares a los realizados en el periodo neonatal y se solicitan según la clínica. En algunas patologías el olor del niño puede orientarnos en el diagnóstico por ejemplo: olor a jarabe de arce en la leucinosis, a pies sudados o queso en la acidemia isovalérica o a col cocida en la tirosinemia tipo I.

Análítica: bioquímica general, equilibrio ácido-base, ionograma, glucosa, ALT, AST, ácido láctico, amonio, cuerpos cetónicos (en orina), pruebas de coagulación, aminoácidos, ácidos orgánicos (en orina), homocisteína en sangre y orina. Si realizamos una punción lumbar sería conveniente guardar parte de la muestra congelada. Si no podemos analizar los AG en orina de inmediato debemos guardar la muestra congelada. Al igual que en el periodo neonatal, tras asegurarnos de que las muestras han sido correctamente recogidas, iniciaremos el tratamiento.

HIPERAMONIEMIA

Se define como hiperamoniemia cuando los niveles de amonio $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ ($90 \mu\text{g/dl}$). En el periodo neonatal se admite como normal valores $< 110 \mu\text{mol/L}$ ($190 \mu\text{g/dl}$).

La extracción de sangre para la determinación de amonio y el procesamiento de la muestra deben ser cuidadosos:

- Reposo del grupo muscular donde se realiza la punción.
- Sin hipoxia (no comprimir ni sujetar).
- Guardar en tubo con EDTA en hielo.
- El plasma debe ser separado antes de 15 minutos.
- Procesar la muestra antes de 1 hora.
- La extracción incorrecta de sangre y el retraso en el procesamiento de la muestra son las causas más comunes de falsas elevaciones del amonio.

El diagnóstico definitivo de todas estas patologías se logra mediante el estudio enzimático o genético.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Extraer muestras adecuadas (también en caso de fallecimiento).
2. Determinación de amonio correcta.

TRATAMIENTO

Debut neonatal agudo

En todo paciente que se sospecha una alteración del metabolismo de los aa se ha de realizar:

1. Medidas generales de soporte respiratorio y/o hemodinámico según el estado clínico. Realizar medidas antiedema si es preciso.
2. Corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato endovenoso.
3. Suprimir el aporte proteico completamente (pero no más de 24-48 horas).
4. Favorecer el anabolismo mediante aporte calórico suficiente:

Soluciones glucosadas ($10-15 \text{ mg/kg/min}$ = suero glucosado 10% $6-9 \text{ ml/kg/hora}$), lipídicas ($1-2 \text{ g/kg}$) e iones a través de una vía central. Estas últimas están prohibidas en los trastornos de la β -oxidación mitocondrial. Si aparece hiperglucemia se puede administrar insulina rápida ev ($0,05-0,2 \text{ U/kg/hora}$ si glucemia $>140 \text{ mg/dl}$ persistentemente).

La vía enteral (oral, sonda nasogástrica o transpilórica) es la de elección salvo que no sea posible utilizarla.

5. Mantener una buena hidratación vigilando los signos de edema cerebral.
6. Ante el desconocimiento inicial de la patología realizaremos un ensayo terapéutico con cofacto-

TABLA I.

Cofactor	Nombre comercial	Dosis	Vía de administración
Biotina (Vitamina H)	Medebiotin Forte® Ampollas 5 mg/ml Comp 5 mg	30-80 mg/día	enteral
Hidroxibalamina	Megamilbedoce® Ampollas 10 mg/2 ml	1 mg/día	im
Piridoxina (Vit B6)	Benadón® Ampollas 300 mg/2 ml	300-600 mg/día	ev/enteral
Riboflavina (vit B2)	Comp 300 mg	100-300 mg/día	enteral
Tiamina (vit B1)	Fórmula magistral Benerva® Ampollas 100 mg/ml Comp 300 mg	300 mg/día	ev/enteral
L-Arginina	Diferentes presentaciones	300-700 mg/kg/día	ev/enteral

res y aminoácidos a los que son sensibles algunas patologías (Tabla I).

7. Corrección de la hiperamonemia. El objetivo es lograr un amonio $< 50 \mu\text{mol/L}$.

Amonio 50-150 $\mu\text{mol/L}$:

- L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil glutamato (Carbaglú®): 100 mg/kg/día.
- Cofactores de la tabla I.

Amonio 150-350 $\mu\text{mol/L}$:

- Ingreso en UVI.
- L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil glutamato (Carbaglú®): 100 mg/kg/día.
- Fenilbutirato 500 mg/kg/día.
- Benzoato sódico 500 mg/kg/día (prohibido en sospecha de alteración de la β -oxidación mitocondrial).
- Cofactores de la tabla I.

Amonio $> 350 \mu\text{mol/L}$:

- Mismo tratamiento que el anterior.
- Aplicar medidas de depuración extrarenal (no utilizar diálisis peritoneal):
 - $< 10 \text{ kg}$:
 - . Hemofiltración venovenosa/arterial continua.
 - . ECMO con hemofiltración.

- . Hemodiálisis.
- . Exanguinotrasfusión (como medida transitoria).
- $> 10 \text{ kg}$: hemodiálisis con ultrafiltración.

Hay otras patologías, como la leucinosis (Tabla II) o la acidemia propiónica, que en una descompensación grave también se pueden beneficiar de una depuración extrarenal.

En el 2º o 3º día, según la evolución clínica y analítica, se añadirán proteínas de forma escalonada, con fórmulas especiales con o sin proteínas de alto valor biológico. Cada día se incrementará este aporte, si es posible, hasta lograr los requerimientos adecuados para la edad. Así mismo se debe mantener una ingesta calórica correcta (25% más de las necesidades basales) pasando progresivamente de la vía ev a la enteral. Según la patología se realizarán otros tratamientos farmacológicos.

TRATAMIENTO DE LAS DESCOMPENSACIONES

El tratamiento dependerá de la enfermedad de base y de la gravedad de la descompensación. Hay patologías que no dan síntomas en una descompensación, como la homocistinuria o la fenilcetonúria clásica, sin embargo hay otras en las que implica un riesgo vital.

TABLA II.
1. Al diagnóstico:

- Leucina > 2.500 $\mu\text{mol/L}$ (> 33 mg/dl).
- Síntomas neurológicos graves.
- No tolerancia oral.
- Cetoacidosis.
- Más de 10-15 días de vida.

2. Si tras 24 horas con dieta exenta de aminoácidos ramificados:

- Leucina > 1.000 mmol/L (> 13 mg/dl).
- Descenso de leucina < 500 mmol/L (< 6,5 mg/dl).
- No mejoría clínica.

El objetivo es intentar prevenir toda situación de riesgo de descompensación (infecciones intercurrentes, fiebre, vacunaciones, ayuno prolongado, cirugía) y tratar enérgicamente al niño en su domicilio cuando aparezcan los primeros síntomas:

1. Antitérmicos (incluir medidas físicas si es preciso).
2. Tratamiento antibiótico del proceso de base si lo requiere.
3. Si vómitos, administrar antieméticos.
4. Valorar cetonuria en la leucinosis (puede indicar descompensación).
5. Eliminar o reducir a la mitad las proteínas de alto valor biológico que pudiera estar consumiendo (carne, pescado, huevos, leche, yogur) durante 24 horas. Si buena evolución reintroducir progresivamente en tres días: 1/3-2/3-3/3.
6. Mantener la ingesta de la fórmula especial prescrita.
7. Vigilar el estado de conciencia con frecuencia.
8. Aumentar carnitina al doble (si lo precisa por su enfermedad) hasta la finalización del cuadro.
9. Mantener o eliminar la ingesta de aminoácidos (dependiendo de la enfermedad).
10. Tratamiento con metronidazol (20 mg/kg/día) como descontaminante intestinal en la acidemia propiónica.
11. Administrar calorías suficientes (azúcares y grasas) para evitar el catabolismo. Por ejemplo: 100 kcal/kg mediante mediante módulos nutricionales:

- PFD1® (100 g de producto = 520 kcal).
- Energivit® (100 g de producto = 492 kcal).
- Duocal® (100 g de producto = 490 kcal).

Diluir en agua (cantidad a voluntad en niños de más de un año) y fraccionar en 5-6 tomas.

11. Mantener fenilbutirato sódico (Ammonaps®) y/o benzoato sódico (si lo toma).

Si pese a todas estas medidas, el paciente no tolera la alimentación por vía oral o presenta una alteración del estado de conciencia, debe acudir a su hospital de referencia donde se realizarán medidas similares a las practicadas en el debut neonatal, dependiendo de la severidad de la descompensación. El paciente tiene, en estos casos, una completa prioridad para la valoración médica y la demora de esta puede influir en su evolución posterior.

Tratamiento en fase de estabilidad clínica

Una vez establecido el diagnóstico, se modificará la pauta general de tratamiento nutricional y farmacológico y se individualizará en función del paciente, la edad, la velocidad de crecimiento, la tolerancia, la respuesta a los cofactores, el estado nutricional y la actividad residual del enzima.

El tratamiento tiene como objetivo: lograr un buen control metabólico evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones, reducir los metabolitos tóxicos, suplementar los aminoácidos, vitaminas y oligoelementos deficitarios y lograr un buen estado nutricional además de un desarrollo ponderoestatural y neurocognitivo óptimos.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

1. Limitar la ingesta de aa o de los aminoácidos cuya vía metabólica está afectada, hasta unos requerimientos mínimos que permitan lograr un crecimiento y desarrollo del niño adecuados. Una ingesta proteica deficitaria, sobre todo cuando se trata de aminoácidos esenciales, puede impedir la formación de proteínas endógenas (como colágeno si hay un déficit de isoleucina en la acidemia propiónica) y favorecer el catabolismo muscular. Eso último libera también los aa que el paciente no puede metabolizar. Los requerimientos individuales de aminoácidos son difíciles de determinar, pues se pueden con-

seguir un crecimiento y un desarrollo óptimos bajo una amplia gama de ingestas. Las recomendaciones proteicas usadas más ampliamente son las de la FAO/OMS.

2. Aumentar la ingesta calórica para conseguir un ahorro proteico máximo y evitar que las proteínas se empleen como fuente energética. Por ello, también resulta importante evitar los ayunos prolongados. Las necesidades energéticas se cubrirán con alimentos naturales de bajo o nulo contenido proteico (margarina, aceite, mermelada...), con alimentos especiales de bajo contenido proteico (pastas italianas, arroz, galletas, cereales, pan, sucedáneo de leche, sucedáneo de huevo) que también ayudan a la diversificación de la dieta y con los módulos nutricionales (polímeros de glucosa y/o grasa).
3. Aumentar la proporción de las proteínas de alto valor biológico para mejorar el crecimiento (hasta un 70% del total proteico si es posible). En una dieta baja en proteínas, la fuente teórica de éstas debe ser principalmente de alto valor biológico, pero muchas veces esto no es posible, pues se puede proporcionar una mayor cantidad de alimentos, y de mayor contenido calórico por gramo de proteína, si se utilizan alimentos con proteínas de bajo valor biológico. Por ello, es importante asegurarse de que la dieta sea lo más variada posible (patatas, cereales, pasta, arroz...), para que exista un aporte adecuado de todos los aminoácidos esenciales, y la síntesis proteica no se vea limitada.
4. Vigilar los posibles efectos secundarios ligados a una ingesta proteica permanentemente limitada, sobre todo el déficit de determinadas vitaminas (B₁₂, niacina y ácido fólico), de oligoelementos (calcio, zinc, hierro y selenio) y de PUFAS. Puede ser necesario suplementarlos.
5. Complementar, cuando sea necesario, el aporte proteico con preparados especiales para cada enfermedad, que contienen todos los aminoácidos esenciales excepto aquél o aquéllos cuya la vía metabólica está afectada. Son de utilidad sobre todo durante el periodo de lactancia precoz, cuando los requerimientos de proteínas por kg de peso son máximos, y una dieta restringida en proteí-

nas naturales puede no llegar a cubrir las necesidades de nitrógeno.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Se debe intentar prevenir toda situación de riesgo de descompensación.
2. La familia debe conocer los signos de descompensación e iniciar el tratamiento de la misma.
3. Una sospecha de descompensación severa es una emergencia.
4. El tratamiento nutricional, a largo plazo, se basa en la restricción proteica y el mantenimiento de las calorías adecuadas.
5. La optimización de los resultados se logra con un diagnóstico precoz, un control continuo y de por vida y el tratamiento multidisciplinar de un equipo formado por pediatras y médicos de adultos especialistas en enfermedades metabólicas, neurólogos, bioquímicos, dietistas y psicólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Acidemia orgánica. En: Sanjurjo Crespo P, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Gráficas Enar; 2007.
2. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F, Jarabe de arce. En: Sanjurjo Crespo P, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Gráficas Enar; 2007.
3. Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Trastornos del ciclo de la urea. En: Sanjurjo Crespo P, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Gráficas Enar; 2007.
4. Grupo de Consenso. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. Madrid: Ergon; 2008.
5. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Drug Farma; 2007.
6. Sanjurjo Crespo P. Urgencias metabólicas en el periodo neonatal y del lactante. Madrid: Ergon; 2004.