



## MBE-EIM

Nº 5 Mayo-Junio 2007

© Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo  
[www.eimaep.org/mbe-eim/](http://www.eimaep.org/mbe-eim/)

## MBE-EIM

Nº 5 Mayo - Junio 2007

Índice:

- **Supervivencia de los enfermos de trastornos del ciclo de la urea después del tratamiento con fenilacetato y benzoato (Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders)**
- **Metabolismo proteico en pacientes adultos con fenilcetonuria (Protein metabolism in adult patients with phenylketonuria)**
- **Evolución y clínica de 73 pacientes pediátricos con enfermedad mitocondrial (Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial disease)**
- **La suplementación en vitamina B12 y B6 es necesaria en adultos con PKU (Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU))**

Ref: 21/07

## **Supervivencia de los enfermos de trastornos del ciclo de la urea después del tratamiento con fenilacetato y benzoato (Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders)**

Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A.

NEJM 2007; 356:2282-2292.

**Objetivo:** Valorar la utilidad del empleo del fenilbutirato - benzoato sodico endovenosos en las descompensaciones metabólicas de pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Dosis aportadas al inicio de la descompensación si el paciente tiene un peso inferior a 20 kilos fenilbutirato 250 mg/kg en 90-120 minutos y benzoato sódico a igual dosis. Si el peso supera los 20 kg, la dosis será de 5,5 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal tanto para el fenilbutirato como para el benzoato sodico,. Posteriormente se continuaba con una dosis igual en perfusión continua hasta la normalización del amonio, o hasta poder aportar la dosis por vía oral

**Diseño:** estudio observacional de 25 años de evolución en un diseño abierto incontrolado no randomizado comparando con el periodo histórico en el que no se empleaba esta medicación.

**Ámbito:** 118 hospitales de USA y Canadá.

**Resultados:**

- 299 pacientes (93 neonatos) con trastorno del ciclo de la urea que presentaron 1181 episodios de hiperamonemia aguda (media del número de episodios paciente  $3.3 \pm 6.3$  )
- La diálisis fue programada en el 60% de los episodios de los neonatos y en 7% de los mayores
- La supervivencia global fue del 84%. Los pacientes menores de 30 días mostraron una supervivencia del 73% y los mayores del 98% y los pacientes con más de 12 años el 99%.
- De los pacientes que ingresaron comatosos, fallecieron el 19%, y el 81% al alta no mostraba coma. De los que ingresaron sin coma fallecieron el 2%, y al alta presentaban coma el <1%
- La supervivencia se dio sobre todo en aquellos episodios en el que el pico de amonio fue 500 micromoles/litro (902 microgramos/dL), pero solo 38% de los neonatos con amonio superior a 1000 micromoles/litro (1804 microgramos/dl) sobrevivió.
- Trece de los 49 pacientes que fallecieron recibieron una sobredosis de esta medicación.
- De los 23 neonatos que sobrevivieron, 10 mostraron un desarrollo normal, 7 retardo mental medio y 6 retraso mental severo.

**Comentario:**

Los autores demuestran la eficiencia del tratamiento con fenilbutirato y benzoato sodico en las crisis hiperamonemicas de los pacientes afectos de un trastorno del ciclo de la urea. Así mismo recomiendan en base a su experiencia asociar a esta terapia la diálisis en neonatos con cifras de amonio superiores a 300 micromoles/litro (541 microgramos/dL).

Ref 22/07

### **Metabolismo proteico en pacientes adultos con fenilcetonuria (Protein metabolism in adult patients with phenylketonuria)**

Van Rijn M, Hoeksma M, saber P, Szczerbak B, Gross M, Reijngoud DJ, van Spronsen F.

Nutrition 2007; 23: 445-453.

Objetivo: comprobar si el metabolismo proteico en pacientes PKU adultos bien controlados es comparable a la población sana con aportes proteicos según las recomendaciones RDA

Diseño: Estudio caso control de cinética del metabolismo proteico estudiada mediante valina marcada isotópicamente.

Ámbito: Universidad de Groningen, Holanda.

Sujetos: 6 pacientes afectados de enfermedad de PKU bien controlados, y 6 controles sanos de edad, peso y talla comparables. Aportes proteicos 0,8 g/kg/día

Resultados:

- Edad media de los pacientes PKU 27 +/- 7 años. Peso 70 +/- 9 kg, aporte proteico total 1,1 +/- 0,1 gr/kg/día, energía 40 +/- 14 kcal/kg/día, tolerancia de fenilalanina 11 +/- 4 mg/kg/día
- No se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos, en la lisis, síntesis y oxidación de las proteínas
- El balance nitrogenado fue semejante en ambos grupos (Grupo PKU -17 +/- 7 micromol/kg/h preprandial y 23 +/- 8 micromol/kg hora en prandial; Controles -21 +/- 4 micromol/kg/h preprandial y 16 +/- 9 micromol/kg/h en prandial)
- Los pacientes con NPC mostraron una AQ media de  $856 \pm 720.8$  nmol/ml/h (mediana 925, rango intercuartil 319-1215).

#### **Comentario:**

Los autores concluyen que las necesidades proteicas en el PKU adulto bien controlado pueden corresponder a las recomendadas por la RDA, debemos tener presente que valoran el equivalente proteico del suplemento de aminoácidos de los pacientes PKU.

Ref 23/07

## **Evolución y clínica de 73 pacientes pediátricos con enfermedad mitocondrial** (Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial disease)

Debray FG, Lambert M, Chevalier I, Robitaille Y, Decarie JC, Shoubbridge EA, Robinson BH, Mitchell GA.

Pediatrics 2007; 119: 722-733.

Objetivo: Estudio de la presentación, clínica e evolución en una cohorte de 73 pacientes pediátricos diagnosticados de enfermedad mitocondrial entre 1985 - 2005

Diseño: Estudio de cohorte de 73 niños afectados de enfermedad mitocondrial

Ámbito: Centro Hospital Universitario Sainte-Justine, Montreal - Canada

Resultados:

- La prevalencia de la enfermedad es 1/7634 recién nacidos
- Inicio de los síntomas desde recién nacido a los 16 años. Consanguinidad se dio en el 21% de los casos y el 28% tenía antecedentes familiares
- En el 62% de los casos se realizó biopsia muscular, 30% hepática y 70% estudio en fibroblastos
- El 58% eran varones y 42% mujeres
- Presentación clínica: edad media 7 meses (rango 0-16 años); retraso madurativo 38%, acidosis metabólica 14%, fallo en el crecimiento 10%, regresión 9%, combinación de síntomas neurológicos focales el 22%
- Un 20% fueron bajos pesos para la edad gestacional
- En el grupo de debut neonatal fue acidosis fulminante con distres neurológico, en épocas posteriores el retraso madurativo fue el fenotipo más frecuente (50%)
- el 44% de los niños mostró microcefalia.
- El 72% de los niños presentaron hiperlactacidemia definida como niveles plasmáticos de ácido láctico superior a 2,2 mmol/l, pero mostró alta variabilidad, de modo que casi el 61% de los pacientes mostraron en algún momento valores normales en alguna determinación
- Ácidos orgánicos anormales se detectaron en el 70% de los casos (incremento de ácido láctico, cuerpos cetónicos e intermedios del ciclo de Krebs)
- En el LCR los niveles elevados de ácido láctico fue en 88% de los casos, en dos casos con piruvato deshidrogenada presentó niveles normales.
- Los aminoácidos plasmáticos mostraron en un 73% incrementos de alanina y/o prolina
- MRI se observó en el 46% de los casos hiperintensidad de los ganglios basales, atrofia cerebral en 47% y lesiones en el tallo cerebral en el 34%.
- En los estudios de anatomía patológica la proliferación mitocondrial se objetivó en el 80% de los casos, el 16% mostraron fibras rojas rasgadas.
- Bioquímica y estudios moleculares. La deficiencia del complejo IV (27%), PDH y complejo I (25% cada uno).
- Excepto en los pacientes que mostraron un fenotipo de clínica neurológica intermitente, no se evidenció correlación tipo de presentación clínica y defecto bioquímico.
- La mortalidad global fue en el 46% de los pacientes (100% los de debut neonatal, 85% en los de expresión visceral y 69% en los diagnosticados de síndrome de Leigh)
- La edad al debut fue la variable que más predice la mortalidad (10 veces más si el debut es antes de los 6 primeros meses).
- En los supervivientes, las áreas más afectadas en los test sicométricos fueron el conocimiento y el cuidado de uno mismo, y también la edad al debut es el factor más relevante

**Comentario:**

Este es un importante trabajo por el tamaño de la cohorte, y el tiempo de estudio, demostrando el valor de muchas de las determinaciones que habitualmente se indica en este grupo de pacientes, por ejemplo los autores destacan que la relación láctico/piruvato era inferior en los pacientes con PDH, pero con valores que pueden solaparse con los otros diagnósticos.

Ref 24/07

**La suplementación en vitamina B12 y B6 es necesaria en adultos con PKU**  
(Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU))

Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB.

J Inher Metab Dis 2006; 29: 47-53.

Objetivo: Valorar el estatus de las vitaminas B en adultos afectados de PKU, y considerar las necesidades en estos pacientes.

Diseño: Estudio transversal

Ámbito: Hospital Universitario de Aarhus, Dinamarca

Sujetos: 31 pacientes PKU adultos con edad media de 28 años (rango 18-43 años), 7 de ellos no recibían suplemento.

Resultados:

- El 29% de los pacientes mostraron unos niveles de cobalaminas inferiores a 200 pmol/L (VN 200-600 pmol/L), y mostraron incremento del ácido metilmalónico en plasma
- La forma activa de la cobalamina (holotranscobalamina) estaba disminuida en casi la mitad de los pacientes
- Los niveles de homocisteína no se correlacionaban con los niveles de cobalaminas en suero
- 9 pacientes presentaban niveles de homocisteína superiores a 12 micromol/L, de los cuales 8 mostraban valores de cobalamias y/o holotranscobalamina inferiores a rango normal.
- Ninguno mostró niveles de folato en eritrocitos inferiores a lo normal
- Basándose en la encuesta dietética, un 39% de los pacientes recibieron menos vitamina B12 que la recomendada, lo que se asoció al niveles bajos de cobalamina y transcobalamina

**Comentario:**

Este trabajo pone de manifiesto el riesgo potencial que tienen los pacientes con PKU adultos de padecer un déficit de vitamina B12, que quedaría reflejado en una menor ingesta de la misma y podría dar lugar a la necesidad de suplementación.