

35.

Acidemia glutárica tipo I (déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa)

M. Morales Conejo, P. Quijada Fraile, J. Ortiz Imedio, E. Martín Hernández, D. Barrio Carreras, M.T. García Silva

1. PROTOCOLO DE URGENCIA

1.1. Introducción: información sobre la enfermedad

La aciduria glutárica tipo I es una enfermedad rara, con una incidencia menor a 1:75.000 recién nacidos. Se hereda de forma autosómica recesiva, por lo tanto, para padecerla se deben tener mutaciones en los dos alelos del gen *GCDH*, heredado uno de cada progenitor. La alteración genética produce un déficit del enzima glutaril-CoA deshidrogenasa que afecta al metabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano (Fig. 1). Las personas afectas no pueden metabolizar correctamente las proteínas.

Manifestaciones clínicas

Sus manifestaciones clínicas son muy variables. En la mayoría de los casos nos encontraremos con pacientes que han sido diagnosticados en la infancia, bien tras crisis encefalopáticas o por formas insidiosas. En estos casos predominarán los síntomas neurológicos en forma de retraso psicomotor, hipotonía o movimientos anormales como distonías.

Menos habitual es el debut en el adulto, en forma de deterioro neurológico progresivo que asocia migrañas, temblor,

convulsiones, ataxia o trastornos psiquiátricos. Pueden asociar macrocefalia e imágenes de leucodistrofia en la resonancia magnética, incluso en pacientes asintomáticos.

El daño neurológico parece que está relacionado con el efecto tóxico que provoca el ácido glutárico acumulado a nivel del tejido neuronal.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en minimizar la acumulación de metabolitos tóxicos mediante (Tabla 1):

- Dieta restringida en proteínas, especialmente aquellas ricas en lisina, es decir, aquellas que están primordialmente en la carne y pescado o, lo que es lo mismo, dieta restringida en proteínas de alto valor biológico.
- Suplemento de aminoácidos mediante el uso de fórmulas exentas en lisina y bajas en triptófano.
- Adecuar el aporte calórico mediante la toma de alimentos ricos en hidratos de carbono y lípidos, evitando ayunos prolongados.
- Fomentar la excreción de metabolitos tóxicos mediante el empleo de carnitina y mejorar la actividad enzimática suministrando riboflavina.

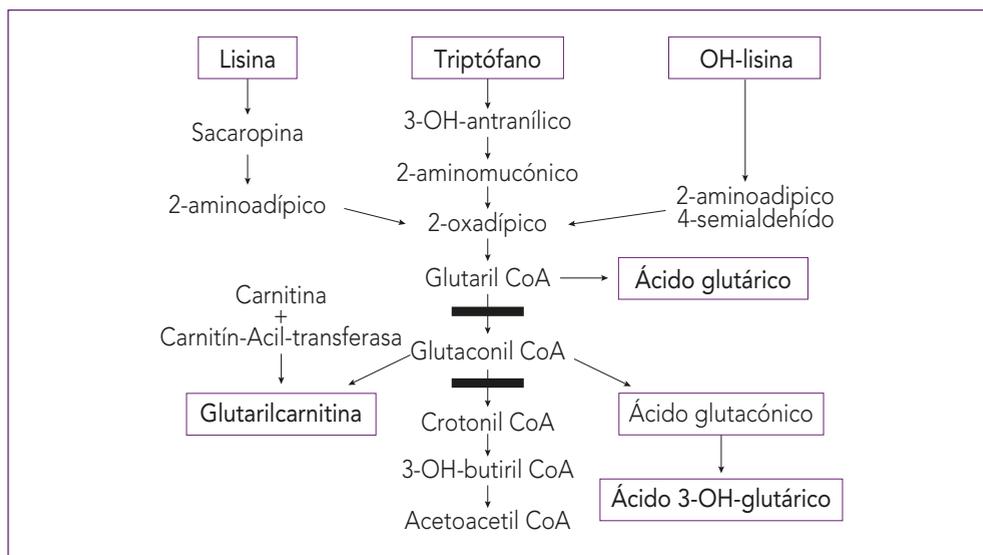


FIGURA 1. Vía catabólica del ácido glutámico. La acidemia glutárica tipo I está provocada por el fallo de la vía catabólica de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano debido al déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH). Este enzima es una de las nueve flavoproteínas deshidrogenasas primarias de la matriz mitocondrial, cuyos electrones son transferidos a ubiquinona y que cataliza la dehidrogenación, tanto del glutaril-CoA como del glutaconil-CoA a crotonil-CoA. En caso de deficiencia de GCDH, se acumula ácido glutámico y se elimina por la orina. Parte del glutaril-CoA, se esterifica con la carnitina para su excreción en forma de glutarilcarnitina.

TABLA 1. Recomendaciones del tratamiento

| | |
|------------|--|
| Dieta | <ul style="list-style-type: none"> • Restringir el consumo de proteínas naturales (rango 20-30 g/día) en función de la situación clínica • Aumentar el aporte proteico mediante el uso de suplementos de aminoácidos exentos en lisina y restringidos en triptófano • Evitar el catabolismo adecuando la ingesta calórica • Evitar ayunos superiores a 8 horas |
| Medicación | <ul style="list-style-type: none"> • Carnitina 3 g al día distribuidos en 2-3 tomas • Riboflavina 50 mg cada 6 horas vía oral |

– Evitar descompensaciones metabólicas en situaciones de estrés y catabolismo.

En adultos está en debate la utilidad de la dieta. Hay algunos grupos que defienden su liberación una vez llegada la adolescencia, pero la mayor parte de los

médicos expertos en el tratamiento de estas patologías la siguen recomendando a pesar de no existir estudios sobre su beneficio, atendiendo al deterioro neurológico progresivo descrito en algunos casos.

También en el adulto se sigue prestando una atención especial al tratamiento

precoz de las situaciones de riesgo, mediante la instauración de regímenes de urgencia. Si bien, como comentábamos previamente, las crisis encefalopáticas no se han descrito en la población adulta, no por esto se puede llegar a la conclusión de que los procesos intercurrentes sean totalmente inofensivos en este grupo de edad.

Especialmente importante nos parece mantener las medidas en aquellos pacientes con formas graves diagnosticadas en la infancia.

Se debe evitar las trasgresiones dietéticas o las dietas hipocalóricas agresivas, e iniciar tratamientos de urgencia en caso de infecciones que cursen con intolerancia oral o al menos durante la enfermedad grave. Se recomienda prevenir mediante la perfusión de suero glucosado los ayunos prolongados tan estandarizados en la población adulta previos a la cirugía o en los partos.

1.2. Signos o síntomas que deben hacer pensar en una descompensación

Hay diversas situaciones que conlleven un aumento del catabolismo que pueden favorecer las descompensaciones como: ayuno, ingesta insuficiente, ejercicio físico intenso, fiebre, infecciones o procedimientos quirúrgicos mayores.

Los síntomas o signos clínicos que pueden indicar que nos encontramos ante una descompensación metabólica son malestar general, fiebre, pérdida de apetito, vómitos, somnolencia, aparición o empeoramiento de movimientos anormales o trastornos del comportamiento.

1.3. Medidas domiciliarias

Debe iniciar el tratamiento de urgencia ante las primeras señales de males-

tar o pérdida de apetito. Puede iniciarlo de forma libre antes de consultar con su médico.

Dieta

- Lo más importante en este momento es reducir, incluso suprimir, la toma de proteínas naturales durante las primeras 24-48 horas y aumentar el aporte calórico en un 10%, evitando así el catabolismo. Debe asegurarse un aporte energético de unas 2.000-2.500 calorías según su peso.
- Es importante mantener la ingesta de alimentos o suplementos cada 2-4 horas durante el día y la noche. En pacientes que lleven sonda nasogástrica o gastrostomía deben usar la nutrición enteral a débito continuo.
- Los tipos alimentos que puede utilizar son variados y puede combinarlos como mejor tolere, asegurando siempre ese aporte de calorías.
 - Alimentos hipoproteicos o aproteicos y ricos en hidratos de carbono (frutas, mermelada...).
 - Bebidas azucaradas comerciales, teniendo en cuenta que su contenido de azúcar es aproximadamente del 10% (10 g/100 ml) y, por tanto, deben tomar un alto volumen (unos 500 ml cada 2 horas) o acompañarlo con otros alimentos o bebidas. Compruebe la etiqueta y esté atento a que estos productos no sean libres de azúcar o usen edulcorantes (Tabla 2).
 - Suplementos dietéticos especiales:
 - Fórmula con hidratos de carbono y lípidos exenta en proteínas, por ejemplo Prozero®, PFD®, Energivit®, KcaLIP® (Tabla 3).
 - En caso de no disponer de estas fórmulas especiales se puede usar

TABLA 2. Contenido de azúcar en las bebidas comerciales

| Bebida | Coca-Cola® | Fanta® | Zumo de piña | Zumo de naranja | Aquarius® | Sprite® | Powerade® |
|-----------------|------------|--------|--------------|-----------------|-----------|---------|-----------|
| Azúcar g/100 ml | 10,6 | 12,7 | 9,7 | 8,4 | 6,3 | 9 | 8,2 |

TABLA 3. Fórmulas sin proteínas (hidratos de carbono-lípidos)

| | Energía (kcal/100 g) | Hidratos de carbono (g/100 g) | Lípidos (g/100 g) | Forma de preparación | 100 ml de fórmula |
|-------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------|--|--|
| Prozero® (Vitaflo) | | | | | 66 kcal; 8,1 g de hidratos de carbono y 3,8 g de lípidos |
| PFD-2® (Mead Johnson) | 400 | 88 g (glucosa) | 4,8 g | 1 cacito = 14,9 g Concentración 21,3%: 60 ml agua/cacito | 85 kcal; 18,7 g de hidratos de carbono y 1,02 g de lípidos |
| Energivit® (Nutricia) | 492 | 66,7 g (jarabe de glucosa) | 25 g | 1 cacito = 5 g Concentración 15%: 30 ml agua/cacito | 74 kcal; 10 g de hidratos de carbono y 3,75 g de lípidos |
| KcaLIP® (Orphan Europe) | 529 | 71,5 g (maltodextrina) | 27 g | 1 cacito = 10 g Concentración 11,1%: 90 ml agua/cacito | 52,9 kcal, 7,1 g de hidratos de carbono y 2,7 g de lípidos |

TABLA 4. Dosis de maltodextrina y normas de administración recomendadas

| Edad (años) | Concentración de maltodextrina % (g/100 ml) | Cantidad | Volumen diario total recomendado* |
|-------------|---|----------------------------|-----------------------------------|
| > 10 | 25 | 1,5 ml/kg/h (máx 100 ml/h) | 2.000-2.400 ml** |

*La cantidad sugerida para cada toma normalmente será el volumen diario total recomendado dividido entre 12 y administrado cada 2 horas. **Volumen diario (24 horas) recomendado según edades. Edad 10 años: 1.800 ml; Edad 11-13 años: 2.000 ml; Edad 14-15 años: 2.200 ml; Edad 16-18 años: 2.400 ml.

- polímeros de glucosa o maltodextrina, siguiendo la pauta descrita en la Tabla 4.
- Se pueden usar aceites por su alto contenido calórico.
- Si mejora en pocas horas retorne progresivamente a su dieta normal, aumentando de forma paulatina, en dos o tres días el aporte de proteínas. Si persiste con mal estado general

mantenga el régimen de emergencia recordando que el régimen de cero proteínas no debe mantenerlo más de 24-48 horas.

- Si empeora o se prolonga su mal estado general, no tolera el régimen de emergencia o aparece somnolencia, contacte con su médico o acuda al hospital para su valoración.

Fármacos

- Debe doblar la dosis de carnitina hasta un máximo de 6 g/día.
- Antipiréticos si fiebre: paracetamol o ibuprofeno a dosis habituales.

1.4. ¿Cuándo deben acudir o solicitar ayuda al hospital?

Deben acudir al hospital en las siguientes situaciones:

- Si fracasa la tolerancia oral del régimen de emergencia o persisten vómitos y/o diarrea.
- Deterioro clínico de su estado general.
- Siempre que aparezcan síntomas neurológicos que antes no tenía como movimientos anormales, somnolencia o trastornos del comportamiento.

1.5. Valoración inicial en Urgencias

Consideraciones generales

- Se debe realizar una valoración inmediata del paciente, con atención a sus constantes vitales, estado de hidratación y necesidad de tratamiento urgente.
- Coger vía periférica, solicitar control analítico e iniciar tratamiento con suero glucosado al 10%, según protocolo, incluso en ausencia de los resultados analíticos.
- Investigar aquellos posibles factores desencadenantes de la descompensación con el fin de realizar un tratamiento específico.

- Referir la situación basal del paciente y la situación clínica a su llegada a urgencias para valorar un posible deterioro clínico, sobre todo en aquellos pacientes con encefalopatía secundaria a una descompensación previa.
- En el caso de pacientes previamente asintomáticos, cualquier síntoma o movimiento anormal puede indicar una descompensación.

Actitud a seguir

Criterios de ingreso:

- Descompensación metabólica.
- Mal estado general.
- Si no se puede asegurar tolerancia oral o por sonda y/o gastrostomía.
- Si la enfermedad concomitante presenta criterios de ingreso: p. ej., neumonía con dificultad respiratoria, gastroenteritis con deshidratación, etc.

Analítica de Urgencias

- Se realizarán los siguientes análisis en sangre:
 - Hemograma con coagulación.
 - Perfil hepato-renal con CPK.
 - Glucemia.
 - Gasometría.
 - Amonio.
 - Láctico.
 - Sistemático de orina.
- Se añadirán a la analítica aquellas pruebas específicas según el factor desencadenante. Hemocultivo y urocultivo si fiebre o situación grave, y siempre antes de la instauración del tratamiento antibiótico.
- En las descompensaciones puede haber hipoglucemia, aumento de la CPK o transaminasas, hiperlactacidemia o hiperamoniemia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede haber descompensación aunque la

analítica no muestre alteraciones y que no es habitual la presencia de acidosis.

1.6. Medidas farmacológicas o de fluidos

Tratar los factores precipitantes

Infección, fiebre, *shock*, etc.

Nutrición

- Siempre que sea posible, mantener el aporte nutricional por vía enteral.
- Se debe iniciar (si no lo han hecho previamente en su domicilio) o continuar los productos sin proteínas indicados en el apartado previo.

Sueroterapia intravenosa

- En caso de fracaso de tolerancia oral, a su llegada a Urgencias se debe iniciar suero glucosado al 10% a una dosis de 2 ml/kg/hora (p. ej., 140 ml/hora para un adulto de 70 kg).
- Si aparece hiperglucemia no se debe bajar el ritmo del suero. Se añadirá insulina a una dosis aproximada de 0,02-0,05 U/kg/h (para mantener glucemias entre 120 y 200 mg/dl).

Nutrición parenteral

En caso de fracaso de tolerancia o imposibilidad de alimentación enteral.

Medicación

Carnitina: doblar dosis habitual, administrarla oralmente repartido en 4 dosis (máximo 6 gramos al día).

Otras medidas

- Iniciar tolerancia enteral en cuanto sea posible (por boca y/o sonda y/o gastrostomía) con productos sin proteínas. Reintroducir las proteínas en las

siguientes 24-48 horas hasta llegar en 3-4 días al esquema de alimentación previo. Tope máximo sin proteínas 48 horas.

- Atención especial al equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base: el aporte de sodio y potasio debe individualizarse en función del paciente, cuadro clínico y resultados analíticos. Las necesidades básicas de sodio para un adulto es de 1-2 mEq/kg/día que se puede aportar en forma de suero salino al 0,9% o añadiendo ampollas de cloruro sódico al 10 o 20% (que aportan, respectivamente, 17 y 34 mEq de Na por 10 ml) en el suero glucosado al 10% para no aumentar el aporte de volumen. Los requerimientos de potasio son de 0,5-1 mEq/kg/día.
- Tratamiento anticonvulsivante si fuera necesario, evitando el ácido valproico.
- Otros tratamientos en función de la clínica: antibióticos, antipiréticos, antieméticos, si se precisaran.
- Si el paciente está en *shock* o claramente afectado valorar traslado a UCI.
- Medidas de apoyo respiratorio, si las precisara.
- Tratamiento de la coagulopatía, si la hubiera.

1.7. Valoración de la evolución

- Comprobar periódicamente estado del paciente incluyendo valoración neurológica.
- Realizar control analítico de pH, gases, urea, creatinina, electrolitos (importante K), función hepática.
- En caso de sueroterapia, iniciar alimentación por vía enteral en cuanto la situación lo permita y retirar el suero cuando se asegure una buena tolerancia.

1.8. Criterios de alta

Los criterios de alta son:

- Si el paciente se encuentra estable, se ha tratado la enfermedad intercurrente y puede tomar su medicación, así como su alimentación.
- Se debe hacer cuando el paciente o sus familiares se sientan seguros con el tratamiento.

1.9. Recomendaciones al alta

- Seguirá las recomendaciones dadas en la consulta, manteniendo su tratamiento habitual.
- Es importante la reintroducción de las proteínas de forma progresiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Badve MS, Bhuta S, McGill J. Rare presentation of a treatable disorder: glutaric aciduria type 1. *NZ Med J.* 2015; 128: 61-4.
- Boneh A, Beauchamp M, Huumphrey M, Watkins J, Peters H, Yaplito-Lee J. Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 287-91.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenauer R, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol.* 2010; 68: 743-52.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(3): 677-94.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(1): 5-22.
- Kölker S, Garbade S, Greenberg Cr, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res.* 2006; 59: 840-7.
- Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res.* 2007; 62: 353-62.
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 378-82.