

Retomamos las revisiones sobre artículos relacionados con los trastornos del ciclo de la urea (TCU), resumiendo y traduciendo este artículo sobre una encuesta sobre el manejo práctico de estas enfermedades en profesionales estadounidenses. Llama la atención las diferentes prácticas que realizan los profesionales en determinados aspectos de la enfermedad, sobre todo en lo que se refiere al mantenimiento de las cifras basales de amonio.

Tras realizar esta encuesta, los autores reclaman criterios unificados y guías internacionales actualizadas para mejorar el manejo de estos pacientes.

También es interesante la preguntas de la encuesta referidas a las creencias sobre el impacto en la calidad de vida de los cuidadores de pacientes con TCU.

Perspectivas sobre el manejo de los trastornos del ciclo de la urea: resultados de una encuesta.

Gregory M. Enns^a, Marty H. Porter^b, Megan Francis-Sedlak^b, Andrea Burdett^c, Jerry Vockley^d

a Universidad de Stanford, Facultad de Medicina, Stanford, CA, EE. UU.

b Horizon Therapeutics plc, Lake Forest, IL, EE. UU.

c The Lockwood Group, Stamford, CT, EE. UU.

d Universidad de Pittsburgh, Facultad de Medicina, Escuela de Graduados en Salud Pública, Pittsburgh, PA, EE. UU.

Traducción y resumen: Silvia Chumillas Calzada

1. INTRODUCCIÓN

Como sabemos, los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son errores innatos del metabolismo caracterizados por hiperamonemia y crisis de hiperamonemia potencialmente mortales. El amonio actúa como neurotoxina, incluso en la ausencia de síntomas clínicos, por lo que se pueden producir daños neurocognitivos en pacientes sin síntomas aparentes de TCU. Si se produce hiperamonemia grave puede aparecer edema cerebral y el fallecimiento del paciente si el tratamiento se inicia demasiado tarde.

Los objetivos principales del manejo a largo plazo los TCU son la prevención de la hiperamonemia y conseguir un desarrollo normal neurológico normal, principalmente a través de una dieta baja en proteínas y fármacos quelantes del amonio. El manejo de los TCU requiere un enfoque multidisciplinar puesto que los pacientes precisan una dieta restringida en proteínas, protocolos para su enfermedad, necesidad de toma de fármacos, analíticas frecuentes, manejo en situación de urgencias y en muchos casos trasplante hepático.

Son muchos los factores que pueden influir en el manejo de los TCU. En ocasiones, la dieta y los suplementos nutricionales pueden no ser suficiente para prevenir las hiperamonemias, la adherencia al tratamiento con la dieta restringida en proteínas y los diversos fármacos pueden ser complicado, además que el crecimiento y el desarrollo de los niños sea normal puede ser complicado. El manejo de los TCU se ve afectado por la aparición de factores estresantes como otras enfermedades agudas o embarazo, por ejemplo.

Existen guías con recomendaciones para el manejo de TCU en Estados Unidos (2001) y en Europa (2019) que se basan en la opinión y experiencia de diversos expertos, aunque existe escaso consenso sobre los tratamientos a largo plazo y difieren en algunas recomendaciones. Las mejoras en los métodos diagnósticos, el cribado neonatal y los avances en el tratamiento han mejorado la supervivencia y los resultados neurocognitivos en los últimos años. Sin embargo, los TCU continúan causando morbilidad y disminución de calidad de vida significativa en los pacientes. Los autores de este artículo nos presentan una encuesta realizada a médicos que atienden a pacientes con TCU para evaluar las prácticas y perspectivas actuales en el mundo real.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Los autores desarrollaron una encuesta de 14 ítems de opción múltiple. Incluyó datos demográficos sobre la especialidad médica de los encuestados, años en la práctica, y el número aproximado de pacientes con TCU de cada encuestado. Otros ítems adicionales se relacionaron con calificar la carga de la enfermedad, clasificación de indicadores de buena manejo de TCU, identificación de las principales barreras y necesidades insatisfechas, calificar el resultado a largo plazo de la enfermedad y la frecuencia con la que se consigue un control aceptable de la misma. El grado de acuerdo sobre cada una de las afirmaciones se definió con una escala de 5 puntos (1 = totalmente en desacuerdo, 2 = en desacuerdo, 3 = neutral, 4 = de acuerdo, y 5 = muy de acuerdo). Los participantes debían ser especialistas que trataran pacientes TCU para poder completar la encuesta.

Se calcularon estadísticas descriptivas para cada elemento de la encuesta (frecuencias para variables categóricas; medias, desviaciones estándar, medianas, y rangos para variables continuas). Las encuestas incompletas fueron permitidas e incluidas en el análisis de datos.

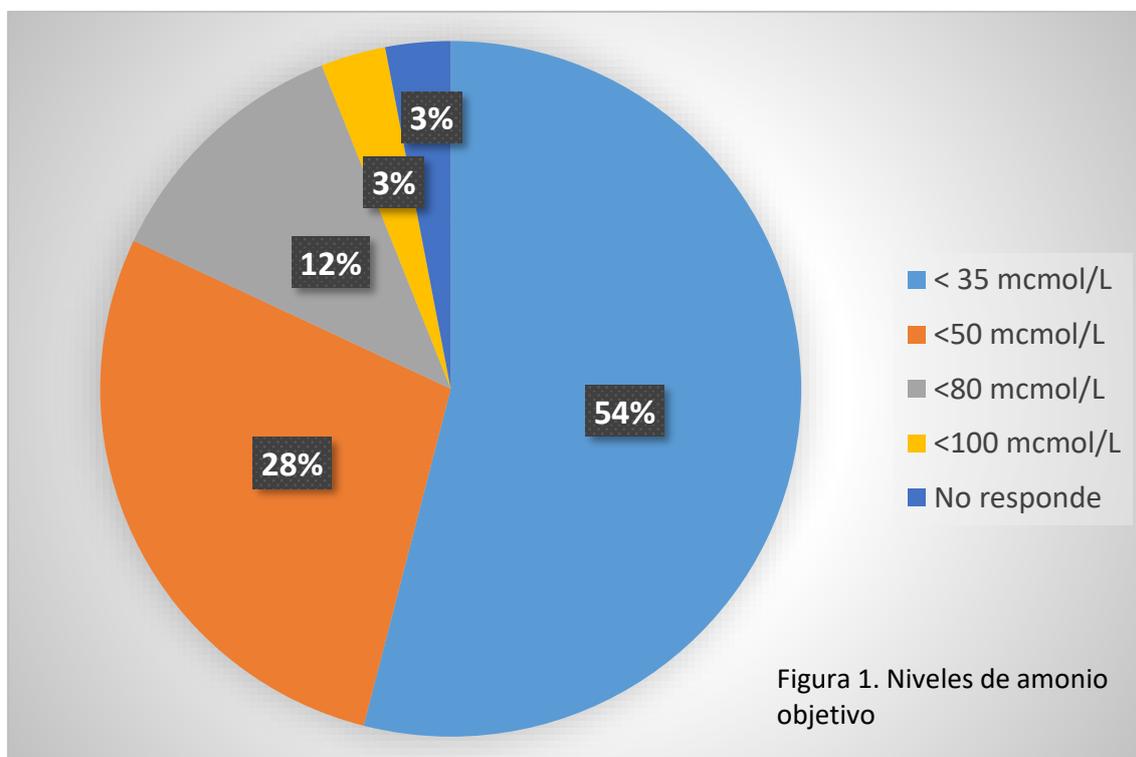
3. RESULTADOS

3.1. Características de la muestra

Sesenta y seis médicos estadounidenses completaron la encuesta, incluidos 65 genetistas y 1 neurólogo pediátrico. La mediana del tiempo en la práctica clínica era de 15.5 años (rango 2-47), y estaban involucrados en el cuidado de un mediana de 20 pacientes con TCU (rango 2-100).

3.2. Objetivo de niveles de amonio

Con respecto al objetivo de los niveles de amonio en una analítica de rutina y si la muestra es fiable, los encuestado consideraban normales los niveles descritos en la Figura 1.



3.3. Paradigmas del estado de los TCU

Se preguntaron una serie de ítems sobre conceptos relacionados con el diagnóstico y la fisiopatología de los TCU (Figura 2).

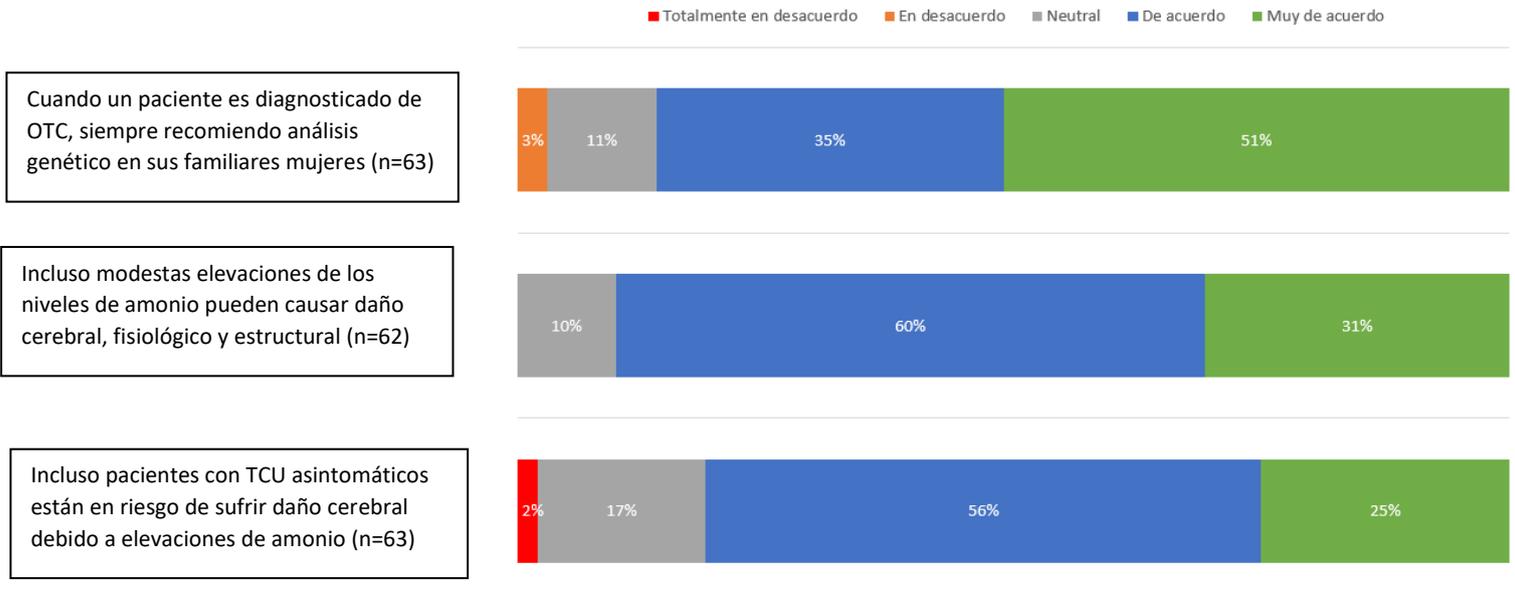


Figura 2

3.4. Conceptos sobre el manejo de los TCU

Los autores preguntaron una serie de ítems a los encuestados que se resumen en la Figura 3.

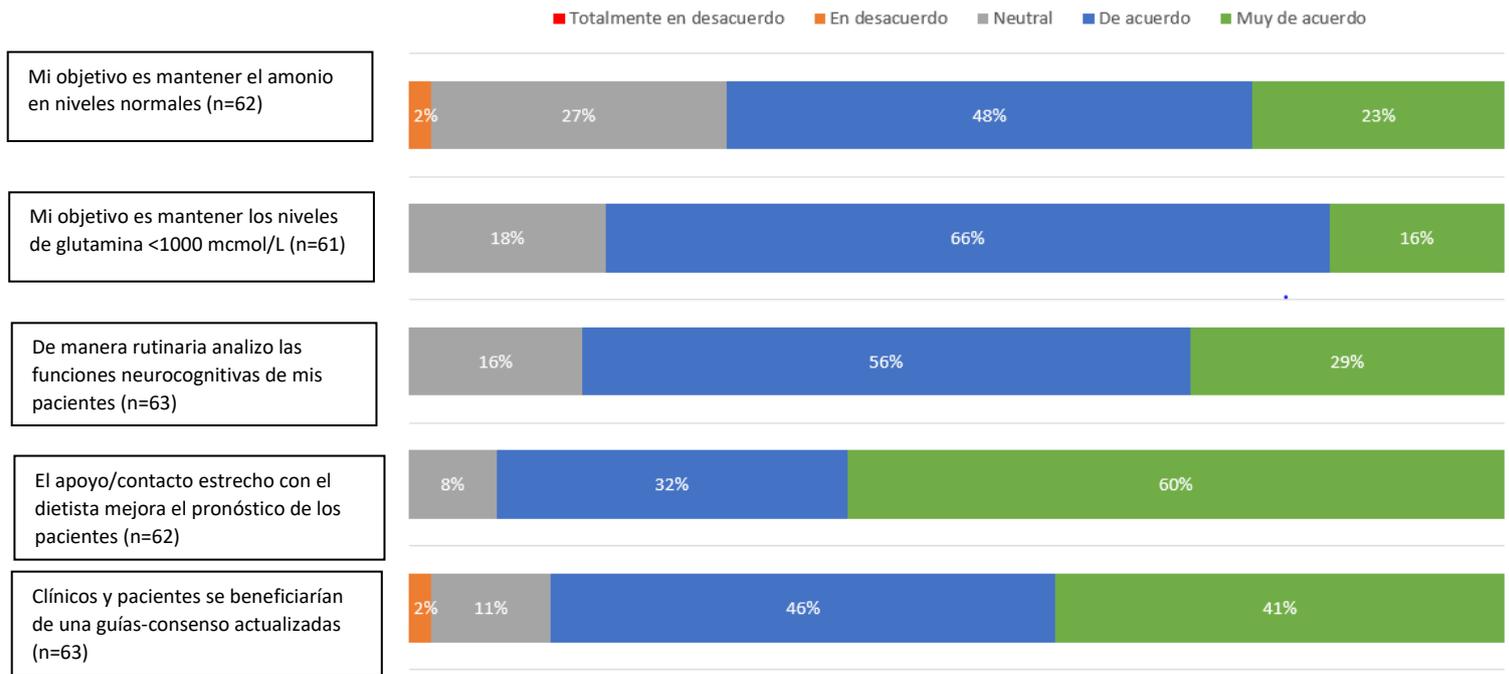


Figura 3.

3.5. Decisiones de tratamiento

Los ítems de la encuesta sobre las decisiones de tratamiento se centraron en las características y uso de los quelantes del amonio y también en la ingesta proteica.

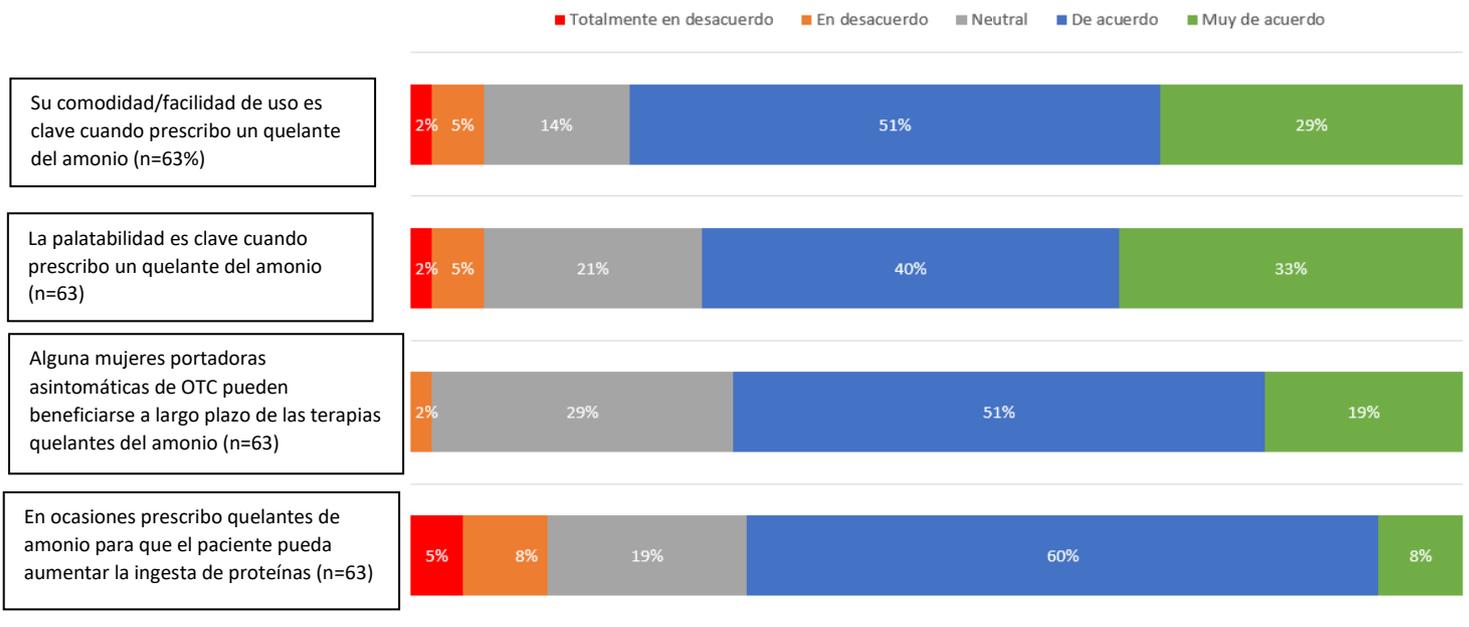


Figura 4.

3.6. Resultados en los pacientes TCU

En la figura 5 se representan los resultados sobre el pronóstico de los paciente con el tratamiento. Además, en respuesta a una pregunta sobre la carga que suponen los TCU en el día a día de la vida de pacientes, el 53% de los médicos contestaron que los TCU suponen una carga muy alta o extremadamente alta, y solo el 8% la calificó como leve.

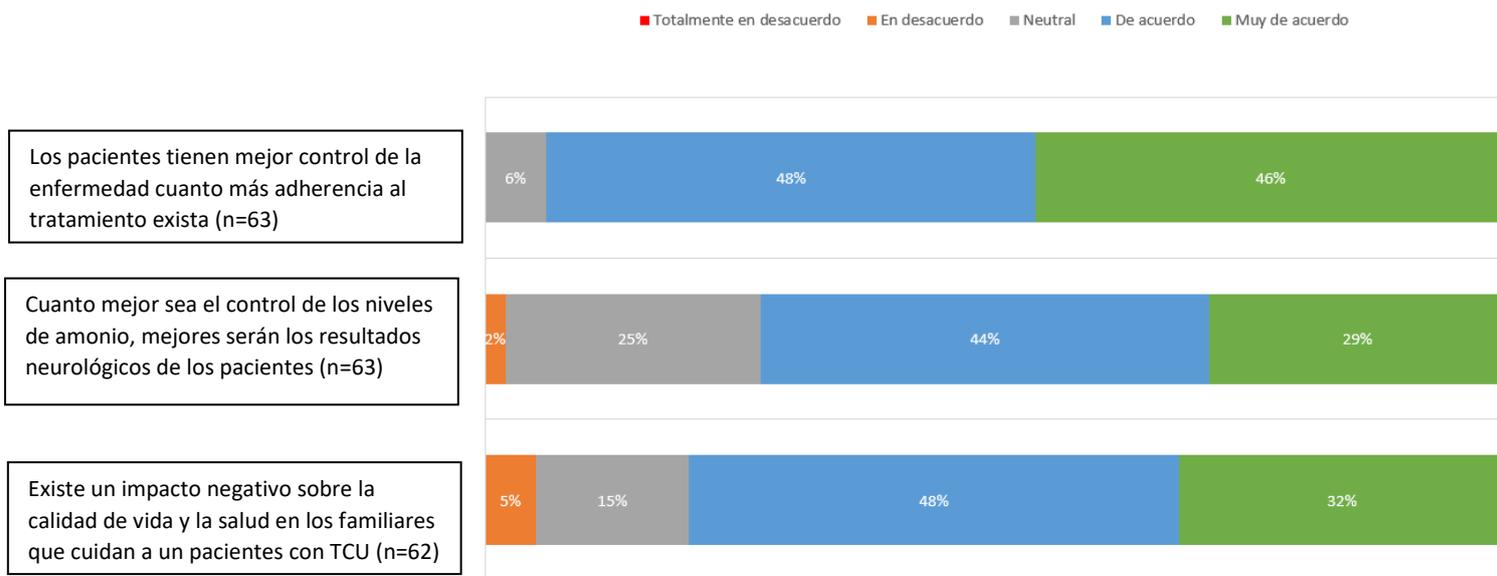


Figura 5.

3.7. Barreras/necesidades desconocidas en TCU.

Las respuestas más frecuentes de los médicos con respecto a barreras o necesidades insatisfechas en la atención de TCU incluyeron el reconocimiento insuficiente de la hiperamonemia asintomática (72%), mala adherencia al tratamiento UCD (67%), y los efectos secundarios, poca tolerabilidad y/o administración de medicamentos (64%) (n=64)

4. DISCUSIÓN

Esta encuesta muestra que existe un importante acuerdo en algunos conceptos de los TCU como: la atención nutricional mejora los resultados, los pacientes con buena adherencia al tratamiento son los que tienen mejores resultados y que las mujeres parientes de pacientes OTC deben realizarse estudio genético. Consideran que la figura del dietista es fundamental para el éxito en el manejo de estos pacientes. El grado en que la ingesta de proteínas debe restringirse en pacientes requiere cálculos complejos por el dietista que depende de muchas variables, como las relacionadas con la edad, tasa de crecimiento, estado de salud, nivel de actividad física, cantidad de productos especiales libres de aminoácidos, ingesta calórica, función residual del ciclo de la urea y las conductas alimentarias del paciente. La importancia de proporcionar la

cantidad proteica necesaria para permitir el crecimiento y desarrollo normal fue reconocida por 2/3 de los encuestados, que preferían la prescripción de un fármaco quelante del amonio para aumentar la ingesta de proteínas. Además del manejo de la dieta, los dietistas a menudo pueden servir como un punto de contacto crucial y frecuente con el paciente con TCU y otros miembros del equipo multidisciplinar.

El incumplimiento de la toma de medicamentos o el manejo de la dieta puede tener consecuencias inmediatas y graves para los pacientes. Apoyando esta perspectiva, el 94% de los médicos estuvo de acuerdo o muy de acuerdo en que los pacientes tienen un mejor control de la enfermedad cuanto mayor sea su adherencia terapéutica. Se estima que el 20-25% de las hiperamonemias son consecuencia de un incumplimiento de la toma de medicamentos y/o de la dieta. Por otro lado, los resultados de la encuesta actual revelaron niveles relativamente bajos de acuerdo entre los médicos sobre la importancia de la conveniencia de los diferentes fármacos/ su facilidad de uso y palatabilidad para la decisión de la prescripción los mismos (80% y 73% de acuerdo o muy de acuerdo, respectivamente).

En la encuesta, existe un gran acuerdo en realizar estudio genético a las mujeres familiares de pacientes con OTCD. El diagnóstico de OTCD parcial en mujeres es difícil y a menudo se retrasa. Las pacientes con OTCS pueden tener un amplio espectro de síntomas clínicos dependiendo de la función enzimática residual, que varía desde asintomática a hiperamonemias recurrentes y problemas neurológicos.

Aproximadamente el 85% de las mujeres con OTCD pueden ser consideradas asintomáticas basándose solo en la historia clínica. La clínica que presentan estas pacientes puede ser variable: letargia, dolores de cabeza, episodios psicóticos, confusión, comportamiento errático, alteraciones gastrointestinales, vómitos recurrentes y evitación de los alimentos ricos en proteínas. Además, las mujeres asintomáticas con OTCD demuestran cambios tanto en estructura cerebral como función. En esta encuesta se refleja que el 81% de los encuestados se mostraban de acuerdo o muy de acuerdo en que estas pacientes presentan riesgo cerebral a largo plazo debido a incrementos leves o subclínicos de las cifras de amonio. Los autores nos recuerdan que existe consenso actual en las diferentes guías clínicas internacionales para realizar controles de amonio cada 6 meses en estas pacientes. El 70% de los encuestados estuvieron de acuerdo o muy de acuerdo en que algunas mujeres asintomáticas con OTCD podrían beneficiarse del tratamiento con quelantes del amonio. Una de las respuestas más frecuentes (72% de los médicos) con respecto las necesidades no satisfechas en la atención de TCU fue el reconocimiento insuficiente de la hiperamonemia asintomática.

Con respecto a la pregunta sobre el nivel de amonio que los encuestados consideran apropiado, hubo gran variabilidad en las respuestas y discrepancia en torno a las cifras apropiadas. En cuanto al seguimiento, el 71% de los entrevistados estaban de acuerdo o muy de acuerdo con mantener el amonio en el rango normal. Actualmente no existe consenso sobre la frecuencia con la que se debe realizar determinaciones de amonio en los pacientes TCU asintomáticos. Los autores plantean en la discusión la posibilidad de realizar cada 1-3 meses la determinación en los pacientes jóvenes o más graves (inicio neonatal) o cada 6-12 meses para pacientes menos graves o asintomáticos. Como los niveles de amonio en sangre pueden variar considerablemente a lo largo del día, la determinación de un nivel de amonio aislado durante una visita limita la interpretación para decisiones en el manejo crónico del paciente. Los autores nos recuerdan que la encuesta fue realizada en Estados Unidos, donde no hay guías actualizadas de consenso para TCU. Debido a este motivo, un 87% de los encuestados estuvieron de acuerdo o muy de acuerdo en que los pacientes se beneficiarían de una actualización de las guías de consenso.

El 91% de los médicos estuvo de acuerdo o muy de acuerdo en que las elevaciones moderadas de amonio pueden causar problemas fisiológicos y funcionales cerebrales. El aumento moderado del amonio produce problemas en las funciones cerebrales de dos maneras: actúa directamente como neurotoxina y aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el propio amonio. La evidencia demuestra que la elevación crónica del amonio tiene efectos en las habilidades cognitivas, incluido el funcionamiento ejecutivo.

Por otra parte, estas elevaciones de amonio que pueden causar daño cerebral irreversible pueden no provocar síntomas que provoquen que el clínico solicite su determinación plasmática.

Los autores presentan en este apartado estudios que demuestran que elevaciones crónicas de amonio, aunque sean leves, aumentan el riesgo de tener un crisis hiperamoniémica. Además, la aparición de estas crisis está directamente asociada con el pronóstico neurológico. Un estudio con 108 pacientes con TCU, ha correlacionado la cifra máxima de amonio durante la primera crisis hiperamoniémica con los resultados neurológicos. Pacientes con niveles de amonio en plasma $<180 \mu\text{mol/L}$ no había sufrido daño neurológico tras la primera crisis; sin embargo, cuando el amoníaco excedió los $350 \mu\text{mol/L}$, aparecieron graves problemas neurológicos o incluso se produjo la muerte en algunos pacientes. Más recientemente, una revisión sistemática estudia los factores determinantes en el pronóstico de pacientes con TCU de inicio neonatal. Algunos de los resultados más interesantes muestran que aquellos pacientes con niveles más elevados de amonio recibían con más frecuencia diálisis, pero que esto no tenía repercusión sobre los resultados neurológicos en la mayoría de los pacientes tratados. Por este motivo, los autores concluyen que las elevaciones de amonio deben tratarse rápidamente y con todos los tratamientos disponibles, incluida la diálisis.

En pacientes con TCU, el objetivo de glutamina $<1000 \mu\text{mol/L}$ fue un objetivo clínico con el que estuvo de acuerdo o muy de acuerdo con el 82% de los encuestados. En este apartado de la discusión los autores recuerdan, que aunque el nivel de glutamina plasmática puede informar para tomar decisiones sobre el manejo, pueden no reflejar los niveles de glutamina en líquido cefalorraquídeo, que pueden ser más altos. Por lo tanto, cuanto más bajo, mejor en cuanto a los niveles plasmáticos de glutamina.

En la encuesta actual, el 80% de los médicos estuvieron de acuerdo o muy de acuerdo en que el cuidado de un niño o familiar con TCU tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida o la salud de los miembros de la familia / tutores (por ejemplo, estrés, relaciones, capacidad para trabajar). Los autores refieren que comprender las respuestas emocionales de los padres o cuidadores es necesario para ayudarlos a comprender, no solo el diagnóstico, sino afrontarlo y darse cuenta de lo que significa para el futuro.

5. CONCLUSIONES

- Los autores concluyen que la gestión de los TCU siendo variable entre los centros y entre países, y los resultados demuestran diferentes opiniones, especialmente con respecto al potencial bajo reconocimiento y las potenciales consecuencias de la hiperamoniemia leve.
- Los médicos estuvieron muy de acuerdo con los siguientes conceptos: la atención de un dietista mejora los resultados de los pacientes, los pacientes tienen un mejor control

de la enfermedad cuando son más adherentes a sus tratamientos y que las pruebas genéticas para parientes femeninas de pacientes con OTCD está justificado.

- Consideran que para mejorar la atención de los pacientes deben atenderse los siguientes aspectos: mejores medios para identificar y manejo de las elevaciones de amonio “asintomáticas”, guías actualizadas sobre decisiones de tratamiento de TCU, incluyendo temas como la adherencia al tratamiento la y recursos adicionales para evaluar y apoyar aquellas dificultades emocionales / sociales entre pacientes y sus familias.
- Sus resultados indican la necesidad de actualizar y ampliar guías clínicas, preferiblemente internacionales, para mejorar el estándar de atención en los TCU.