

PROTOCOLO HISPANO - LUSO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS HIPERAMONIEMIAS EN PACIENTES: NEONATOS Y DE MÁS DE 30 DIAS DE VIDA

Autores: Grupo de Consenso reunido en Lisboa 2006 y Madrid 2007

INDICE

PARTE I: Hiperamoniemia

- 1.1 Definición de hiperamoniemia
- 1.2 Expresión clínica
- 1.3 Evaluación de la etiología. Analítica necesaria para realizar el diagnóstico
- 1.4 Tratamiento de urgencia:
 - 1.- Medidas generales
 - 2.- Tratamiento nutricional
 - 3.- Tratamiento farmacológico
 - 4.- Depuración extrarrenal de amonio
- 1.5 Tratamiento en la fase aguda, en pacientes con hiperamoniemia y diagnóstico conocido
- 1.6 Aproximación diagnóstica por los resultados de la analítica urgente
- 1.7 Factores de mal pronóstico neurológico

PARTE II: Tratamiento de fase subaguda

- 2.1 Tratamiento nutricional
- 2.2 Tratamiento farmacológico

PARTE III: Anexos

- Anexo 1. Soporte nutricional en pacientes con hiperamoniemia, formulas
Anexo 2: Tratamiento farmacológico

PARTE I: HIPERAMONIEMIA. TRATAMIENTOS DE URGENCIA Y EN FASE AGUDA DE PACIENTES CON HIPERAMONIEMIA

1.1 Definición de HIPERAMONIEMIA

Niveles de AMONIO (NH_4) en plasma superiores a $50 \mu\text{moles/L} = > 90 \mu\text{g/dl}$.

Peso molecular del amonio en g (1 Mol) = $14 \text{ g N}_2 + 4 \text{ g H}$ = 18 g. $1 \mu\text{mol NH}_4 = 18 \mu\text{g NH}_4$.

$50 \mu\text{mol NH}_4 = 900 \mu\text{g NH}_4$. $50 \mu\text{moles de NH}_4/\text{L} = 900 \mu\text{g/L} = 90 \mu\text{g de NH}_4/\text{dl}$

Extracción de sangre venosa o arterial que debe fluir a la jeringa bien, SIEMPRE con reposo del grupo muscular correspondiente y sin hipoxia (sin comprimir ni sujetar), depositada en tubo (de vacío) con EDTA en hielo, y procesada en 1 hora. Ante la duda, o clínica no compatible, repetir.

Es una determinación extraordinariamente URGENTE, por lo que todo laboratorio hospitalario debe poder efectuarla las 24 h del día.

En el siglo XXI, España y Portugal deben asegurar esta determinación en cualquier hospital.

1.2. Expresión Clínica en las Hiperamoniemias.

ii Ante todo cuadro de encefalopatía se debe valorar amonio en plasma y esperar resultados ANTES de hacer PUNCIÓN LUMBAR!!

Puede presentarse de forma aguda o de formas subaguda, crónica y/o recurrente

1. Neonato: suele presentarse de forma aguda como RN normal que a las pocas horas / días, comienza con succión débil, hipotonía, letargia progresiva y/o convulsiones. La clínica progresa rápidamente a coma y muerte. Puede confundirse con sepsis neonatal.

2.- Lactante y niño pequeño (de los 30 días hasta los 3 años):

- **AGUDA:** episodios de: irritabilidad, rechazo del alimento, somnolencia, encefalopatía aguda, letargia, alteración de la conciencia, ataxia y convulsiones.
- **SUBAGUDA:** retraso de crecimiento, vómitos recurrentes, síntomas digestivos (vómitos, rechazo del alimento...), episodios de desconexión, retraso psicomotor, síntomas neurológicos larvados.

3.- Niño (de 3 a 12 años), adolescente y adulto:

- **AGUDA:** episodios de encefalopatía aguda de diferente intensidad que puede confundir con encefalopatía tóxica o infecciosa de otra etiología
- **SUBAGUDA/CRÓNICA:** trastornos de aprendizaje, alteración del comportamiento social y/o, síntomas cerebelosos y psiquiátricos, episodios de desorientación, letargia y/o encefalopatía aguda en relación con ingesta proteica, fiebre y/o stress.

4. Relación: hiperamoniemia / clínica / tratamiento.

La figura 1 y la tabla 1 resumen de forma orientativa lo que se va a desarrollar en este protocolo. Creemos que con ellas podemos ayudar a saber inmediatamente lo que se debe ir haciendo cuando llega un paciente con síntomas indicativos de hiperamoniemia, y el nivel de ésta dependiendo de los síntomas.

La categorización de los niveles de gravedad fue discutida extensamente, en base a la literatura, y a la experiencia personal de todos nosotros. Hemos considerado que los niveles máximos de 180 $\mu\text{mol/L}$ (en neonato) y 150 $\mu\text{mol/L}$ (en sujetos > 30 días), etiquetados como leves, van acompañados con un aumento de glutamina (> 800 $\mu\text{mol/L}$) y ambos son lo suficientemente dañinos para la neurona como para utilizar todas las posibilidades de tratamiento que tenemos para intentar disminuirlos. Los niveles > 350 $\mu\text{mol/L}$ condicionan ya un grave edema cerebral con alto riesgo de enclavamiento y muerte; retardar el tiempo de diagnóstico y de tratamiento, puede condicionar la muerte cerebral del paciente y/o dejar secuelas neurológicas irreversibles. Debemos actuar de la forma más eficaz posible.

En la última revisión de hiperamoniemias (1) los autores indican comenzar la terapéutica, con fenilbutirato y benzoato, con niveles de amonio de 180 $\mu\text{mol/L}$

1.3. Evaluación de la etiología, analítica necesaria para realizar el diagnóstico

La hiperamoniemia es un cuadro tóxico de **urgencia vital**. Su etiología es muy variada (tabla 2). **Es FUNDAMENTAL tomar las muestras biológicas*** (tabla 3 a) **para el diagnóstico diferencial etiológico** (tablas 3b y 3c), antes de iniciar el tratamiento (momento de sospecha clínica, aguda). La tabla 3 b, nos ofrece una aproximación diagnóstica en paciente con hiperamoniemia de etiología desconocida, hasta que tengamos los resultados de las muestras biológicas los cuales pueden verse en la tabla 3c.

1.4: Tratamiento de urgencia, ante un paciente con hiperamoniemia de etiología desconocida

1. *Medidas Generales. Se resumen en:*

- bajar amonio lo antes posible hasta niveles normales $< 50 \mu\text{mol/L}$,
- suspender aporte de proteínas durante el tiempo necesario para disminuir amonio,
- aportar calorías en forma de glucosa a dosis de $10 - 15 \text{ mg/kg/min}$ + grasas (éstas están prohibidas en trastornos de beta oxidación mitocondrial) y
- dar fármacos que deriven el amonio a productos no tóxicos, o que activen el ciclo de la síntesis de urea y cofactores de posibles reacciones enzimáticas que puedan estar afectadas.
- vigilancia intensiva en UVI si amonio $> 350 \mu\text{mol/L}$, con medidas de uvi estandar, antiedema cerebral y de depuración extrarrenal de amonio.

2. *Tratamiento "nutricional" urgente, de inicio inmediato*

1) Dejar vía i.v, suspender aporte exógeno de proteínas, dejando al paciente si es necesario a dieta absoluta, y valorar colocación de sonda naso-gástrica o sonda naso-duodenal transpilórica, según estado clínico.

2) Iniciar (esperando resultados urgentes) tratamiento con fluidos para:

FRENAR CATABOLISMO ENDÓGENO Y LA PRODUCCION de NH_4

.- Glucosado a $10-15 \text{ mg/kg/min}$ (glucosado 10% a $6-9 \text{ ml/kg/h}$) con iones según requerimientos para edad, peso, pH, iones plasmáticos, y controlando glucemias capilares de forma horaria.

.- Añadir Insulina $0,05 - 0.2 \text{ U/kg/h}$ si glucemia $> 140 \text{ mg/dl}$ (persistente)

3. *Tratamiento farmacológico urgente.* Iniciar, dependiendo de los niveles de amonio (ver tablas 1, 4 a y 4b), el tratamiento con: NCG, L-arginina, fenilbutirato y benzoato (tabla 4 a), así como con los Cofactores reflejados en tabla 4b.

Nuestra actuación terapéutica será común para la hiperamoniemia de cualquier etiología y específica para cada enfermedad en el caso de conocer diagnóstico, hasta que normalicemos el amonio en plasma < 50 $\mu\text{mol/L}$.

➤ En hiperamoniemias 50 - 150 (180 neonato) $\mu\text{mol/L}$: L-arginina 700 mg/kg/día + ácido carglúmico (si no mejora en 2 h) 100 mg/kg/día + todos los cofactores (tabla 4b).

➤ En hiperamoniemias 150 - 350 $\mu\text{mol/L}$: UVI + L-arginina 700 mg/kg/día + ácido carglúmico 100 mg/kg/día + fenilbutirato 500 mg/kg/día + benzoato 500 mg/kg/día (prohibido en alteración o sospecha de afectación de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos) + todos los cofactores

➤ En hiperamoniemias > 350 $\mu\text{mol/L}$: tratar como en II y, además, aplicar medidas de depuración extrarrenal (apartado 4) si no mejora en 3 horas. Valorar controlar presión intracraneal en UVI.

➤ Medicamentos prohibidos: TOTALMENTE: Valproato, Midazolam, Acetilsalicílico (aspirina), Pivampicilina y MCT (hasta diagnóstico). CON PRECAUCIÓN si convulsiones: fenitoína, carbamazepina, topiramato. Si se utiliza fenobarbital vigilar niveles de amonio.

4. *Medidas de depuración extrarrenal de amonio*: Valorar siempre con niveles de amonio > 350 $\mu\text{mol/L}$ cuando no se consigue un descenso significativo de los niveles de amonio en 2h con las medidas previamente descritas ó cuando no se dispone de la medicación para administrarla inmediatamente.

Es conveniente iniciar las actuaciones médicas y/o los trámites de traslado (y comunicarse con ellos) a los centros de referencia desde el momento inicial.

➤ Pacientes hasta 10Kg:

1) Hemodiafiltración venovenosa /arteriovenosa continua

Ideal: Punción de vena femoral con catéter de doble luz de 5-7 Fr. En el neonato es conveniente invertir los flujos de las luces, asumiendo cierta recirculación para evitar que al succionar por la luz proximal se ocluya con la pared del vaso.

Alternativas: utilizar un catéter más fino en cada vena femoral, conseguir el acceso a vena femoral por disección o utilizar la vena umbilical

2) ECMO con hemodiafiltración: muy útil sobre todo si $\text{NH}_4 > 1000 \mu\text{mol/L}$.

3) Hemodiálisis: muy eficaz, pero con dificultades técnicas y mal tolerada si el paciente pesa menos de 5 Kg.

4) Exanguinotransfusión: sólo indicado como medida transitoria mientras se ponen en marcha otras técnicas de depuración extrarrenal.

➤ Pacientes $>10\text{Kg}$:

Hemodiálisis con ultrafiltración: de elección.

Aumentar un 20% la dosis de arginina, N-acetilglutamato, fenilbutirato y benzoato.

La diálisis peritoneal no es efectiva en la depuración de amonio.

1.5. Tratamiento dietético y farmacológico en paciente con diagnóstico conocido e hiperamonemia aguda.

1. Solicitar a los padres informes previos, hoja de recomendaciones y **productos especiales que el niño toma en casa.**

2. Anamnesis y exploración: comprobar el estado de conciencia, la tolerancia digestiva y los factores desencadenantes: infección, ayuno, trasgresión dietética...etc.

3. Exámenes complementarios con muestras biológicas* (suero/1ª orina) para estudios metabólicos

4. Tratamiento:

I. Amonio normal (inferior a $50 \mu\text{mol/l}$):

a) **buena tolerancia digestiva: ALTA** con:

- medidas dietéticas, disminuyendo ingesta de proteínas según indicaciones de su médico (Anexo 1).
- medicación habitual (Anexo 2)
- tratamiento del factor desencadenante
- contactar con su médico lo antes posible.

b) **con intolerancia digestiva: INGRESO** en planta o en observación con:

- Tratamiento dietético: iniciar por vía oral, sonda nasogástrica o gastrostomía, tomas cada dos horas o nutrición enteral continua, disminuyendo en un 50% las proteínas que ingieren habitualmente e incrementando o al menos asegurando la ingesta calórica habitual. Seguir las indicaciones de las tablas 6-10 en función del diagnóstico y del aporte calórico y proteico que queramos administrar.
- En caso de fracaso de tolerancia oral o enteral, ingresar definitivamente y pasar a siguiente nivel i.v (ver más adelante)
- Medicación habitual (Anexo 2)
- Tratamiento del factor desencadenante.

II. Amonio entre 50 - 150:

- a.- Mantener su tratamiento farmacológico habitual (Anexo 2)
- b.- N-Carbamil Glutamato (Carbaglú®): 100 mg/kg en una dosis, siguiendo con 100 mg/kg/día en 4 dosis. **Se pondrá en caso de que se haya mostrado efectivo con anterioridad en el paciente o en caso de que no se haya ensayado previamente** en él y sea potencialmente eficaz (acidemias orgánicas, administración de ácido valproico, alteraciones de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos, síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia, alteraciones del ciclo de la urea (sólo en deficiencias de NAGS y CPS). NO es eficaz en el resto de las deficiencias del ciclo de la urea (OTC, Citrulinemia y Arginosuccinico aciduria)
- c.- Tratamiento nutricional (ver Anexo 1)
 - Retirada de todas las proteínas e incremento de las calorías en un 10-20%. Ver tablas (5 - 9). Los pacientes con trastornos de la oxidación de ácidos grasos han de seguir obligatoriamente las instrucciones de las tablas 7, 8 y/o 9. Si la tolerancia es buena se administrarán por boca y/o sonda nasogástrica y/o gastrostomía.
 - Si hay intolerancia digestiva o el estado de conciencia está alterado, el tratamiento nutricional y calórico se administrará por vía intravenosa con

suero glucosado al 10% a 10 - 15 mg/kg/min +/- lípidos. Puede ser necesaria la administración de insulina (0,05-0,1 U/kg/h) para mantener glucemias en torno a 100 - 140 mg/dl.

- Para alcanzar el aporte calórico adecuado puede precisarse la perfusión de lípidos intravenosos (1-2 g/kg/d). Éstos están contraindicados en todos los trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, excepto el MCT (ORAL) en los trastornos de ácidos grasos de cadena larga. No existe ningún producto con aporte exclusivo de MCT para uso intravenoso.

d) Repetir amonio a las 2 horas

- Si baja seguiremos con las mismas medidas
- Si sube por encima de 150 $\mu\text{mol/L}$ ingreso en UVI

III. Amonio entre 150 y 350 $\mu\text{mol/L}$

- a) Ingreso del paciente en UVI. Medidas generales de soporte (ventilación, equilibrio hidroelectrolítico, tratamiento de factores desencadenantes..)
- b) N-Carbamil glutamato, a las mismas dosis y con las mismas indicaciones que en apartado anterior
- c) Tratamiento nutricional vía parenteral: glucosa + grasas (éstas NO se pueden poner en trastornos de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos)
- d) Tratamiento farmacológico vía parenteral u oral a través de sonda nasogástrica o gastrostomía a la dosis máxima
- e) Ir preparando las medidas de depuración exógena
- f) Repetir amonio a las 2 horas
- g) Depuración exógena si siguiera subiendo y llegara a 350 $\mu\text{mol/L}$ o más.

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

Todas las medidas anteriores del apartado III, más depuración exógena

1.6. Aproximación diagnóstica: valorar las tablas 3b y 3c

Con los datos de las determinaciones de urgencia tenemos un diagnóstico de sospecha muy aproximado. Para la confirmación habrá que esperar los resultados de las muestras biológicas.

1.7. Factores de mal pronóstico neurológico.

Ante la presencia de estos signos se deberá valorar la indicación de continuar con el tratamiento, tras la comunicación a los responsables del paciente (padres, tutores etc...):

- Amonio al diagnóstico $> 1000 \mu\text{mol/L}$, sobre todo si se mantiene o se eleva en las siguientes 12 h a pesar del tratamiento. Con niveles $>2000 \mu\text{mol/L}$ hay daño neurológico severo y posiblemente irreversible prácticamente seguro.
- Coma hiperamoniémico mantenido $> 700 \mu\text{mol/L}$, más de 48-72 h.
- Presión intracraneal $>300 \text{ mmHg}$ de forma mantenida más de 24 h.
- Movimientos de decorticación.
- Signos EEG de muerte cerebral.

PARTE II: Tratamiento en la fase subaguda, habiéndose normalizado los niveles de amonio en plasma

2.1. Tratamiento nutricional en pacientes con diagnóstico aún sin conocer con certeza, en los que hemos normalizado los niveles de amonio en plasma

Una vez normalizados los niveles de amonio con las medidas terapéuticas de urgencia, debe iniciarse el aporte dietético de proteínas y calorías para evitar el catabolismo proteico endógeno y promover el anabolismo (con la administración de soluciones iv de glucosa a 10-15 mg/Kg/min se aportan entre 58 y 86 Kcal/Kg/día). Los aportes variarán en función del diagnóstico de sospecha inicial.

A) Vía de administración:

- Enteral continua a través de sonda nasogástrica/transpilórica: especialmente eficaz en los primeros momentos para aproximar al máximo la ingesta real al aporte pautado, evitar ayunos prolongados y administrar las proteínas de forma regular a lo largo de las 24 horas del día.
- Oral: si el paciente está consciente y es capaz de realizar una ingesta suficientemente satisfactoria. Programar tomas cada 3-4 horas. Puede combinarse con nutrición enteral nocturna para mayor comodidad.
- Nutrición parenteral: en ausencia de tolerancia digestiva; debe combinarse o sustituirse por alimentación enteral/oral en cuanto la situación del paciente lo permita.

B) Aporte proteico en forma de aminoácidos esenciales +/- proteínas naturales (depende del diagnóstico etiológico, ver más adelante):

- Comenzar con 0,3 g/Kg/día. Monitorizar amonio cada 12 horas.
- Si niveles de amonio estables, aumentar a las 24 horas a 0,5 g/Kg/día y posteriormente cada 48 horas a 0,7 y 0,8 g/Kg/día.
- Si nuevo aumento en niveles de amonio: bajar aporte a la última cantidad tolerada.

C) Aporte calórico:

- Pacientes <15 Kg: 100 Kcal/Kg/día.
- Pacientes ≥15 Kg: planear el aporte calórico para cubrir el gasto energético basal (GEB) × 1,3 (tabla 5).

D) *Diseño de la dieta* (ver Parte III, Anexo I):

- Sospecha de enfermedad del ciclo de la urea.
 - El aporte proteico debe hacerse preferiblemente con aminoácidos esenciales a los que al llegar a una dosis de 0,7 g/kg/día y no aumentar el amonio, se les puede añadir muy lentamente proteínas naturales (en principio lácteas con grasas completas) siempre y cuando el amonio no aumente y la glutamina en plasma sea < 800 umol/L.
 - A los aminoácidos esenciales se les suplementa para aporte calórico, una fórmula exenta de proteínas o con módulos de carbohidratos y lípidos (ver tablas 6 y 7).
 - El aporte lipídico debe ser el 33-35% de las Kilocalorías totales.
 - Sospecha de alteración de la β-oxidación de ácidos grasos (tablas 8,9,10 y 11)
 - *Trastornos de cadena larga:*
 - .- Defectos del transporte de carnitina (CPT I y II, y deficiencia de la Traslocasa: trastornos del ritmo cardiaco, miopatía y hepatopatía.
 - .- LCAD: miopatía muy grave, hepatopatía.
 - .- LCHAD: *Reye's Like*: hepatomegalia, miopatía, miocardiopatía, retinitis, triglicéridos y ácido úrico altos.
 - *Trastornos de cadena media*
 - .- MCAD: *Reye's like* sin miocardiopatía ni retinopatía.
 - *Trastornos de cadena corta*
 - .- SCAD: *Reye's like* semejante a MCAD pero con encefalopatía de mayor o menor gravedad antes del episodio.
 - .- SCHAD: semejante al SCAD pero con posible hiperinsulinemia acompañante.
- En todos comenzar con dieta modular:
- El módulo proteico puede incluir aminoácidos esenciales (Dialamine y Essential aminoacid mixture, (tabla 13) + proteínas naturales sin grasas (Mezcla libre de

grasas (tabla 11), pescado blanco sin piel - clara de huevo cocida - leche descremada - yogourth descremado en niños grandes y adolescentes...)). Posteriormente, y sólo en Trastornos de beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga, utilizar el MONOGEN para ir añadiendo proteínas de alto valor biológico (lleva aceite MCT como aporte grasa).

- Las grasas que hay que dar en los trastornos de cadena larga (CPT I,II, Traslocasa, LCAD y LCHAD), no deben superar el 10% de las kilocalorías totales y de este 10%, el 9% se dará como MCT y el 1% como w3 y w6 (recomendado el MONOGEN, Mezcla libre de grasas + aceite MCT o liquigen, (tablas 9, 10 y 11).
- No dar grasas en trastornos de β -oxidación de ácidos grasos de cadena media y corta, hasta asegurar diagnóstico (Mezcla libre de grasas (tabla 11) + dextrinomaltosa (tabla 8).

➤ Otras sospechas diagnósticas.

- En atrofia gyrata neonatal y en defectos del transporte de aminoácidos dibásicos inicialmente utilizar como aporte proteico natural, una fórmula nutricional completa (ej. fórmula de inicio de lactante), ver tablas 6 y 7), iniciándose a dosis de proteínas 0,3 g/kg/día sin sobrepasar los 0,7 g/kg/día, suplementada con una fórmula exenta de proteínas o con módulos de hidratos de carbono y lípidos (Energivit, PFD1 y PFD2, tabla 12).
- Si se sospecha específicamente una acidemia orgánica determinada, utilizar fórmulas especiales para cada enfermedad a dosis de 2 g de proteínas especiales/kg/día y añadir proteínas naturales a dosis progresivamente crecientes (comenzar con 0,5 g/kg/día hasta un máximo de 1 g/kg/día dependiendo del paciente y de la acidemia orgánica). Todas ellas responden muy bien al NCG, por lo que éste no se debe suprimir si la hiperamoniemia hubiera respondido.

- En las acidemias propiónica y metilmalónica (las más frecuentes en dar altos niveles de amonio) recomendamos dar un preparado exento de metionina-treonina- valina e isoleucina a 2 g prot/kg/día (XMTVI Analog de

SHS en el 1º año de vida y XMTVI Maxamaid de SHS en niños mayores de 12 meses) añadiendo poco a poco proteínas normales sin sobrepasar la dosis de 7 g totales de proteínas alto valor biológico/día en niños de más de 10 Kg, y en los neonatos y lactantes ir subiéndolas muy lentamente sin sobrepasar 0,8 g/kg/día.

- En la 3OH 3 metil glutarico y en la isovalérico acidemias: el preparado base ha de ser sin leucina (Xleu Analog y Xleu Maxamaid) a dosis de 2 - 2,5 g proteínas sin leucina/kg/día añadiendo poco a poco proteínas naturales hasta un máximo de 1 g/kg/día. Evitar ayunos prolongados (las horas de ayuno, dependerán de la edad del paciente, desde 3 horas en el neonato hasta 10 horas en el adulto).

- En la deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD), ver tabla 3 a, al haber iniciado BIOTINA + NCG el amonio se ha normalizado pronto, por lo que posiblemente no precise dieta especial. No quitar biotina ni NCG hasta confirmar que no sea una MCD.

E) Nutrición parenteral:

- Aporte proteico: seguir misma pauta del apartado B) en forma de aminoácidos endovenosos comenzando con 0,3 g/kg/día y aumentándolos hasta un máximo de 0,8 g/kg/día, siempre que lo tolere.
- Kilocalorías no proteicas
 - Sospecha de alteración de la β -oxidación: sin lípidos y con glucosa a 15 - 20 mg/Kg/min + insulina si precisara.
 - Otros diagnósticos: distribución de las calorías no proteicas con 60-70% como carbohidratos y 40-30% como lípidos.

2.2. Tratamiento farmacológico en fase subaguda para todos los diagnósticos

Lo primera a retirar, una vez que los niveles de amonio estén normalizados, es el benzoato sódico (en caso de haberlo utilizado, insistimos NO poner en trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos) para cualquier etiología, salvo en los defectos del ciclo de la

urea que lo llevara previamente a su descompensación. En éstos pacientes bajar la dosis de benzoato sódico a 0,25 g/kg/día una vez normalizados los niveles de amonio.

El resto de la medicación (N carbamil glutamato, Fenilbutirato, L-arginina y Cofactores) deben mantenerse igual hasta conocer el resultado definitivo del análisis de las muestras biológicas para diagnóstico.

PARTE III:

ANEXO I: Tratamiento nutricional, formulas.

ANEXO II: Tratamiento farmacológico

¡¡HAY QUE DARLES ENERGIA (Kcal)!!

El objetivo del tratamiento nutricional es aportar una cantidad de calorías suficientes para impedir el catabolismo proteico y los líquidos necesarios para conseguir una buena diuresis.

- **Supresión de las proteínas durante 24-48 horas**
- **Incremento de las calorías de su ingesta habitual en un 10%**
- **Líquidos:** Se ofrecerán 1,5 las necesidades basales.

Si edema cerebral, reconsiderar el volumen hasta un máximo de NB.

Si medidas extracorporales no limitarlos.

3.1. Tipo de alimentos (ver tablas 10, 11, 12 y 13)

a) *Alimentos APROTEICOS*

- ***Fórmulas altamente energéticas con hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y minerales y exentas en proteínas*** (Tabla 12). Prohibidos en trastornos de la \square oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cualquier longitud de cadena.
 - **Fórmula PFD1:** por 100gr de producto: 60gr de HdeC (polímeros de glucosa, almidón de maiz, sacarosa), 32gr Lípidos y 530 calorías . Se prepara al 13% (un cacito de 4.3 gr de polvo por cada 30 cc de agua) y así conseguimos 68 Kcal, 7.9 gr de HdeC y 4.1 gr de líp. por 100ml.
 - **Fórmula PFD2:** por 100gr de producto: 88gr gl, 4,8gr L, y 400 calorías. La dilución recomendada es del 21.3% (un cacito de 14.9 gr de polvo por cada 60 cc de agua. Para hacer 500 cc de leche se añaden 7 cacitos a 420 cc de agua). Así conseguimos 85 Kcal, 18.7 gr de H de C y 1.02 gr de grasa por cada 100 cc.

- **Energivit (SHS):** por 100gr de producto: 66,7gr HdC (jarabe de glucosa), 25 gr L y 492 Kcal. Se prepara al 15% (un cacito de 5 gr por cada 30 cc de agua) y con ello conseguimos 74 Kcal, 10 gr de Hde C y 3.75 gr de grasa por 100 cc.

➤ **Polímeros de glucosa** (tabla 8):

- **Dextrinomaltosa**, disuelta en agua o en solución de electrolitos o en zumo (tabla 8). Único aporte indicado en β oxidación de ácidos grasos de cadena media y corta y en el paciente nuevo.

➤ **Aceites de cadena larga (LCT) o media (MCT).**

- El MCT sería la única grasa que se podría administrar en los trastornos de la β oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Existen preparados orales como Aceite MCT o en solución acuosa (Liquigen, SHS)(tabla 11). No hay MCT endovenoso.

b) *Fórmulas nutricionales completas con todo el contenido en grasas en forma de MCT*

- **Monogén (SHS):** 100 g de producto aportan 424 Kcal, 11.4 g de proteínas, 68 g de hidratos de carbono y 11.8 g de grsa, de las cuales el 90 % es MCT. Indicada en los trastornos de oxidación mitocondrial de acidos grasos de cadena larga, una vez controladas las cifras de amonio. (tabla 11)

c) *Módulos de aminoácidos esenciales* (tabla 13)

- **Essential Amino Acid Mix (SHS):** 100 g de producto aportan 316 kilocalorías y 79 g de proteínas. La dilución recomendada es al 5%. No lleva grasas.
- **Dialamine (SHS):** realmente es un suplemento de aminoácidos esenciales + carbohidratos. 100 g de producto aportan 360 kilocalorías, 25 g de proteínas y 65 g de carbohidratos. La dilución recomendada es al 20%. No lleva grasas.
- **Fórmula nutricionalmente completa** con el cuerpo proteico en forma de aminoácidos esenciales: **Fórmula WND 1** (Mead Johnson): 100 g de producto aportan 500 kilocalorías, 6.5 g de proteínas, 60 g de carbohidratos y 26 g de lípidos. Puede prepararse hasta una concentración del 15%.

3.2. Cantidad de los alimentos

En general, se suprimirán las proteínas durante 24-48 horas, reintroduciéndolas después de forma progresiva, aportando siempre la cantidad apropiada de calorías y

líquidos para su edad y peso. Hay que incrementar las calorías en un 10% y los líquidos entre 1 y 1,5 veces las necesidades basales.

Para mayor facilidad se pueden seguir las indicaciones de las Tablas 5-10 en función del diagnóstico y de los aportes que queramos dar de calorías y de proteínas

La cantidad total se dará en tomas frecuentes, cada 2-4 horas ó en NEDC si el niño tiene gastrostomía o sonda nasogástrica/transpilórica.

3.3. En caso de fracaso de tolerancia oral pasar a parenteral

Perfusión de glucosa a 10 - 15 mg/kg/min (suero glucosado al 10% a 6-9 cc/kg/hora) con aporte de iones adecuados. En los pacientes que no tienen defectos en la oxidación de los ácidos grasos se pueden añadir grasa a 1-2 g/kg/día iv.

3.4: Tratamiento farmacológico

1. Enfermedades del ciclo de la Urea

- Fenilbutirato sódico (AMMONAPS®): 250 -500 mg/kg/día v. oral en 4 dosis
- Benzoato sódico: 250 - 500 mg/kg/día oral o iv, no poner si no es necesario.
- L-Carnitina 100- 200 mg/kg/día vo, iv se recomienda 50 - 100 mg/kg. En LCHAD no sobrepasar 15 mg/kg/día
- L-Arginina: (no en el déficit de arginasa ni en Atrofia Gyrate)
700 mg/kg/día vo ó iv (ASS, ASL); 100-150 mg/kg/día vo ó iv (CPS y OTC)
- L- Citrulina 100-350 mg/kg/día vo (OTC, CPS y NAGS)
- N-Carbamil Glutamato (CARBAGLU®) (NAGS y CPS): 100-200 mg/kg/día vo

2. Síndrome HHH (Hiperamoniemia, Hiperornitinemia, Homocitrulinuria)

- L-Ornitina 100 mg/kg/día

3. Intolerancia a proteínas con lisinuria

- L- Citrulina 700 mg/kg/día

4. Deficiencia de Ornitin aminotransferasa (OAT) Atrofia gyrata

- Vitamina B6 200-600 mg/día
- Dieta restringida en arginina

5. Citrulinemia tipo 2

- Dieta pobre en galactosa, y limitada en proteínas de alto valor biológico (1,5 g/kg)

- Arginina 150 mg/kg/día
- Fenilbutirato 250 - 500 mg/kg/día

6. Acidemias orgánicas

- Carnitina: 100-200 mg/kg /día vo ó 50 - 100 mg/kg/día iv
- Biotina, Vitamina H, (Medebiotin forte ®):
 - .- 10 mg/6 horas oral (A. propiónica).
 - .- 60 - 80 mg/día en Deficiencia múltiple de carboxilasas y de Biotinidasa.
- Metronidazol: 10mg/kg/día 10 días/mes (A. Propiónica y Metilmalónica)
- Vitamina B12 (hidroxicobalamina) (Megamilbedoce ®): 1-2 mg/día im (Metilmalónica)
- L-Glicina: 150-300 mg/kg/día (A. isovalérica y 3 metil crotónica)
- L-isoleucina: Añadir al tratamiento, de cualquier acidemia especialmente en acidemias Propionica y Metilmalónica, si hay lesiones de la piel.
200 - 500 mg en < 12 meses; 400-700 mg en > de 12 meses

7. Síndrome Hiperinsulinismo e Hiperamoniemia persistente

- Diazóxido 5 -15 mg/kg/día vo, repartir en 3 - 4 dosis/día.
- N-Carbamil Glutamato (CARBAGLU®): dosis ya referidas

8. Hiperamoniemia en relación con ácido valproico

- Retirada del valproico
- Carnitina: 100-150 mg/kg/día vo
- N-Carbamil Glutamato (CARBAGLU®): dosis ya referidas

9. Tratamiento en Trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos

- Carnitina: 100 mg/kg/día en defecto del transportador de carnitina citoplasmática
50-100 mg/kg/día en el déficit de MCAD.
10 -15 mg/kg/día en LCHAD.

La carnitina puede ocasionar cardiotoxicidad en: LCHAD, LCAD y en los defectos del transporte mitocondrial de la carnitina.

- Riboflavina: 150-200 mg/día (MADD)
- Diazóxido: 8-15 mg/kg/día (SCHAD)

Bibliografía

1.--**Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders.** *Gregory M. Enns, Susan A. Berry, Gerard T. Berry, William J. Rhead, et al.* **The New England Journal of Medicine.** Boston: May 31, 2007. Vol. 356, Iss. 22; pg. 2282