

# Hiperamonemia

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

- Por favor, leer con atención. Es importante administrar un tratamiento meticuloso ya que existe alto riesgo de complicaciones neurológicas, incluso de edema cerebral.
- Si las recomendaciones no se comprenden o tiene algún problema concreto, deben plantear sus dudas al especialista de guardia.

## PROTOCOLO SÓLO PARA EL MANEJO URGENTE INMEDIATO

- \_\_\_\_\_ tiene un trastorno del ciclo de la urea.
- Las principales complicaciones agudas son las hiperamonemias y encefalopatías.
- Iniciar este tratamiento si el paciente está evidentemente afectado, tiene vómitos, somnolencia, no colabora o presenta un comportamiento extraño. No retrasar en caso de duda.
- Emplear cánula intravenosa y enviar la sangre (tubo heparinizado) para análisis urgente de amonio en plasma.
- Administrar inmediatamente 200 mg/kg. de glucosa (2 ml/kg. de glucosa al 10% ó 1 ml/kg. de glucosa al 20%) a lo largo de unos pocos minutos.
- Administrar 10 ml/kg. de solución salina normal, salvo en casos de mala circulación periférica o en un paciente que se encuentre en estado de shock. En esta situación, administrar un bolo de 20 ml/kg. de solución salina normal inmediatamente después de la glucosa. Repetir el bolo de solución salina si persiste la mala circulación como se haría con un paciente no metabólico en estado de shock.
- Continuar administrando 5 ml/kg./h de glucosa al 10%
- **NO ESPERAR** - Avisar al pediatra de guardia ya que los pacientes precisan medicamentos especializados **URGENTEMENTE**.
- Llamar a la farmacia y pedir preparados intravenosos de benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina.
- En caso de cualquier duda el niño deberá ser ingresado, aunque sólo sea necesario para un breve periodo de observación.

**1**

## Antecedentes

El ciclo de la urea convierte el amonio en urea y en la actualidad están bien documentados los defectos en todos sus pasos. Todos causan hiperamonemia, aunque de diverso grado, asociada a otros trastornos metabólicos. Todos estos trastornos pueden producir graves complicaciones neurológicas y el tratamiento de la enfermedad aguda es urgente. Los trastornos cubiertos por este protocolo son:

**Citrulinemia (deficiencia de argininosuccinato sintetasa, CIT)**

**Aciduria argininosuccinica (deficiencia de argininosuccinato liasa, ASA)**

El objetivo del tratamiento consiste en reducir la producción de amonio, por lo que los pacientes son tratados con una dieta de bajo contenido de proteínas y fármacos que potencian la eliminación del nitrógeno por vías alternativas.

La descompensación con frecuencia se desencadena como consecuencia de una sobrecarga metabólica por enfermedad febril, en particular gastroenteritis, ayuno y sobrecarga de proteínas, pero no siempre la causa es evidente. Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles: letargo, pérdida de apetito o exacerbación de signos neurológicos preexistentes (irritabilidad, arrebatos, etc.). Los vómitos son frecuentes y siempre deben ser tomados en serio. Sin embargo, pueden presentarse signos difíciles de valorar como simplemente "no estar bien". Siempre escuchar con atención a los padres. Es probable que estén bien informados. Debe tener presente que en las fases más iniciales puede no estar elevada la concentración de amonio en plasma, probablemente porque haya acumulación de glutamina en el cerebro antes de incrementarse el amonio en sangre. La principal complicación de estos trastornos es el edema cerebral.

**2**

## Llamadas telefónicas

Si se recibe una llamada telefónica de una familia con un niño que no está bien, recordar los siguientes pasos importantes:

- a. Iniciar el régimen de urgencia si no se ha hecho ya.
- b. Evitar retrasos en el traslado al hospital.
- c. Traer la medicación.
- d. Traer detalles del régimen de urgencia / un informe del hospital.

## HIPERAMONEMIA

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

Casi todos los pacientes que se presenten en el hospital precisarán ser ingresados. Sólo debe permitir que el niño vuelva a casa si usted y la familia están totalmente convencidos y han comentado los problemas con el especialista de guardia. La familia debe tener un plan claro de actuación y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

**Ante la existencia de cualquier duda el niño deberá ser ingresado, aunque sólo sea necesario para un breve periodo de observación.**

3

### Plan inicial y manejo en el hospital

Solicitar ingreso en la UCI / Unidad de Cuidados Intensivos si el niño está en estado de shock o claramente muy enfermo.

Si está ingresado en la unidad metabólica / de medicina general realizar una cuidadosa valoración clínica incluyendo presión arterial y la escala de coma de Glasgow, aunque el paciente no de muestras de encefalopatía. Esto ayudará a otros miembros del personal a detectar si se produce un deterioro en el niño, especialmente durante el cambio de turno.

Se deben realizar las siguientes pruebas de sangre:

- pH y gases
- Amonio
- Urea y electrolitos, glucosa (laboratorio)
- Hemograma completo
- Aminoácidos (cuantitativo)
- Hemocultivo

4

### Manejo

Las decisiones sobre el manejo deben basarse primordialmente en la situación **clínica**. Es especialmente importante reconocer cualquier grado de encefalopatía.

La primera decisión terapéutica es si el niño puede ser tratado de forma oral o necesita terapia intravenosa.

## HIPERAMONEMIA

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

Los factores que influyen en la decisión incluyen lo enfermo que está el niño y si en el pasado ha sufrido deterioros repentinos.

¿El niño tolera líquidos por vía oral?

**Si el niño está relativamente bien** ► puede ser tratado oralmente pero debe valorarse muy cuidadosamente.

**Si el niño evidentemente está mal** ► debe ser tratado con líquidos intravenosos.

**En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.**

### A. ORAL

Si el niño está relativamente bien y no tiene vómitos puede administrarse alimentación oral. Debe emplear el Protocolo para el manejo urgente. Este se debe administrar de forma continua si existe el riesgo de vómitos o mediante pequeños y frecuentes bolos.

EDAD (Años)	CONCENTRACIÓN POLÍMEROS DE GLUCOSA (G/100ML)*	VOLUMEN DIARIO TOTAL**
0 - 1	10	150 - 200ml/kg
1 - 2	15	100ml/kg
2 - 6	20	1200 - 1500ml
6 - 10	20	1500 - 2000ml
>10	25	2000ml

\*Pedir la ayuda del dietista local si es necesario

\*\*El volumen para cada toma normalmente será esta cifra dividida por 12.

## HIPERAMONEMIA

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

**Electrolitos:** Rara vez resulta necesario añadir sodio ya que se administra en grandes cantidades con los fármacos (ver abajo - 1g de benzoato sódico y fenilbutirato sódico contiene 7 mmol de Na y 5,4 mmol de Na, respectivamente). No obstante, los pacientes pueden necesitar suplementos adicionales de potasio.

**Fármacos:** El paciente además debe ser medicado con benzoato sódico, fenilbutirato sódico y arginina. Se deben dividir en 2 dosis por hora para reducir el riesgo de vómitos.

Tratar cualquier infección o estreñimiento (los cuales aumentan la absorción de amonio del intestino). No está demostrada la eficacia de la lactulosa.

FÁRMACO	DOSIS EN PACIENTES ENFERMOS *
Benzoato sódico	Hasta 250 mg/kg./día
Fenilbutirato sódico	Hasta 500 mg/kg./día
Arginina	Hasta 600 mg/kg./día

### B. VIA INTRAVENOSA

La mayoría de los niños precisarán terapia intravenosa que deberá iniciarse INMEDIATAMENTE:

- Administrar **inmediatamente** 200 mg/kg. de glucosa (2 ml/kg. de glucosa al 10% ó 1 ml/kg. de glucosa al 20%) a lo largo de varios minutos.
- Administrar 20 ml/kg. de solución salina normal en forma de bolo inmediatamente. Repetir la administración del bolo de suero si persiste la mala circulación como se haría con un paciente no metabólico en estado de shock.
- Continuar administrando 5 ml/kg./h de glucosa al 10% hasta que esté lista la siguiente disolución - ver abajo.

## HIPERAMONEMIA

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

- Calcular rápidamente el déficit y el régimen de mantenimiento y preparar los líquidos intravenosos.
  - ▶ Déficit: Estimarlos mediante los signos clínicos si no se dispone del peso reciente.
  - ▶ Mantenimiento: Fórmula para calcular el volumen diario de líquidos de mantenimiento 100 ml/kg. para los primeros 10 kg. de peso, luego 50 ml/kg. para los siguientes 10 kg. y 20 ml/kg. para el peso restante, empleando para ello el peso rehidratado calculado. Descontar el líquido ya administrado del total para las primeras 24 horas.

Se supone que al paciente se le administrará benzoato sódico y fenilbutirato sódico en dosis standard, por lo tanto emplear solución salina al 0,18% / glucosa al 10%. Si no, emplear solución salina al 0,45% y glucosa al 10%.

- Una vez calculado el déficit y el régimen de mantenimiento, administrar durante las siguientes 6 horas 1/3 del total del preparado para 24 horas, y el resto durante las siguientes 18 horas. Continuar administrando la misma disolución si siguen siendo necesarios los líquidos intravenosos.
- Comprobar los electrolitos cada 24 horas si se siguen administrando líquidos por vía intravenosa.

La hiperglucemia puede ser un problema. Si la glucosa en sangre supera los 14 mmol/L (252 mg/L) y hay glucosuria, iniciar una infusión de insulina de acuerdo con el protocolo local para diabéticos en lugar de reducir la ingesta de glucosa.

Potasio: Es frecuente la hipocalemia y debe añadirse potasio una vez controlado el paciente y conocida la concentración de potasio en plasma. No se añade de inicio debido a la posibilidad de preinsuficiencia renal.

### MEDICACIÓN

Deben administrarse benzoato sódico y fenilbutirato mediante infusión intravenosa continua, salvo en los casos más leves. Estos fármacos pueden administrarse juntos: la concentración máxima para la infusión es de no más de 1 gramo de cada fármaco por 50 ml de dextrosa al 5 o 10%.

## HIPERAMONEMIA

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

Se debe administrar inicialmente una dosis de sobrecarga seguida de la dosis de mantenimiento.

FÁRMACO	DOSIS DE SOBRECARGA DURANTE 90 MINUTOS	SEGUIDO DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO DURANTE 22,5 HORAS	DOSIS DIARIA MÁXIMA (TRAS 24 HORAS Y EN ADELANTE)	CONTENIDO DE SODIO EN LA DOSIS DIARIA DE MANTENIMIENTO
Benzoato sódico	250 mg/kg.	250 mg/kg.	Hasta 500 mg/kg.*	3,5 mmol/kg./día
Fenilbutirato sódico	250 mg/kg.	350 mg/kg.	Hasta 600 mg/kg.*	2,8 mmol/kg./día
Arginina	350 mg/kg.	350 mg/kg.	600 mg/kg.	Nada

\*El empleo de dosis máximas sería excepcional. Normalmente sería suficiente una dosis de 250 mg/kg./día.

**ADVERTENCIA. Se recomienda que las dosis sean comentadas con el centro regional de metabolismo.**

Tratar cualquier infección.

5

## Evolución

Si existe cualquier indicio de encefalopatía (letargo, comportamiento extraño, etc), iniciar observaciones neurológicas- al menos cada hora- y buscar la ayuda de un especialista. En estas circunstancias se deberá reducir el volumen de líquidos y administrarse a través de una vía central mediante disoluciones concentradas para minimizar el riesgo de edema cerebral.

**Control:** A las 4-6 horas, o menos, volver a realizar una valoración. Si se produce un cambio a peor, repetir la valoración clínica que deberá incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.



## HIPERAMONEMIA

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

### Analíticas de sangre:

pH y gases en sangre.  
Amonio.  
Urea y electrolitos.

Si mejora, continuar. Para líquidos intravenosos y medicación consultar la sección anterior.

Si se ha deteriorado (estado clínico, acidosis, hiperamonemia, sobrecarga de líquidos), consultar al especialista. Puede que sea necesario considerar con urgencia la hemofiltración (hemodiálisis). Tomar nota que la diálisis peritoneal es menos eficiente. La exanguinotransfusión es peligrosa y no debe emplearse.

6

## Reintroduciendo la alimentación oral

Volver a iniciar la alimentación enteral lo antes posible ya que esto permite administrar muchas más calorías de forma segura. Se suele administrar un polímero de glucosa soluble inicialmente al 10%, aumentando tanto el volumen como la concentración en función de la tolerancia. Es costumbre retrasar la incorporación de proteína o aminoácidos, pero esto sólo prolonga el periodo de catabolismo. Si es necesario, consultar al dietista local para más detalles.

7

## Alta

Sólo debe permitir que el niño vuelva a casa si usted y la familia están totalmente convencidos y han comentado los problemas con el especialista de guardia. La familia debe tener un plan claro de actuación y estar preparada para regresar si el niño sufre un empeoramiento.

Para más información consulten la siguiente referencia:

Fernades J, Saudubray J-M, van de Berghe G, Walter JH (editores) Enfermedades Metabólicas Innatas. Diagnóstico y tratamiento. Cuarta edición. Primavera 2006.

## HIPERAMONEMIA

CITRULINEMIA (DEFICIENCIA DE ARGININOSUCCINATO SINTETASA, CIT) Y ACIDURIA ARGININOSUCCINICA

**27/03/08**

**Fecha de la próxima revisión: Marzo 2010**

---

### NOTAS IMPORTANTES (CONDICIONES DE USO)

Existe muy poca base de evidencia para el manejo de los errores innatos, por lo que estos protocolos han sido escritos teniendo en cuenta lo que se consideran las mejores prácticas actuales. Han sido revisados meticulosamente pero aún así puede haber errores. No puede asumirse ninguna responsabilidad en absoluto como resultado del uso de esta información.

Estas guías son aplicables a la mayoría de los pacientes, aunque habrá ocasiones en que sea apropiado un manejo alternativo.

Estos protocolos han sido traducidos a partir de los originales en inglés de la página web de la British Inherited Metabolic Disease Group. La BIMDG no asume responsabilidad alguna por cualquier posible error.

Traductor al castellano: Mike Vidal Lería

Supervisión médica de la traducción: Dr. Luis Aldamiz-Echevarría