

Protocolo de emergencia

TRASTORNOS CICLO DE LA UREA – II

CITRULINEMIA I Y ACIDURIA ARGINOSUCCINICA

Fecha de revisión v2: 23-2-24

1. Fundamento

- El ciclo de la urea convierte el amonio en urea, en el que intervienen varias enzimas. Todos estos trastornos pueden causar complicaciones neurológicas graves y el tratamiento de las situaciones agudas es urgente. Los trastornos incluidos en este protocolo son:
 - Citrullinemia (argininosuccinate synthetase deficiency, CIT)
 - Argininosuccinic aciduria (argininosuccinate lyase deficiency, ASA)
- El tratamiento está dirigido a reducir la producción de amonio por lo que los pacientes son tratados con una dieta baja en proteínas y medicamentos que favorecen la eliminación de nitrógeno por vías alternativas.
- La descompensación es a menudo provocada por el estrés metabólico como una enfermedad febril, especialmente diarrea o vómitos, ayunas o excesiva ingesta proteica, aunque a veces no se objetiva una causa obvia.
- Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles tales como letargia, rechazo de tomas o exacerbación de problemas neurológicos preexistentes (irritabilidad, convulsiones,...). Los vómitos son frecuentes y siempre deben ser tomados en serio. A veces los síntomas pueden ser difíciles de evaluar (irritabilidad o simplemente “no está bien”).
- En una fase muy precoz, la concentración de amonio en plasma no está elevada, probablemente porque hay una acumulación de glutamina en el cerebro antes de que el amonio aumente en sangre. La principal complicación de estos trastornos es el edema cerebral

2 . Atención en Urgencias

- La mayoría de los pacientes que acuden al hospital requerirán ingreso o al menos en Observación de Urgencias.
- Sólo se permitirá el alta si tanto el pediatra como los padres están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

3.-Manejo de la urgencia

Lo más importante es valorar el estado de encefalopatía para decidir si el niño se queda en Urgencias, ingresa en la Sala de Hospitalización o en la UCI.

3.1. Analítica

Ph y gases, glucemia

Amonio (sin garrote, en hielo, procesar inmediatamente)

HMG, BQ con GOT/GPT , iones, PCR

Aminoácidos (centrifugar suero y congelar)

Coagulación

Hemocultivo

3.2. ¿Vía oral o vía IV?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico.

Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de enfermedad del niño
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral
- La rapidez como en ocasiones anteriores se descompensó.
- **En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.**

3.3. Vía oral

El niño está relativamente bien, no está vomitando y niveles de amonio < 50-80 $\mu\text{mol/L}$

3.3.1. Reducir 50% aporte proteico

Incluye los alimentos con proteína natural y los suplementos de aminoácidos esenciales que suelen tomar estos pacientes (UCD® Anamix infant/ junior, Vitaflo® EAA, Dialamine®, WND®1-2....)

3.3.2 Maltodextrina

-Preparado: A partir de polímero de glucosa ó maltodextrina en polvo (Fantomalt®)

-Administración: bebida frecuente regular o bolos pequeños.

-Cantidad a administrar:

| Edad (años) | Concentración del polímero de glucosa (Fantomalt®) (g/100ml) | Volumen diario total(***) |
|-------------|--|---------------------------|
| 0-1 (*) | 10 | 150-200 ml/kg |
| 1-2 (**) | 15 | 100 ml/kg |
| 2-6 (**) | 20 | 1200-1500 ml |
| 6-10 (**) | 20 | 1500-2000 ml |
| >10 | 25 | 2000 ml |

(*) Cantidades sugeridas durante el primer año

Edad 0-3 meses...45-80ml cada 2 horas o 70-120ml cada 3 horas diurnas y nocturnas

Edad 4-6 meses...85-100 ml cada 2 horas o 130-150ml cada 3 horas diurnas y nocturnas

Edad 7-9 meses...90-100ml cada 2 horas o 130-150ml cada 3 horas diurnas y nocturnas

Edad 10 a 12 meses...100ml cada 2 horas o 150 ml cada 3 horas día y noche

(**)Cantidades sugeridas desde el año de vida

1-3 años.....Ofrecer 100ml cada 2 horas o 150ml cada 3 horas día y noche 3-4 años.....Ofrecer 110 ml cada 2 horas o 170ml cada 3 horas día y noche

5-8 años.....Ofrecer 130ml cada 2 horas o 200ml cada 3 horas día y noche 9-10 años.....Ofrecer 150ml cada 2 horas o 220ml cada 3 horas día y noche

(***) El volumen total diario se puede dividir por 12 y dar esa cantidad cada dos horas

Electrolitos

Rara vez es necesario añadir sodio si toman fenilbutirato sódico que aporta 7 mmol de Na por cada gramo. Si presentan síntomas de GEA puede ser necesario añadir el polímero de glucosa a una Solución de rehidratación oral para una concentración final del 10% (así tendrá una osmolaridad final del 320 mOsm/kg)

Valorar si puede necesitar suplementos de potasio adicionales.

3.3.3. Fármacos

El paciente también suele tomar medicamentos (fenilbutirato sódico/de glicerol y arginina). En caso de emergencia siempre debe haber un aumento de la dosis respecto de las dosis utilizadas habitualmente. Las dosis deben ser divididas para darlas cada 2 horas de modo que se reduzca el riesgo de vómitos.

*Fenilbutirato de sodio (Ammonaps®, Pheburane®)

.....oral o por SNG.....500 mg/Kg/día en emergencias

.....250 mg/Kg/90 minutos

.....250 mg/Kg/24 horas....20 mg/Kg/2 horas

*Fenilbutirato de glicerol (Ravicti®)

.....oral o SNG

Dosis habitual del paciente ajustando según niveles de amonio, pudiendo aumentar hasta 500 mg/kg/día. Repartida en 4 dosis con las tomas

*Arginina: oral o SNG

<20 Kg: 100-300 mg/Kg/24 horas.....en 4 dosis al día

>20 Kg: 2,5-6 g/m² ...en 4 dosis al día

*Si vómitos o náuseas..... Ondasentrón 0,15 mg/Kg/dosis

*Si estreñimiento..... Lactulosa

3.4. Vía Intravenosa

Principales indicaciones:

- Vómitos
- Deshidratación
- Letargia
- Regular estado general
- Amonio >80-100 $\mu\text{mol/L}$

3.4.1. Suspender aporte proteico enteral (proteína natural y proteína sintética)

3.4.2. Fluidos

- a) Glucosa 200 mg / kg (2 ml/kg de glucosado al 10 %) en unos minutos .
- b) Solución salina 0.9% 5 ml/kg (10-20 ml/Kg si shock o circulación periférica deficiente) en bolo inmediatamente después de la glucosa .
- c) Continuar con glucosa al 10 % a 5 ml/kg/h hasta preparar la solución IV siguiente
- d) Solución IV

-Cantidad: Déficit + mantenimiento

Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible.

Mantenimiento :

100ml/kg para la primera 10kg

50 ml/kg para los siguientes 10kg

20 ml/Kg a partir de entonces.

Deducir el fluido ya dado del total para las primeras 24 horas.

Perfusión: Glucosado al 10 %.....500 ml

CINa 20%*15 ml (para aporte Na 100mEq/L)

CIK 2M5 ml (para aporte K 20 mEq/L)

*Si el paciente recibe Benzoato sódico o fenilbutirato sódico precaución con los niveles de sodio pues puede ser necesario disminuir el aporte de Na en el gotero.

-Ritmo: 1/3 de las 24 horas en 6 horas y el resto en 18 horas.

-Si hiperglucemia, añadir insulina IV.

-Añadir potasio cuando orine si K normal en plasma.

3.4.3 Fármacos

1.-Quelantes de amonio

a) Si se dispone de Ammonul IV (BS + FBS)

AMMONUL® iv ampollas de 5 g/50 ml (Requiere vía central)

Dosis de choque (0-90 min)..... < 20 kg: 250 mg (2,5 ml) /Kg

(diluir en 25 ml/kg de SG 10%)

> 20 kg: 5,5 g/m²

Después 90 min hasta 24 horas...< 20 kg: 250 mg (2,5-5 ml)/Kg/día en perfusión continua

Máximo 12 g/día

(diluir en 25 ml/Kg de SG 10%)

>20 kg: 5,5 g/m²/día

Cálculo práctico...Excel de BIMD

b) Si no se dispone de Ammonul IV sino de BS IV y FBS oral

B1)BENZOATO SÓDICO iv

-El BS se preparan con glucosado al 10 %

-Concentración máxima 2,5 g. en 50 ml o 25 g en 500 ml

-Dosis por Kg: 250 mg BS a pasar en 90 minutos

250 mg BS a pasar en 24 horas

B2)FENILBUTIRATO DE SODIO: polvo (por SNG)

-Dosis por Kg: 250 mg FBS a pasar en 90 minutos

250 mg FBS a pasar en 24 horas

-FBS (Amonnaps®): 1,2 g = cuchara pequeña blanca, 3,1 g = cuchara mediana amarilla

Se mezcla el granulado con agua hasta que no quede granulado seco (remover la solución ayuda a disolver el granulado). Al disolver el granulado en agua se obtendrá un líquido lechoso de color blanco.

-FBS (Pheburane® suspensión) 350 mg/mL, lleva jeringa para dosificar en gramos.

Cada 1 g de Pheburane® suspensión contiene 124 mg (5.4 mmol) de sodio

Dosis máxima diaria de Pheburane® suspensión 20 g.

B3) FENILBUTIRATO DE GLICEROL Ravicti®(líquido, por SNG)

Dosis habitual del paciente, pudiendo aumentar la dosis en función de los niveles de amonio hasta 500 mg/kg/día (en 3-4 dosis)

Se puede asociar con el benzoato sódico iv

2.- Arginina

-IV

-600 mg/Kg/día:

300 mg/Kg a pasar en 90 minutos

300 mg/Kg a pasar en 24 horas

Resumen

| Fármaco | Dosis de carga 90 minutos | Mantenimiento 90 min-24h horas | Máxima dosis diaria | Contenido diario de Na |
|------------------------------|---|---|---------------------------|---------------------------|
| Benzoato sódico | 250 mg/kg (bolo) >20Kg: 5,5 g/m ² | 250 mg/kg >20 Kg: 5,5 g/m ² /día | 500 mg/kg | 3.5 mmol/kg/d |
| Fenilbutirato sodio | 250 mg/kg (bolo) | 250 mg/kg | 500 mg/kg | 2.8 mmol/kg/d |
| Fenilbutirato de glicerol | = | = | = | 0 |
| Arginina | 300 mg/kg | 300 mg/kg | 600 mg/kg | 0 |

*Carnitina.....100 mg/Kg/día en 4 dosis.

*Tratar la infección

*Tratar estreñimiento (Lactulosa)

3.5. Control evolutivo

- A las 4-6 horas, o menos, volver a valorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.
- Analítica a controlar : pH y gases en sangre, amonio y electrolitos.
- Si no hay mejoría o deterioro (hiperamonemia, estado clínico) valorar hemofiltración. Diálisis peritoneal es menos eficiente.
- Volver a iniciar la alimentación por vía oral 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. Además se inicia con aminoácidos esenciales a las 24-36 horas para evitar catabolismo proteico.

Bibliografía

- Haberle J, Rubio V. Disorders of Urea cycle disease. En: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. (editors) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 7th Edition. Springer 2022
 - Procedimientos de urgencia y de situaciones de riesgo. Enfermedades raras metabólicas. Disponible en <https://aecom.com.es/wp-content/uploads/2024/02/PROTOCOLO-DE-URGENCIAS.pdf>
 - Protocolos de emergencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BMIDG). Disponible en <https://bimdg.org.uk/emergency-guides/#aioseo-paediatric-emergency-guidelines>
- Pintos G, Vilaseca MA, Briones P, Sanjurjo P. Trastornos del ciclo de la urea. (Protocolo AECOM). En :Sanjurjo P ed. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Ed. AECOM 2018.
- Disponible en <https://aecom.com.es/wp-content/uploads/2024/02/protocolos-AECOM-2-ed.pdf>