

**Protocolo de emergencia**  
**ACIDEMIA METILMALONICA**

Fecha de revisión v1: 30-11-13

Fecha de revisión v2: 20-9-2024

### **1.Fundamento**

- La acidemia metilmalónica (AMM) es causada por una deficiencia en metilmalonil CoA mutasa, una enzima de la ruta catabólica de aminoácidos (isoleucina , valina , treonina y metionina ) , así como cadenas laterales de colesterol , ácidos grasos de cadena impar y propionato libre desde el intestino . El cofactor de esta enzima es la vitamina B12 (hidroxocobalamina).
- El tratamiento pretende reducir las fuentes de los precursores por lo que los pacientes son tratados con una dieta baja en proteínas junto con carnitina y metronidazol. Algunos pacientes responden a dosis farmacológicas de vitamina B12.
- La descompensación es a menudo provocada por el estrés metabólico como una enfermedad febril , especialmente diarrea o vómitos, ayuno, o estreñimiento, aunque a veces no se objetiva una causa obvia.
- Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles tales como letargia, rechazo de las tomas o exacerbación de signos neurológicos ya presentes tales como trastornos del movimiento,...
- 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”).
- Siempre hay que escuchar a los padres con cuidado,

### **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 primero es administrar a todos los pacientes 1-2 mg de hidroxocobalamina IM en dosis única***

### 3.1. ¿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
- **En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.**

### 3.2. Vía oral

El niño está relativamente bien y no está vomitando.

3.2.1. STOP proteínas: la ingesta de proteínas (proteína natural y proteína sintética en forma de su fórmula especial sin aminoácidos MTVI) se disminuye al 50% o se detiene temporalmente (24-48h)

#### 3.2.2. Aumentar aporte calórico libre de proteínas: 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

Si presentan vómitos y/o diarrea puede ser necesario añadir el polímero de glucosa o maltodextrina en polvo Fantomalt® a una Solución de rehidratación oral (SRO) para una concentración final del 10%, es decir 10 g de dextrinomaltoza en 100 ml de SRO (así tendrá una osmolaridad final del 320 mOsm/kg).

### 3.2.2.Fármacos

\*Carnitina .....doblar dosis habitual 200 mg/Kg/día en 4 dosis.

\*Metronidazol...7,5 mg/Kg/8h

\*Tratar la infección

\*Tratar el estreñimiento (no con lactulosa porque fermenta a propionato por la flora intestinal).

### **3.3. Vía Intravenosa**

Principales indicaciones:

- Vómitos
- Deshidratación
- Letargia
- Regular estado general

#### 3.3.1.Fluidos

a) Glucosa 200 mg / kg (2 ml/kg de glucosado al 10 %) en unos minutos .

b) Solución salina normal 10 ml/kg (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 : en la AMM se recomienda un 20 % más que en otras metabolopatías.

*120ml/kg para la primera 10kg*

*60 ml/kg para los siguientes 10kg*

*25 ml/Kg a partir de entonces.*

*Muchos pacientes con AMM tienen un defecto tubular renal de manera que no pueden concentrar o acidificar la orina. Los volúmenes*

*recomendados se han ajustado para tener en cuenta este factor.*

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

- Perfusión: Glucosado al 10 % .....500 mL
  - CINa 20% .....15 mL (100 mEq/L de sodio)
  - CIK 2M.....5 mL
- Ritmo: 1/3 de las 24 horas en 6 horas y el resto en 18 horas.
- Si hiperglucemia, añadir insulina IV.
- Añadir potasio sólo si la cifra es menor de 3,5 mEq/l (protocolo británico) por la IR.

### 3.3.2.Acidosis

-Si pH < 7,2 o EB > 10 mmol/l..... bicarbonato sódico

- Corregir la mitad en la 1º hora de tratamiento

$0,15 \cdot \text{peso} \cdot \text{EB} = \text{mmol bicarbonato sodio (bicarbonato sódico 1 M)}$

Diluir como mínimo al 1:5 con SG 5% o si se añade al gotero descontar los mEq de sodio de la perfusión de 3.3.1

*Si persiste la acidosis o es muy elevada, valorar miocardiopatía o pancreatitis.*

### 3.3.3.Fármacos

- \*Hidroxicobalamina 1-2 mg/Kg IM (si es respondedor o no se sabe)
- \*Carnitina.....Bolo de 100 mg/Kg a pasar en 30 minutos seguido de infusión continua 4 mg/Kg/h o 200 m/kg/día en 4 dosis
- \*Metronidazol...7,5 mg/Kg/8h oral o IV
- \*Tratar la infección
- \*Tratar el estreñimiento (no con lactulosa porque fermenta a propionato por la flora intestinal).
- \*Si hiperamonemia

.....Acido carglúmico (Carbaglú<sup>®</sup>, Ucedane<sup>®</sup>)(oral o por sonda o por gastrostomía)Dosis inicial de 100-150 mg/Kg/día  
En caso grave la dosis puede llegar hasta de 250 mg/Kg/día en 4 dosis, siendo la primera dosis de 100 mg/Kg  
.....Valorar si precisa Benzoato sódico iv

\*\*Evitar valproato sódico y lactulosa.

### 3.3.4. Añadir mayor aporte calórico si se puede

Se puede añadir Intralipid<sup>®</sup> 2g/Kg/día (0,4 ml/Kg/h de solución al 20%)

### 3.4. Analítica inicial

#### Sangre

pH y gases

Glucosa

Amonio

Ca/P/Urea y electrolitos, GOT/GPT/GGT

Hemograma

Cuerpos cetónicos

Amilasa/lipasa

Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección

#### Orina

Sedimento y cuerpos cetónicos

Urinocultivo (ITU es relativamente frecuente en pacientes con AMM)

### 3.5. Complicaciones

Hay muchas complicaciones en la AMM pero algunas son particularmente problemáticas:

#### a.-Pancreatitis .

Esta es probablemente más común de lo que se reconoce. Debe sospecharse si hay dolor abdominal, shock o hipocalcemia.

Pruebas complementarias: amilasa /lipasa en plasma y ecografía abdominal

#### b.-Miocardiopatía y arritmias cardíacas.

#### c.-Accidentes cerebro-vasculares

Pueden aparecer en la fase de recuperación

Pueden lesionar los ganglios basales y pueden condicionar trastornos del movimiento.

#### d.- Enfermedad renal

Los pacientes con MMA pueden tener enfermedad renal (trastorno tubular renal variable o acidosis tubular renal tipo IV). La pérdida urinaria de sodio puede ser importante.

### 3.6. 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, glucosa, amonio, urea y electrolitos.
- Si no hay mejoría o deterioro (hiperamoniemia, acidosis, estad 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 su fórmula exenta de aminoácidos tóxicos de manera progresiva.

## Bibliografía

- Forny P, HÖrster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, , Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia:First revisión. J Inherit Metab . 2021; 44:566-92
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, García –Cazorla A, Walter JH. (editors) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 7th Edition. Springer 2022
- Protocolos de emergencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BMIDG) <https://bimdg.org.uk/emergency-guides/>
- Jiménez Varo I, Dios Fuentes E, Venegas Moreno E, Bueno Delgado MA . Acidemia Metilmalónica. En: Procedimientos de urgencia y de situaciones de riesgo. Enfermedades raras metabólicas. Ed. Ergon 2017  
Disponible en <https://aecom.com.es/wp-content/uploads/2024/02/PROTOCOLO-DE-URGENCIAS.pdf>