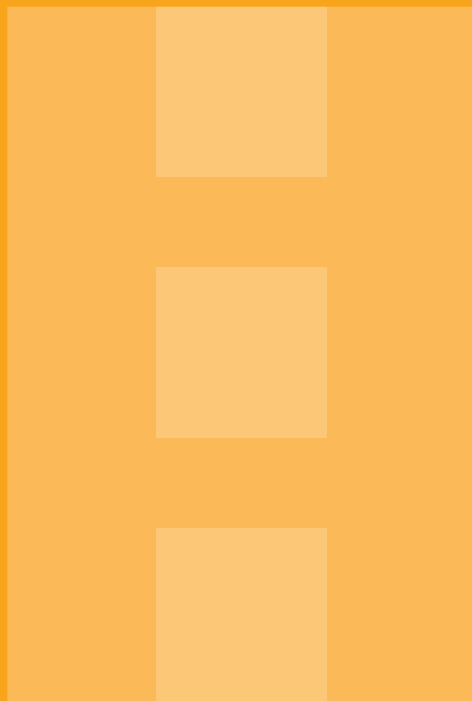


Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico
y tratamiento de las
HIPERAMONIEMIAS
en pacientes neonatos y de más de
30 días de vida



Protocolo Hispano-Luso de
diagnóstico y tratamiento de las
HIPERAMONIEMIAS
en pacientes neonatos y de más
de 30 días de vida

Protocolo Hispano-Luso de
diagnóstico y tratamiento de las
HIPERAMONIEMIAS
en pacientes neonatos y de más
de 30 días de vida

Grupo de Consenso reunido en
Lisboa 2006 y Madrid 2007

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© 2008 ERGON
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-8473-705-6
Depósito Legal: M-42515-2008

Participantes

REUNIÓN LISBOA 31 de marzo de 2006

Nilo Lambruschini
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Angels García Cazorla
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Guillem Pintos
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona

Silvia Martínez
*Hospital de Barcelona - SCIAS.
Barcelona*

Henedina Antunes
Hospital de Sao Marcos. Braga

Paula García
Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra

Ana Faria
Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra

Silvia Sequeira
Hospital de Dona Stefania. Lisboa

Ana Gaspar
Hospital de Sta. Maria. Lisboa

Filomena Eusebio
Hospital de Sta. Maria. Lisboa

Aguinaldo Cabral
*Sociedade Portuguesa de Doenças
Metabólicas. Lisboa*

Esmeralda Martins
Hospital de Crianças Maria Pia. Porto

Elisa Leao
Hospital de Sao Joao. Porto

Jorge Sales Marques
Hospital Vila Nova de Gaia. Porto

Maribel Lázaro
*Hospital General de Castellón.
Castellón*

David Gil
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Angeles Ruiz
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Agustín Molina
Hospital Clínico de Valencia. Valencia

Pablo Sanjurjo
Hospital de Cruces. Bilbao

Koldo Aldámiz
Hospital de Cruces. Bilbao

Félix Sánchez Valverde
*Hospital Virgen del Camino.
Pamplona*

Manuela Almeida
IGM. Porto

M^a Luz Couce
*Hospital Clínico de Santiago de
Compostela. Santiago de Compostela*

Antonio Baldellou
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Domingo González Lamuño
Hospital de Cantabria. Santander

Jesús Jiménez
Hospital Reina Sofía. Córdoba

Javier Blasco Alonso
Hospital Materno-Infantil. Málaga

Manuel Pérez Pérez
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Gerardo Bustos
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Elena Martín Hernández
Hospital 12 de Octubre. Madrid

M^a Luisa Serrano
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Consuelo Pedón Giner
Hospital Niño Jesús. Madrid

Mercedes Martínez-Pardo
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Rosa Lama
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Miguel Sáenz de Pipaón
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Ana Morais
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Alfredo García Alix
Hospital Universitario La Paz. Madrid

REUNIÓN MADRID 23 de marzo de 2007

Nilo Lambruschini
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Guillem Pintos
*Hospital Universitario Germans Trias i
Pujol. Barcelona*

Silvia Martínez
Hospital de Barcelona - SCIAS. Barcelona

Àngels García Cazorla
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Mireia del Toro
Hospital Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

Mónica Ruiz Pons
*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria.
Tenerife*

Desiderio Reyes
*Hospital Universitario Materno-Infantil de
Canarias. Las Palmas*

Luis Peña Quintana
*Hospital Universitario Materno-Infantil de
Canarias. Las Palmas*

Henedina Antunes
Hospital de Sao Marcos. Braga

Aidil Guilherme

Hospital Sta. Maria. Lisboa

Ana Faria

Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra

Silvia Sequeira

Hospital de Dona Estefania. Lisboa

Ana Cristina Ferreira

Hospital de Dona Estefania. Lisboa

Esmeralda Rodrigues

Hospital de Sao Joao. Porto

Aguinaldo Cabral

Sociedade Portuguesa de Doenças

Metabólicas. Lisboa

Esmeralda Martins

Hospital de Crianças Maria Pia. Porto

Elisa Leao

Hospital de Sao Joao. Porto

Gabriela Vascondelos

Hospital de Sao Joao. Porto

Julio Rocha

Instituto de Genética Médica. Porto

Luisa Diogo

Hospital Pediátrico de Coimbra.

Coimbra

Maribel Lázaro

Hospital General de Castellón. Castellón

David Gil

Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Angeles Ruiz

Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Agustín Molina

Hospital Clínico de Valencia. Valencia

Vicente Rubio

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Carolina Gutiérrez

Hospital Universitario de Albacete.

Albacete

Pablo Sanjurjo

Hospital de Cruces. Bilbao

Purificación Ventura

Hospital Clínico Universitario Lozano

Blesa. Zaragoza

M^a Luz Couce

Hospital Clínico Universitario Santiago de

Compostela. Santiago de Compostela

Inmaculada García Jiménez

Hospital Universitario Miguel Servet.

Zaragoza

Domingo González Lamuño

Hospital de Cantabria. Santander

María Bueno

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Emilia García Menor

Hospital Reina Sofía. Córdoba

Manuel Pérez Pérez

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Gerardo Bustos

Hospital 12 de Octubre. Madrid

Elena Martín Hernández

Hospital 12 de Octubre. Madrid

M^a Luisa Serrano

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Dorita Blanco

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Consuelo Pedón Giner

Hospital Niño Jesús. Madrid

Mercedes Martínez-Pardo

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Rosa Lama

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Miguel Sáenz de Pipaón

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Diana Madruga

Hospital Niño Jesús. Madrid

Amaya Belanger

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

M^a Teresa García Silva

Hospital 12 de Octubre. Madrid

Alfredo García Alix

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Ana Morais

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Grupos de trabajo redactores del protocolo

NEONATOS

M^a Luz Couce, Gerardo Bustos, Mariabel Lázaro, Mercedes Martínez-Pardo, Agustín Molina, Miguel Sáenz de Pipaón, Pablo Sanjurjo, M^a Luisa Serrano y Alfredo García-Alix.

LACTANTES DE MÁS DE 30 DÍAS

Ana Morais, Elena Martín, Rosa Lama, M^a Teresa García-Silva, Consuelo Pedrón, M^a José Canals, M^a Luz Couce, Mercedes Martínez-Pardo y Amaya Belanguer Quintana.

Presentación

P. Sanjurjo Crespo

Ha representado un honor y una importante responsabilidad coordinar el documento que les presentamos: *Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las Hiperamoniemias en pacientes: Neonatos y de más de 30 días de vida.*

Considero que es una herramienta actualizada y de mucha utilidad para toda la pediatría en general (especialmente la hospitalaria) y de un alto valor específico para neonatólogos, intensivistas y expertos en enfermedades metabólicas.

Ha sido fruto de los conocimientos, la experiencia y el arduo trabajo de bastantes profesionales con especial dedicación a esta patología tanto de España como de Portugal. Su desarrollo ha precisado encuentros que se iniciaron en Lisboa en el año 2005.

La cristalización final del protocolo ha sido posible merced al consenso general y al esfuerzo de actualización de tendencias terapéuticas no siempre coincidentes.

No deben establecerse comparaciones entre esta guía clínica y las reportadas para el tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea (americanas o europeas) toda vez que la hiperamonemia es un síntoma que trasciende los trastornos primarios de dicho ciclo.

Todos los profesionales que van a beneficiarse de esta herramienta de trabajo, los pacientes y sus familias deberemos estar agradecidos con el esfuerzo: personal, científico y económico que ha realizado Orphan Europe para poner el protocolo a nuestra disposición.

Índice

PARTE I. Hiperamoniemia

1. Definición de hiperamoniemia 15
2. Expresión clínica 15
3. Evaluación de la etiología. Análítica necesaria para realizar 16
el diagnóstico
4. Tratamiento de urgencia: 17
 - a. Medidas generales
 - b. Tratamiento nutricional
 - c. Tratamiento farmacológico
 - d. Depuración extrarrenal de amonio
5. Tratamiento en la fase aguda, en pacientes con 18
hiperamoniemia y diagnóstico conocido
6. Aproximación diagnóstica por los resultados de la analítica 20
urgente
7. Factores de mal pronóstico neurológico 20

PARTE II. Tratamiento de fase subaguda

1. Tratamiento nutricional 23
2. Tratamiento farmacológico 26

PARTE III. Anexos

- I. Soporte nutricional en pacientes con hiperamoniemia,
fórmulas 27
- II. Tratamiento farmacológico 29

Tablas 31

Bibliografía 45

Parte I. Hiperamoniemia. Tratamientos de urgencia y en fase aguda de pacientes con hiperamoniemia

1. DEFINICIÓN DE HIPERAMONIEMIA

Niveles de AMONIO (NH₄) en plasma superiores a 50 μmol/L = > 90 μg/dl.

En periodo neonatal: normal <110 μmol/L = < 190 μg/dl

*Peso molecular del amonio en g
(1 Mol) = 14 g N₂ + 4 g H) = 18 g.
1 μmol NH₄ = 18 μg NH₄.*

50 μmol NH₄ = 900 μg NH₄.
50 μmoles de NH₄/L = 900 μg/L =
90 μg de NH₄/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.

2. EXPRESIÓN CLÍNICA EN LAS HIPERAMONIEMIAS

¡¡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 recién nacido (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, alte-

ración 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 estrés.

4. Relación: hiperamonemia/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 hiperamonemia, 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 hiperamonemias⁽¹⁾ los autores indican comenzar la terapéutica, con fenilbutirato y benzoato, con niveles de amonio de $180 \mu\text{mol/L}$.

3. EVALUACIÓN DE LA ETIOLOGÍA, ANALÍTICA NECESARIA PARA REALIZAR EL DIAGNÓSTICO

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

tados de las muestras biológicas los cuales pueden verse en la Tabla 3c.

4. TRATAMIENTO DE URGENCIA, ANTE UN PACIENTE CON HIPERAMONIEMIA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

a. 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 mg/kg/min + grasas (éstas están prohibidas en trastornos de beta oxidación mitocondrial).
- 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 estándar, antiedema cerebral y de depuración extrarrenal de amonio.

b. 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 nasogástrica o sonda naso-duodenal transpilórica, según estado clínico.

2) Iniciar (esperando resultados urgentes) tratamiento con fluidos para: **FRENAR CATABOLISMO ENDÓGENO Y LA PRODUCCIÓN de NH_4**

- Glucosado a 10-15 mg/kg/min (glucosado 10% a 6-9 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 U/kg/h si glucemia > 140 mg/dl (persistente)

c. Tratamiento farmacológico urgente

Iniciar, dependiendo de los niveles de amonio (ver Tablas 1, 4a y 4b), el tratamiento con: N-Carbamil Glutamato (NCG), L-arginina, fenilbutirato y benzoato (Tabla 4a), 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 + N-Carbamil Glutamato (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 + N-Carbamil Glutamato 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 'd') 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.

d. 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 10 kg:
 - 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 $\text{NH}_4 > 1.000 \mu\text{mol/L}$.
 - 3) Hemodiálisis: muy eficaz, pero con dificultades técnicas y mal tolerada si el paciente pesa menos de 5 kg.
 - 4) Exanguinotrasfusión: sólo indicado como medida transitoria mientras se ponen en marcha otras técnicas de depuración extrarrenal.
 - Pacientes > 10 kg:
 - Hemodiálisis con ultrafiltración: de elección.
Aumentar un 20% la dosis de arginina, N-Carbamil Glutamato, fenilbutirato y benzoato.
- La diálisis peritoneal no es efectiva en la depuración de amonio.*

5. TRATAMIENTO DIETÉTICO Y FARMACOLÓGICO EN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO CONOCIDO E HIPERAMONIEMIA AGUDA

1. Solicitar a los padres informes previos, hoja de recomendaciones y pro-ductos 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 defi-

nitivamente 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 (Carbáglú®): 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, disminución del nivel de conciencia tras 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 a 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 \pm 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/día). 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

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.

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 $> 1.000 \mu\text{mol/L}$, sobre todo si se mantiene o se eleva en las siguientes 12 h a pesar del tratamiento. Con niveles $> 2.000 \mu\text{mol/L}$ 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

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 i.v. 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) x 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 μmol/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 a 11)

- Trastornos de cadena larga:
 - Defectos del transporte de carnitina (CPT I y II, y deficiencia de la Traslocasa: trastornos del ritmo cardíaco, 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 – yogurt 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 nutricionalmente 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 N-Carbamil Glutamato (NCG), por lo que éste no se debe suprimir si la hiperamonemia 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 isoleuci-

na a 2 g prot/kg/día (XMTVI Analog de SHS en el 1^{er} 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 3a, al haber iniciado BIOTINA + NCG el amonio se ha normalizado pronto, por lo que posiblemente no precise dieta especial. No quitar biotina ni N-Carbamil Glutamato (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. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN FASE SUBAGUDA PARA TODOS LOS DIAGNÓSTICOS

Lo primero 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. Anexos

ANEXO I: TRATAMIENTO NUTRICIONAL, FÓRMULAS

¡¡HAY QUE DARLES ENERGÍA (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.

1. Tipo de alimentos

(Ver Tablas 10 a 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 , oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cualquier longitud de cadena.
- **Fórmula PFD1:** por 100 g de producto: 60 g de HdeC (polímeros de glucosa, almidón de maíz, sacarosa), 32 g Lípidos y 530 calorías. Se prepara al 13% (un cacito de 4,3 g de polvo por cada 30 cc de agua) y así conseguimos 68 Kcal, 7,9 g de HdeC y 4,1 g de lípidos por 100 ml.
- **Fórmula PFD2:** por 100 g de producto: 88 g, 4,8 g/L, y 400 calorías. La dilución recomendada es del 21,3% (un cacito de 14,9 g 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 g de H de C y 1,02 g de grasa por cada 100 cc.
- **Energivit (SHS):** por 100 g de producto: 66,7 g HdC (jarabe de glucosa), 25 g/L y 492 Kcal. Se prepara al 15% (un cacito de 5 g por cada 30 cc de agua) y con ello conseguimos 74 Kcal, 10 g de Hde C y 3,75 g 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 grasa, de las cuales el 90% es MCT. Indicada en los trastornos de oxidación mitocondrial de ácidos 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%.

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 o en NEDC si el niño tiene gastrostomía o sonda nasogástrica/transpilórica.

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 i.v.

ANEXO II: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

1. Enfermedades del ciclo de la urea

- Fenilbutirato sódico (AMMONAPS®): 250-500 mg/kg/día v.o. en 4 dosis.
- Benzoato sódico: 250-500 mg/kg/día oral o i.v., no poner si no es necesario.
- L-Carnitina 100-200 mg/kg/día v.o., i.v. 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 gyrata). 700 mg/kg/día v.o. ó i.v. (ASS, ASL); 100-150 mg/kg/día v.o. ó i.v. (CPS y OTC).
- L-Citrulina 100-350 mg/kg/día v.o. (OTC, CPS y NAGS).
- N-Carbamil Glutamato (CARBAGLU®) (NAGS y CPS): 100-200 mg/kg/día v.o.

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 ornitina 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 v.o. ó 50-100 mg/kg/día i.v.
- Biotina, vitamina H, (Medebiotin forte®):
 - 10 mg/6 horas oral (A. propiónica).
 - 60-80 mg/día en deficiencia múltiple de carboxilasas y de biotinidasas.
- Metronidazol: 10 mg/kg/día 10 días/mes (A. propiónica y metilmalónica).
- Vitamina B12 (hidroxicobalamina) (Megamilbedoce®): 1-2 mg/día i.m. (metilmalónica).
- L-Glicina: 150-300 mg/kg/día (A. isovalérica y 3 metilcrotónica).
- N-Carbamil Glutamato (CARBAGLU®): dosis ya referidas.
- L-isoleucina: añadir al tratamiento, de cualquier acidemia especialmente en acidemias propiónica 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 v.o., 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 v.o.

- 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).

Tablas

Figura 1. Algoritmo de manejo de la hiperamoniemia.

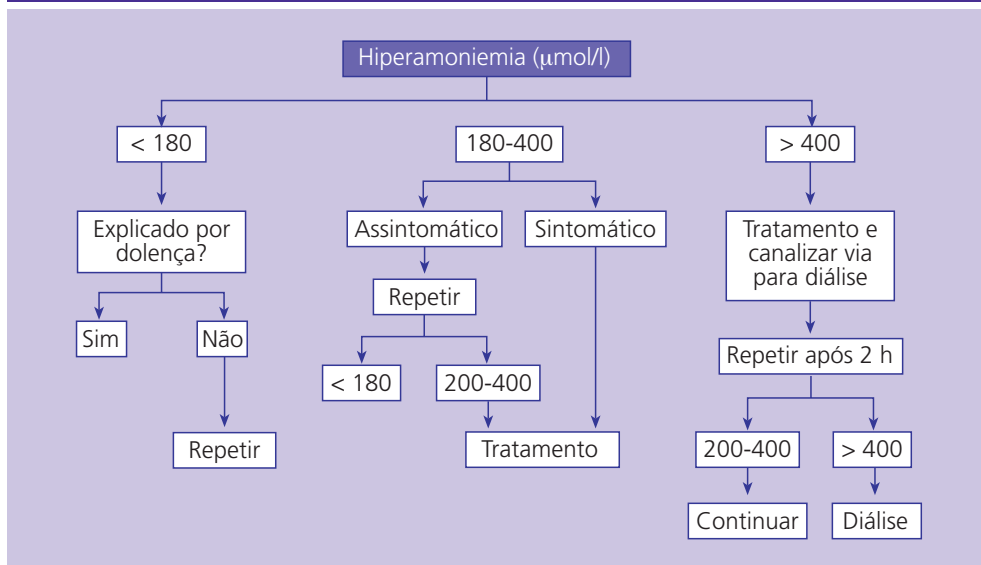


Tabla 1. Resumen orientativo de la expresión clínica vs niveles de amoniemia, así como su tratamiento previsto.

Grado	Niveles NH₄ (μmol/L)	Síntomas clínicos	Tratamiento 1º ¡¡¡Tomar muestras biológicas!!! (plasma y 1ª orina) a todos
En neonatos I.- Leve	Normal < 110 110 a 180	Rechazo alimento, hipotonía, quejido, somnia y letargia progresiva	Traslado inmediato a un hospital que tenga medidas de depuración extrarrenal y UVI
En niños > 30 días de vida I.- Leve	Normal < 50 90 a 150	Somnia, irritabilidad, vómitos, rechazo del alimento, discreta ataxia	Traslado inmediato a hospital con medidas de depuración extrarrenal y UVI. Dietético (sin proteínas) + L arginina + Fluidos i.v. Añadir N-carbamil glutamato si no disminuye tras 2 h de L-arginina y fluidos
II.- Moderado En neonatos > 30 días de vida	180-350 150-350	Letargia, hipotonía, pupilas poco reactivas, no midriasis. Al ir aumentando, coma con respuesta al dolor, pupilas medias, hipotonía	Dietético + Fluidos i.v. + L-arginina + N-carbamil glutamato + Fenilbutirato ± Benzoato. Si está en niveles máximos y no disminuye, depuración extrarrenal
III.- Grave a cualquier edad	> 350	Coma sin respuesta a dolor, hipotonía, letargia, midriasis, movimientos de decorticación (en niño > 12 meses), parada cardiorespiratoria	Depuración extrarrenal + todo lo anterior
IV.- Gravísimo y con secuelas neurológicas seguras si no fallece	A cualquier edad > 700	Coma sin respuesta al dolor. Hemorragias retinianas. Pausas de apneas. Midriasis. Alto riesgo de enclavamiento en niños > 12 meses	Depuración extrarrenal + todo lo anterior Plantear a los padres la posibilidad de secuelas graves neurológicas irreversibles

Tabla 2. Causas de hiperamonemia.

A) SIN HIPOGLUCEMIA

- A1: Trastornos del ciclo de la urea.
- Deficiencia de NAGS, N acetilglutamato sintetasa.
 - Deficiencia de CPS, carbamil fosfato sintetasa
 - Deficiencia de OTC, ornitín transcarbamilasa.
 - Deficiencia de ASS, arginossuccínico sintetasa (citrulinemia tipo I)
 - Deficiencia de ASL, arginosuccínico liasa (arginosuccínico aciduria)
 - Deficiencia de ASA, arginasa (argininemia)
- A2: INHIBIDORES DE LA NAGS
- Por administración de ácido valproico y/o dieta pobre en arginina
 - Acidemias orgánicas
 - Acidemias Isovalérica (IVA) y 3 metil crotonica (3MC)
 - Propiónica (PA) y metilmalónica (MMA)
 - Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD), defectos del metabolismo de Biotina
 - Algunos jarabes de Arce (MSUD)
- A3: Atrofia gyrata de coroides y retina (AGy), deficiencia de ornitín transaminasa mitocondrial (OAT)
- A4: Hiperamonemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria: síndrome HHH
- A5: Defectos de transporte de aminoácidos dibásicos: cistinuria e Intolerancia a las proteínas con lisinuria
- A6: Citrulinemia tipo 2 (CIT 2): deficiencia de citrina
- A7: Deficiencia de pirrolina 5 carboxilasa sintasa (PYCS)
- A8: Otros: cadena respiratoria mitocondrial, fallo hepático, alteración de glicosilación de proteínas

B) CON HIPOGLUCEMIA HIPOCÉTOSICA: glucemia en sangre venosa < 45 mg/dl (< 2,5 mM), glucemia (plasma venoso) < 43 mg/dl (< 2,3 mM) + 3OH butirato (sangre) < 0,4 mM

- B1. Trastornos de la cetogénesis: 3-OH-3metil glutárico aciduria (HMGCoA liasa y sintetasa)
- B2. Trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos
- 2-1: de Cadena larga (> 14 Carbonos) y muy larga (> 22 Carbonos)
 - 2-1-1: Trastornos del ciclo de la carnitina
 - Transportador de Carnitina citoplasmático (T.Carn)
 - Carnitin Palmitoil Transferasa 1 (CPT 1)
 - Traslocasa (Traslocasa)
 - Carnitin Palmitoil Transferasa II (CPT 2)
 - 2-1-2: Trastornos de beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga y muy larga
 - Acil CoA deshidrogenasa de cadena larga y muy larga (VLCAD y LCAD)
 - 3OH acil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD)
 - 2-2: Defectos de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena media
 - Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCAD)
 - 2-3: Defectos de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena corta
 - Acil CoA deshidrogenasa de ac grasos de cadena corta (SCAD)
 - 3OH acil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCHAD). La SCHAD es causa de hiperinsulinismo
- B3. Deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasas (MADD) o aciduria glutárica tipo II (GA II), se afecta el complejo ETF-Qo o el ETF-DH inhibiendo oxidación mitocondrial de todos los ácidos grasos.
- B4. Hiperinsulinemia + hiperamonemia persistente (HI-GDH)

Tabla 3a. ¿Qué estudios debemos hacer ante un paciente con sospecha de hiperamonemia, aún sin confirmar?

- A) No hacer punción lumbar hasta ver niveles de NH_4 .
- B) Poner una bolsa de recogida de orina. La primera orina (10-20 ml) será la indicada para estudio etiológico de la hiperamonemia como **muestra biológica de orina para diagnóstico***. En dicha muestra se introducirá una tira reactiva y se valorará pH y cuerpos cetónicos. Se congelará y remitirá a laboratorio especializado, para estudio de **aminoácidos, ácidos orgánicos, uracilo y ácido orótico**.
- C) Canalizar vía (sin presión, hipoxia, ni manguito) y sacar **sangre** para:
ANALÍTICA (el volumen de sangre dependerá del laboratorio de urgencias)
- Amonio: 0,8 cc en tubo con EDTA, en hielo.
 - Láctico: 0,8 cc en tubo con fluoruro.
 - Gasometría con iones: 0,2 cc en jeringa heparinizada.
 - Bioquímica (glucosa, úrico, función renal, función hepática y CPK): 3cc en tubo seco con gel (guardar suero sobrante para ácidos grasos libres (FFA)).
 - Coagulación: 1,2 cc.
 - Hemograma: 0,7 cc.
 - 1 gota de sangre para: cuerpos cetónicos (3OHbutirato), en aparato para valoración de 3OHbutirato (Optium Xceed[®]) y otra gota para glucemia en aparato reflectante.
 - Si hay hipoglucemia: 3 cc en tubo seco con gel para insulina, cortisol y GH.
 - **Muestra biológica de sangre (suero) para diagnóstico***: 3 cc en tubo seco con gel, centrifugar, separar el suero (1,7 ml) y congelar el suero para: aminoácidos, acilcarnitinas, carnitina total y libre, y actividad biotinidasa. Este suero se remitirá a laboratorio especializado para diagnóstico etiológico. Hay laboratorios con Tandem Masas que pueden valorar las acilcarnitinas en sangre total (4 gotas) depositada en papel S&S.

Nota: los resultados de las muestras biológicas para diagnóstico tardan, las demás deberán estar resueltas en un máximo de 2 horas, ver interpretación en tablas 3b y 3c*

Tabla 3b. Hiperamonemia. Diagnóstico diferencial.

	Acidosis metabólica (pH en sangre)	Amonio (N < 50 µmol/L < 90 µg/dl)	Lactato (N < 2,5 mM, < 20 mg/dl)	GOT-GPT (N < 40 U/l)	CPK (N < 190 U/l)	Ác. úrico (N < 7 mg/dl)	3-OHbutirato > 0,5 mM (hay síntesis de cetónicos)
Si hay Hipoglucemia							
Glucemia venosa < 45 mg/dl							
SACAR INSULINA!!							
<i>Trastornos de cetogénesis</i>							
<i>Oxidación mitocondrial de ácidos grasos</i>	< 6,9	N o E	N o E	E	E	N	< 0,3 mM (bajo)
<i>Glutaricoaciduria tipo II. (MADD)</i>	< 7,0	N o E	E	E	E	N o E	Bajo
<i>Defecto múltiple de deshidrogenasas</i>	< 7,0	E	E	E	E	E	Bajo
<i>Hiperinsulinemia + hiperamonemia</i>	7,3-7,4	< 250 µmol/L	N	N	N	N	Siempre < 0,3
Si no hay Hipoglucemia							
<i>Trastornos del ciclo de la urea y/o administración de ácido valproico</i>							
<i>Jarabe de Arce (catabolismo de aa. ramificados: Leu-Val-Isoleu)</i>	N o < 7,4	Muy E	N o E	E	N	N	Según ayuno
<i>Acidurias Isovalérica y 3 metilcrotonica (catabolismo de leucina)</i>	7,1-7,2	N o leve (< 150 µmol/L)	N o E	N	N	N	> 0,5 mM
<i>Acidemias propiónica y metilmalónica (catabolismo de Met-Treo-Val-Isoleu)</i>	< 7,0	200-> 700 µmol/L	E	N o E	N	N o E	E (> 1 mM)
<i>Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)</i>	< 6,9	Muy E	E	N o E	Puede estar E	N o E	E
<i>Atrofia gyrate (AGy)</i>	< 6,9	> 700 µmol/L	E	N o E	N	N o en límite alto	E
<i>Hiperamonemia-Hiperoritinemia-Homocitulinuria (HHH)</i>	7,3-7,4	Puede ser muy E	N	N o E	N	N	Según ayuno
<i>Defectos de transporte de aminoácidos dibásicos, cistinuria e intolerancia a proteínas con lisinuria</i>	7,2-7,4	200-350 µmol/L	N	N	N	N	Según ayuno
	pH orina > 7	120 -250 µmol/L	N	N	N	N	Según ayuno
	pH orina > 7						

N = normal. E= elevado. µmol/L= micromol/L. mM= milimolar (milimol/L). µg/dl=microgramos/decilitro. Analítica urgente (resultados antes de 2 h) a través de la cual podemos tener una sospecha de la posible etiología. El diagnóstico definitivo lo obtendremos con los resultados del aminograma (en plasma/orina), de los ácidos orgánicos (en orina), de la carnitina total y libre (plasma), de las acilcarnitinas (plasma) y de la insulíemia. El 3OH butirato lo podemos determinar en una gota de sangre total en el "OPTIUM EXCEED"

Tabla 3c. Hiperamonemia. Diagnóstico diferencial etiológico definitivo.

Enfermedad	Aminoácidos (S) marcadores	Aminoácidos (O) marcadores	Acidos orgánicos diagnósticos (O)	Carnitina total (S)	Carnitina libre (S)	Acilcarnitinas (S)	Insulina μ U/ml glucemia mg/dl
3-OH-3metil glutárico aciduria	-	-	3OH3 metilglutárico	Alta	Baja	Isovalerilcarnit.	-
Trastornos de la β ox. de ácidos grasos							
CPT 1			Normales	Muy alta	Normal		
CPT 2	Altos: glutamina, alanina		Patológicos	Baja	Baja	Específicas de cada patología	
Traslocasa			Patológicos	Baja	Baja		
LCAD			Dicarboxílicos > 14C	N/baja	Baja		
LCHAD			3OH dicarboxílicos >14C	"	Baja		
MCAD			Dicarboxílicos de <12C	"	Baja		
Deficiencia múltiple de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (MADD) (GLUT II)			Glutárico, isovalérico y dicarboxílicos de diferente nº de C	Baja	Baja	Isovaleril +, glutaril + > 14C, + <12C, 8C ...	
Hiperinsulinemia + hiperamonemia	Ramificados bajitos	Ramificados bajitos	Normales	Normal	Normal	Normales	Ins/glu > 0,34
Trastornos del ciclo de la urea	En todas glutamina alta y arginina baja						
Deficiencia de MAGS			Orótico (-)				
Deficiencia de CPS			Orótico (-)				
Deficiencia de OTC	Citrulina baja		Orótico (+++)				
Citrulinemia	Citrulina alta		Orótico ++				
Arginosuccinicoaciduria	+ Arginosuccinico	Citrulina alta					
Deficiencia de Arginasa	Arginina alta	Arginosuccinico					
Jarabe de Arce	Ramificados altos Aloisoleucina	Ramificados Aloisoleucina		N o Baja	Baja	Acetilcarnitina	
Acidurias isovalérica y			Isovalérico libre 3OHisovalérico + 3 metil crotonónico			Isovaleril	
3metil crotonica	Glicina baja			N o Baja	Baja	3 metil crotonil carnitinas	.../...

Tabla 3c. (Continuación) Hiperamoniemia. Diagnóstico etiológico definitivo.

Enfermedad	Aminoácidos (S) marcadores	Aminoácidos (O) marcadores	Acidos orgánicos diagnósticos (O)	Carnitina total (S)	Carnitina libre (S)	Acilcarnitinas (S)	Insulina μ U/ml glucemia mg/dl
Acidemias propiónica y Metilmalónica	En ambas: glicina, glutamina y alanina elevadas Y arginina baja		Propiónico, 3 OHpropiónico y metil citrato + Metilmalónico	Muy baja	Muy baja	Propionil carnitinas + metilmalonil carnitinas	
Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)	Glicina, glutamina y alanina: altas		Láctico, propiónico y 3metilcrotónico	Muy baja	Muy baja	Acetil, propionil y 3 metilcrotónil carnitinas	
Atrofia gyrate (AGy)	Ornitina muy alta						
HHH	Ornitina muy alta	Homocitrulina					
Defectos de transporte de aminoácidos dibásicos (cistinuria e intolerancia a proteínas con lisinuria)	Cistina, ornitina, lisina y arginina disminuidas	Ornitina, lisina, cistina, arginina elevadas					

S= sangre. O= orina. N=normal

Tabla 4a. Medicamentos para disminuir la hiperamoniemia de cualquier etiología: mecanismos de acción.

- L-Arginina:** activa la N acetil glutamato sintetasa (NAGS), 1ª enzima del ciclo de la urea.

 - Dosis: - Hiperamoniemia de causa desconocida y otras etiologías: 500-700 mg/kg/día
- Deficiencias de OTC y CPS: 150-200 mg/kg/día
 - ORAL: L-arginina polvo (SHS) y sobres de 7 g (NM)
Disolver al 10 % (1 g arginina/10 ml; a mayor concentración precipita), con glucosado 5%, salino o agua.
Para dosis de 700 mg/kg/día, aportar 7 ml de L-arginina 10%/kg/día. Recomendamos ponerla por sonda nasogástrica a pasar en 24 h.
 - INTRAVENOSA: ampollas 5 g/10 ml (Special Products, laboratorios Kreidy Farma S.L., Inglaterra, hay que pedirlo como Uso compasivo Hospitalario a Medicamentos extranjeros). Para dosis 700 mg/kg/día, diluir 10 g (20 ml) hasta 100 ml, con agua de inyección, salino o glucosado 5%, tomar 7 ml de la solución/kg/día y pasar en 24 h.
- N-carbamil glutamato (NCG) = Ácido carglúmico:** activa la carbamil fosfato sintetasa (CPS), 2ª enzima del ciclo de la urea.

 - Comprimidos de 200 mg (CARBAGLÚ® Orphan Europe).
 - Dosis 100-200 mg/kg/día: 1ª dosis 100 mg/kg, seguir con 100 mg/kg/día repartido en 4 dosis (por sonda nasogástrica).
- Fenilbutirato (1 molécula de fenilbutirato = 2 moléculas de fenilacetato):** el fenilacetato deriva la glutamina y el amonio, a Fenilacetilglutamina (no tóxica); damos fenilbutirato porque equivale al doble de fenilacetato por una parte y por otra porque el fenilacetato tiene un sabor y un olor horriblos, mientras que el fenilbutirato es insípido.

 - Dosis: - En menores de 20 kg: 250-500 mg/kg/día. En hiperamoniemias de causa desconocida 500 mg/kg/día
- En mayores de 20 kg: 13 g/m²/día. Dosis máxima 20 g/día
 - ORAL: Fenilbutirato en forma de polvo oral AMMONAPS® (Orphan Suecia).
Para 500 mg/kg/día añadir a la L-arginina:
Menores de 20 kg: 5 g de fenilbutirato por cada 7 g de L-arginina (70 ml de arginina al 10%).
Mayores de 20 kg: 13 g de fenilbutirato/m² (máximo 20 g) por cada 7 g de L-arginina (70 ml de arginina al 10%).
 - INTRAVENOSO: ampollas de 2 g/10 ml (Special Products, laboratorios Kreidy Farma S.L., Inglaterra, hay que pedirlo como Uso compasivo Hospitalario a Medicamentos extranjeros): Dosis máxima 20 g (100 ml).
Dosis de 500 mg/kg/día: Si el paciente es < 20 kg: 2,5 cc/kg/día, máximo 100 ml/día.
Si el paciente > 20 kg: 13 g/m² = 60 ml/m², máximo 100 ml/día
- Benzoato sódico:** deriva el amonio a hipurato (no tóxico). Puede ser hepatotóxico, NO PONER SI SE SOSPECHA alteración de oxidación de ácidos grasos (3OHbutirato < 0,5 mM, hipoglucemia, hepatopatía y hepatomegalia, miocardiopatía dilatada, retinitis pigmentaria, aumento de CPK, aumento de triglicéridos...)

 - Dosis: 0,25-0,5 g/kg/día.
 - ORAL: Special Products, laboratorios Kreidy Farma S.L., Inglaterra: polvo 250 g o tabletas de 500 mg (100 tabletas). Añadir 5 g de benzoato por cada 70 ml de L-arginina 10%.
 - INTRAVENOSO: Special Products, laboratorios Kreidy Farma S.L., Inglaterra, ampollas de 2 g/10 ml, hay que pedirlo como Uso compasivo Hospitalario a Medicamentos extranjeros: Dosis máxima 500 mg/kg/día. Añadir 5 g de benzoato (25 ml) por cada 70 ml de L-arginina al 10%.

SOLUCIONES FINALES a máximas dosis de arginina, fenilbutirato y benzoato

ORAL: Menores de 20 kg: 7ml de L-arginina 10%/kg + 5 g de fenilbutirato + 5 g de benzoato, diluir HASTA 200 ml con agua, glucosado o salino: ritmo: 0,6 ml/kg/hora.

Mayores de 20 kg: 7 ml de arginina al 10%/kg + 13 g/m² de fenilbutirato (máximo 20 g) + 0,5 g de benzoato/kg, diluir hasta 200 ml con agua, glucosado o salino: pasar en 24 h a ritmo de 0,6 ml/kg/hora

INTRAVENOSA: 1,2 ml/kg de L-arginina (5 g/10 ml) de Special Products, laboratorios Kreidy Farma S.L., + 2,5 ml/kg de Benzoato (2 g/10 ml) de Special Products, laboratorios Kreidy Farma S.L., + 2,5 ml/kg de Fenilbutirato (máximo 100 ml) Special Products, laboratorios Kreidy Farma S.L.

Añadir agua estéril, salino o glucosado al 5% hasta 300 ml, pasar a ritmo 0,9 cc/kg/hora.

Tabla 4b. cofactores para emplear en hiperamoniemia de etiología desconocida. Poner TODOS.

Cofactor	Modo de acción	Enfermedad o deficiencia enzimática en la que ayuda	Dosis	Observaciones
L-ARGININA (hay varias, ya referidas)	Activador de la NAGS, que sintetiza N-acetilglutamato (NAG), que a su vez, activa el 2º enzima (CPS) del ciclo de la urea.	En hiperamonemias de cualquier causa. Es indispensable. Activa el ciclo de la urea (única vía de metabolizar amonio).	300-700 mg/kg/día, 10% (p/v) v. o. x sonda NG o i.v en perfusion	Sólo las deficiencias de NAGS no se activan con arginina.
(NCG) N carbamil glutamato Ácido carglúmico (ya referido)	Análogo del (NAG), activador natural del 2º enzima (CPS) del ciclo de la urea. La CPS trasforma el amonio (tóxico) en carbamil fosfato (no tóxico) y se activa tanto con NAG como con NCG.	Muy efectivo en: - Deficiencia de NAGS - Deficiencias de CPS que sean sensibles a NCG - Hiperamonemias por inhibición de NAGS: acidemias orgánicas, deficiencias de arginina (AGy), hiperinsulinemia/ hiperamonemia, administración de valproico, trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos...).	100-200 mg/kg/día	Disminuye el amonio drásticamente en deficiencias de NAGS. En pacientes con NAGS inhibida es muy efectiva.
BIOTINA, Vitamina H Medebiotin Forte®: Ampollas de 5 mg/ml Comprimidos 5 mg	Cofactor de las carboxilasas	(MCD) Deficiencia múltiple de carboxilasas y de biotinidasas.	30-80 mg/día	Muy efectiva
OH COBALAMINA (Hidroxicobalamina) Megamilbedoce®: Ampollas 10 mg/2 ml.	Precursor de los Cofactores de: - la Metil malonil CoA mutasa - la remetilación de la homocisteína	(MMA): metil malónico acidemia MMA + Homocistinuria	i.m: 1 mg/día	No efectiva en pacientes MMA mut0. Bioquímicamente efectiva, pero sin mejoría clínica.
PIRIDOXINA (B6) Benadón® Ampollas 300 mg/2 ml Comprimidos 300 mg	Cofactor de transaminasas	Atrofia Gyrate (AGy)	300-600 mg/día	Alguno responde.
RIBOFLAVINA (B2) Fórmula magistral	Cofactor de deshidrogenasas.	Deficiencia múltiple de deshidrogenasas: (MADD)	100-300 mg/día v.o.	Muy efectiva en pacientes con MADD fenotipo moderado
TIAMINA (B1) Benerva® Ampollas 100 mg/ml Comprimidos 300 mg	Cofactor de las decarboxilasas	Jarabes de Arce (MSUD)	300 mg/día	El 20% puede responder

Tabla 5. Cálculo del GEB en Kcal según fórmula de la OMS.

	Niños	Niñas
0-3 años	$(60,9 \times P) - 54$	$(61 \times P) - 51$
3-10 años	$(22,7 \times P) + 495$	$(22,5 \times P) + 499$
10-18 años	$(17,5 \times P) + 651$	$(12,2 \times P) + 746$

(P=peso en kg)

Tabla 6. Dieta de 1.000 calorías para regímenes hipoproteicos en pacientes con amonio normalizado y sin trastornos de oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

	Nidina Premium (Nestlé®), g	ENERGIVIT (SHS®), g	PFD 1 (Mead-Johnson®), g	Enrasar con agua hasta ml	Calorías
Proteína AVB 8 g/día	85	115	105	1.200	1.000
Proteína AVB 6 g/día	63	140	130	1.200	1.000
Proteína AVB 5 g/día	52	150	140	1.200	1.000
Proteína AVB 2 g/día	21	180	170	1.200	1.000
Proteína AVB 0 g/día	0	205	190	1.200	1.000

Proteínas AVB = alto valor biológico.

Se utilizará la Nidina Premium como fuente de proteínas y uno sólo de los otros productos (Energivit o PFD 1) para completar el aporte de calorías. Se utiliza Nidina Premium por ser la fórmula comercial con menor cantidad de proteínas; en caso de utilizarse otra, habrá que hacer de nuevo los cálculos.

Tabla 7. Dieta de 1.500 calorías para regímenes hipoproteicos en pacientes con amonio normalizado, sin trastornos de oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

	Nidina Premium (Nestlé®), g	ENERGIVIT (SHS®), g	PFD I (Mead-Johnson®), g	Enrasar con agua hasta ml	Calorías
Proteína AVB 8 g/día	85	215	200	1.700	1.500
Proteína AVB 6 g/día	63	240	220	1.700	1.500
Proteína AVB 5 g/día	52	250	230	1.700	1.500
Proteína AVB 2 g/día	21	285	265	1.700	1.500
Proteína AVB 0 g/día	0	305	285	1.700	1.500

Se utilizará la Nidina Premium como fuente de proteínas y uno sólo de los otros productos (Energivit o PFD 1) para completar el aporte de calorías. Se utiliza Nidina Premium por ser la fórmula comercial con menor cantidad de proteínas; en caso de utilizarse otra, habrá que hacer de nuevo los cálculos.

Tabla 8. Volumen de solución electrolitos, agua o zumo y concentración de polímeros de glucosa.

Emplear en todas las hiperamonemias y ESPECÍFICAMENTE en sospechas diagnóstica o diagnósticos confirmados de trastornos de oxidación mitocondrial de ácidos grasos de CADENA MEDIA Y CORTA Y EN EL PACIENTE NUEVO.

Edad	Concentración (g/100 ml) de Polímeros de Glucosa	Volumen diario	Calorías diarias
1-6 m	15	200 ml/kg	120/kg
6-12 m	20	150 ml/kg	120/kg
1-2 a	20	100 ml/kg	80/kg
2-6 a	20	1.200-1.500 ml	960-1.200
6-10 a	20	1.500-2.000 ml	1.200-1.600
> 10 a	25	2.000 ml	2.000

Dividir el volumen total entre 12 y administrar tomas cada 2 horas o en enteral continua.

Tabla 9. Dieta de 1.000 calorías para regímenes hipoproteicos en pacientes con amonio normalizado y CON trastornos de oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga. Prohibido si el trastorno es de cadena media o corta.

	Monogen (SHS®) g	Liquigen (SHS®) ml	Aceite MCT (SHS®) ml	DTM g	Enrasar hasta total 1.200 ml, con agua ± (SSF) salino fisiológico	Kcal
Proteína AVB 8 g/día	70	35	20	140	Hasta 1.000 agua + SSF 200 ml	1.000
Proteína AVB 6 g/día	55	40	22	150	Hasta 1.000 agua + SSF 200 cc	1.000
Proteína AVB 5 g/día	45	42	24	160	Hasta 1.000 agua + SSF 200 ml	1.000
Proteína AVB 2 g/día	20	45	27	180	Hasta 900 agua + SSF 300 ml	1.000
Proteína AVB 0 g/día	0	50	30	200	Hasta 800 agua + SSF 400 ml	1.000

Se utilizará el MONOGEN como fuente de proteínas y exclusivo contenido con grasas de cadena media y uno sólo de los otros productos (Liquigen o MCT) para completar el aporte de calorías. Se utiliza dextrinomaltosa (DTM) como aporte de carbohidratos.

Tabla 10. Dieta de 1.500 calorías para regímenes hipoproteicos en pacientes con amonio normalizado y CON trastornos de oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga e hiperamoniemia. Prohibido en los de cadena media o corta.

	Monogen (SHS®) g	Liquigen (SHS®) ml	Aceite MCT (SHS®) ml	DTM g	Enrasar hasta total 1.700 ml, con agua ± (SSF) salino fisiológico	Kcal
Proteína AVB 8 g/día	70	60	20	240	Hasta 1.700 agua	1.500
Proteína AVB 6 g/día	55	65	35	250	Hasta 1.700 agua	1.500
Proteína AVB 5 g/día	45	70	38	260	Hasta 1.700 agua	1.500
Proteína AVB 2 g/día	20	75	40	280	Hasta 1.250 agua + 450 SSF	1.500
Proteína AVB 0 g/día	0	80	45	300	Hasta 1.000 agua + 700 SSF	1.500

Se utilizará el MONOGEN como fuente de proteínas y contenido exclusivo con grasas de cadena media y uno sólo de los otros productos (Liquigen o MCT) para completar el aporte de calorías. Se utiliza dextrinomaltosa (DTM) como aporte de carbohidratos.

Tabla 11. Composición de preparados especiales.

	Monogen (SHS®)		Mezcla libre de grasa (SHS®)		Liquigen (SHS®)	Aceite MCT (SHS®)
	100 g	100 ml	100 g	100 ml	100 ml	100 ml
Preparación						
Cacillo g		5		6		
Agua ml		25		30		
Dilución %		17,5		18		
Energía kcal	424	74,2	374	67,3	490	855
Proteínas g	11,4	2	8,7	1,6		
CHO g	68	12	83	14,9		
Lípidos g	11,8	2,1	0,8	0,14	50	95
MCT g	10,62	1,89	0,04	0,007	49	95

Tabla 12. Composición de preparados especiales.

	Energivit (SHS®)		PFD 1 (Mead Johnson®)		PFD 2 (Mead Johnson®)	
	100 g	100 ml	100 g	100 ml	100 g	100 ml
Preparación						
Cacillo g		5		4,3		14,9
Agua ml		30		30		60
Dilución %		15		13		21,3
Energía kcal	492	74	530	68	400	85
Proteínas g	0	0	0	0	0	0
CHO g	66,7	10	60	7,9	88	18,7
Lípidos g	25	3,75	32	4,1	4,8	1,02
MCT g	1,125	0,168	?	?	?	?

Tabla 13. Composición de preparados especiales.

	WND 1 (Mead Jhonson®) 100 g	Dialamine (SHS®) 100 g	Essential Amino Acid Mix (SHS®) 100 g
Dilución	15%	20%	5%
Energía Kcal	500	360	316
Proteínas g	6,5	25	79
CHO g	60	65	–
Grasas	26	–	–

Bibliografía

1. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 2007; 356(22): 2282-92

