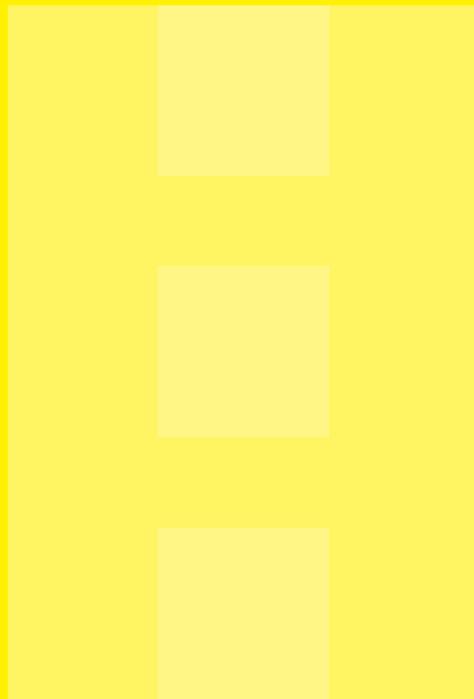


Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico  
y tratamiento de las  
**HIPERAMONIEMIAS**  
en pacientes neonatos y de más de  
30 días de vida



**2<sup>a</sup> EDICIÓN**

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

**2<sup>a</sup> EDICIÓN**

Grupo de Consenso reunido en  
Lisboa 2006 y Madrid 2007

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org) ) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2009 ERGON  
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-8473-781-0  
Depósito Legal: M-33157-2009

# Participantes

---

## REUNIÓN LISBOA 31 de marzo de 2006

Koldo Aldámiz

*Hospital de Cruces. Bilbao*

Manuela Almeida

*IGM. Lisboa*

Henedina Antunes

*Hospital de Sao Marcos. Braga*

Antonio Baldellou

*Hospital Miguel Servet. Zaragoza*

Javier Blasco Alonso

*Hospital Materno-Infantil. Málaga*

Gerardo Bustos

*Hospital 12 de Octubre. Madrid*

Aguinaldo Cabral

*Sociedade Portuguesa de Doenças*

*Metabólicas. Lisboa*

M<sup>a</sup> Luz Couce

*Hospital Clínico de Santiago de*

*Compostela. Santiago de Compostela*

Filomena Eusebio

*Hospital de Sta. Maria. Lisboa*

Ana Faria

*Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra*

Paula García

*Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra*

Alfredo García Alix

*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Angels García Cazorla

*Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona*

Ana Gaspar

*Hospital de Sta. Maria. Lisboa*

David Gil

*Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia*

Domingo González Lamuño

*Hospital de Cantabria. Santander*

Jesús Jiménez

*Hospital Reina Sofía. Córdoba*

Rosa Lama

*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Nilo Lambruschini

*Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona*

Maribel Lázaro

*Hospital General de Castellón. Castellón*

Elisa Leao

*Hospital de Sao Joao. Porto*

Elena Martín Hernández  
*Hospital 12 de Octubre. Madrid*

Silvia Martínez  
*Hospital de Barcelona - SCIAS.  
Barcelona*

Mercedes Martínez-Pardo  
*Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

Esmeralda Martins  
*Hospital de Crianças Maria Pia. Porto*

Agustín Molina  
*Hospital Clínico de Valencia. Valencia*

Ana Morais  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Consuelo Pedrón Giner  
*Hospital Niño Jesús. Madrid*

Manuel Pérez Pérez  
*Hospital Virgen del Rocío. Sevilla*

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

Angeles Ruiz  
*Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca*

Miguel Sáenz de Pipaón  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Jorge Sales Marques  
*Hospital Vila Nova de Gaia. Porto*

Félix Sánchez Valverde  
*Hospital Virgen del Camino. Pamplona*

Pablo Sanjurjo  
*Hospital de Cruces. Bilbao*

Silvia Sequeira  
*Hospital de Dona Stefania. Lisboa*

M<sup>a</sup> Luisa Serrano  
*Hospital Gregorio Marañón. Madrid*

### REUNIÓN MADRID 23 de marzo de 2007

Henedina Antunes  
*Hospital de Sao Marcos. Braga*

Amaya Belanger  
*Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

Dorita Blanco  
*Hospital Gregorio Marañón. Madrid*

María Bueno  
*Hospital Virgen del Rocío. Sevilla*

Gerardo Bustos  
*Hospital 12 de Octubre. Madrid*

Aguinaldo Cabral  
*Sociedade Portuguesa de Doenças  
Metabólicas. Lisboa*

M<sup>a</sup> Luz Couce  
*Hospital Clínico Universitario Santiago de  
Compostela. Santiago de Compostela*

Mireia del Toro  
*Hospital Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona*

Luisa Diogo  
*Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra*

Paloma Dorao  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Ana Faria  
*Hospital Pediátrico de Coimbra.  
Coimbra*

Ana Cristina Ferreira  
*Hospital de Dona Estefania. Lisboa*

Alfredo García Alix  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Àngels García Cazorla  
*Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona*

Inmaculada García Jiménez  
*Hospital Universitario Miguel Servet.  
Zaragoza*

Emilia García Menor  
*Hospital Reina Sofía. Córdoba*

M<sup>a</sup> Teresa García Silva  
*Hospital 12 de Octubre. Madrid*

David Gil  
*Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia*

Domingo González Lamuño  
*Hospital de Cantabria. Santander*

Aidil Guilherme  
*Hospital Sta. Maria. Lisboa*

Carolina Gutiérrez  
*Hospital Universitario de Albacete.  
Albacete*

Rosa Lama  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Nilo Lambruschini  
*Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona*

Maribel Lázaro  
*Hospital General de Castellón. Castellón*

Elisa Leao  
*Hospital de Sao Joao. Porto*

Diana Madruga  
*Hospital Niño Jesús. Madrid*

Elena Martín Hernández  
*Hospital 12 de Octubre. Madrid*

Silvia Martínez  
*Hospital de Barcelona - SCIAS. Barcelona*

Mercedes Martínez-Pardo  
*Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

Esmeralda Martins  
*Hospital de Criaças Maria Pia. Porto*

Agustín Molina  
*Hospital Clínico de Valencia. Valencia*

Ana Morais  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Consuelo Pedrón Giner  
*Hospital Niño Jesús. Madrid*

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

Manuel Pérez Pérez  
*Hospital Virgen del Rocío. Sevilla*

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

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

Julio Rocha  
*Instituto de Genética Médica. Porto*

Esmeralda Rodrigues  
*Hospital de Sao Joao. Porto*

Vicente Rubio  
*Hospital Universitario La Fe. Valencia*

Angeles Ruiz  
*Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca*

Mónica Ruiz Pons

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria.  
Tenerife*

Miguel Sáenz de Pipaón

*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Joana Saldanha

*Hospital Santa Maria. Lisboa*

Pablo Sanjurjo

*Hospital de Cruces. Bilbao*

Silvia Sequeira

*Hospital de Dona Estefania. Lisboa*

M<sup>a</sup> Luisa Serrano

*Hospital Gregorio Marañón. Madrid*

Gabriela Vasconcelos

*Hospital de Sao Joao. Porto*

Purificación Ventura

*Hospital Clínico Universitario Lozano  
Blesa. Zaragoza*

# Grupos de trabajo redactores del protocolo

---

## NEONATOS

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

## LACTANTES DE MÁS DE 30 DÍAS

Ana Morais, Elena Martín, Rosa Lama, M<sup>a</sup> Teresa García-Silva, Consuelo Pedrón, M<sup>a</sup> José Canals, M<sup>a</sup> 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

---

<b>PARTE I. Hiperamoniemia</b>	
1.	Definición de hiperamoniemia . . . . . 13
2.	Expresión clínica . . . . . 13
3.	Evaluación de la etiología. Análítica necesaria para realizar . . . . . 14 el diagnóstico
4.	Tratamiento de urgencia: . . . . . 15
	a. Medidas generales
	b. Tratamiento nutricional
	c. Tratamiento farmacológico
	d. Depuración extrarrenal de amonio
5.	Tratamiento en la fase aguda, en pacientes con . . . . . 16 hiperamoniemia y diagnóstico conocido
6.	Aproximación diagnóstica por los resultados de la analítica . . . . . 18 urgente
7.	Factores de mal pronóstico neurológico . . . . . 18
<b>PARTE II. Tratamiento de fase subaguda</b>	
1.	Tratamiento nutricional . . . . . 21
2.	Tratamiento farmacológico . . . . . 24
<b>PARTE III. Anexos</b>	
I.	Soporte nutricional en pacientes con hiperamoniemia, fórmulas . . . . . 25
II.	Tratamiento farmacológico . . . . . 27
<b>Tablas</b> . . . . . 29	
<b>Bibliografía</b> . . . . . 45	



# Parte I. Hiperamoniemia.

## Tratamientos de urgencia y en fase aguda de pacientes con hiperamoniemia

---

### 1. DEFINICIÓN DE HIPERAMONIEMIA

Niveles de AMONIO ( $\text{NH}_4$ ) en plasma superiores a  $50 \mu\text{mol/L} = > 90 \mu\text{g/dl}$ .

En periodo neonatal: normal  $<110 \mu\text{mol/L} = < 190 \mu\text{g/dl}$

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

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

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

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

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

### 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: hiperamoniemia/clínica/tratamiento.

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

La categorización de los niveles de gravedad fue discutida extensamente, en base a la literatura, y a la experiencia personal de todos nosotros. Hemos considerado que los niveles máximos de 180

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

En la última revisión de hiperamoniemias<sup>(1)</sup> 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 hiperamoniemia 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 hiperamoniemia 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 nasoduodenal transpi-lórica, según estado clínico.

- 2) Iniciar (esperando resultados urgentes) tratamiento con fluidos para: **FRENAR CATABOLISMO ENDÓGENO Y LA PRODUCCIÓN de  $\text{NH}_4$**

- 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 **productos especiales que el niño toma en casa**.
2. Anamnesis y exploración: comprobar el estado de conciencia, la tolerancia

digestiva y los factores desencadenantes: infección, ayuno, trasgresión dietética, etc.

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

4. Tratamiento:

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

a) Buena tolerancia digestiva: ALTA con:

- Medidas dietéticas, disminuyendo ingesta de proteínas según indicaciones de su médico (Anexo 1).
- Medicación habitual (Anexo 2).
- Tratamiento del factor desencadenante.
- Contactar con su médico lo antes posible.

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

- Tratamiento dietético: iniciar por vía oral, sonda nasogástrica o gastrostomía, tomas cada dos horas o nutrición enteral continua, disminuyendo en un 50% las proteínas que ingieren habitualmente e incrementando o al menos asegurando la ingesta calórica habitual. Seguir las indicaciones de las Tablas 6-10 en función del diagnóstico y del aporte calórico y proteico que queramos administrar.
- En caso de fracaso de tolerancia oral o enteral, ingresar 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 indi-

caciones 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. Monitorear 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 graso).
- 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  $\beta$ -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<sup>er</sup> 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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-iso-leucina: 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., reparar 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.

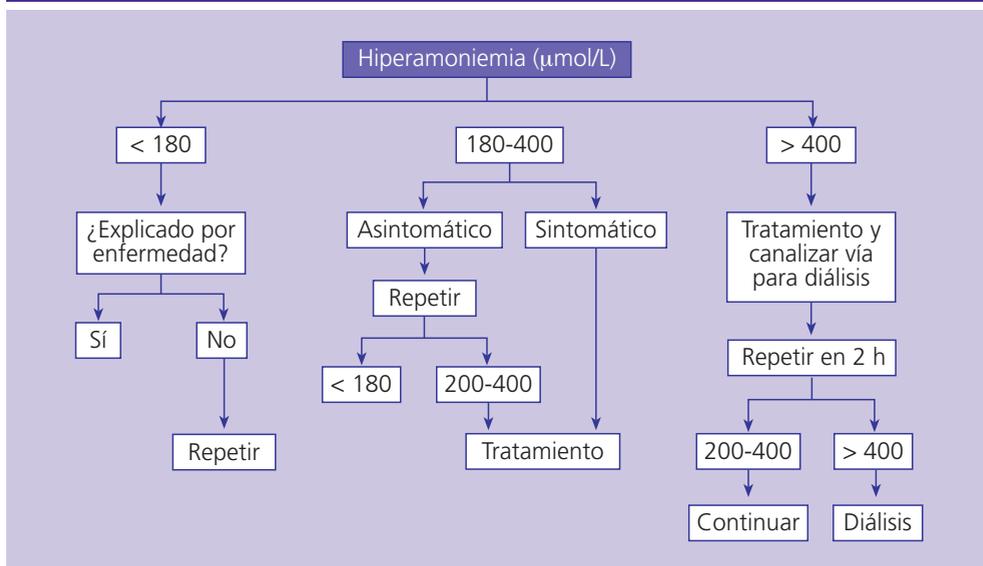
10-15 mg/kg/día en LCHAD.

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.**

<b>Grado</b>	<b>Niveles NH<sub>4</sub> (μmol/L)</b>	<b>Síntomas clínicos</b>	<b>Tratamiento</b> 1º ¡¡¡Tomar muestras biológicas!!! (plasma y 1ª orina) a todos
En neonatos I.- Leve	Normal < 110 110 a 180	Rechazo alimento, hipotonía, quejido, somnolencia 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	Somnolencia, 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 neuroológicas 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 neuroológicas 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, arginossuccínico liasa (arginossuccínico 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)
      - Enzima trifuncional (TF) y/o 3 OH acil deshidrogenasa 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  $\text{NH}_4$ .
- 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 UI/L)	CPK (N < 190 UI/L)	Ác. úrico (N < 7 mg/dl)	3-OHbutirato > 0,5 mM (hay síntesis de cetónicos)
<b>Si hay Hipoglucemia</b>							
<b>Glucemia venosa &lt; 45 mg/dl</b>							
<b>SACAR INSULINA!!</b>							
Trastornos de cetogénesis	< 6,9	N o E	N o E	E	E	N	< 0,3 mM (bajo)
Oxidación mitocondrial de ácidos grasos	< 7,0	N o E	E	E	E	N o E	Bajo
Glutaricoaciduria tipo II. (MADD)	< 7,0	E	E	E	E	E	Bajo
Defecto múltiple de deshidrogenasas							
Hiperinsulinemia + hiperamonemia	7,3-7,4	< 250 µmol/L	N	N	N	N	Siempre < 0,3
<b>Si no hay Hipoglucemia</b>							
Trastornos del ciclo de la urea y/o administración de ácido valproico	N o < 7,4	Muy E	N o E	E	N	N	Según ayuno
Jarabe de Arce (catabolismo de aa. ramificados: Leu-Val-Isoleu)	7,1-7,2	N o leve (< 150 µmol/L)	N o E	N	N	N	> 0,5 mM
Acidurias Isoleucica y 3 metil crotonica (catabolismo de leucina)	< 7,0	200-> 700 µmol/L	E	N o E	N	N o E	E (> 1 mM)
Acidemias propiónica y metilmalónica (catabolismo de Met-Treo-Val-Isoleu)	< 6,9	Muy E	E	N o E	Puede estar E	N o E	E
Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)	< 6,9	> 700 µmol/L	E	N o E	N	N o en límite alto	E
Atrofia gyrata (AGy)	7,3-7,4	Puede ser muy E	N	N o E	N	N	Según ayuno
Hiperamonemia-Hiperomitinemia-Homocitrulinuria (HHH)	7,2-7,4	200-350 µmol/L	N	N	N	N	Según ayuno
Defectos de transporte de aminoácidos dibásicos, cistinuria e intolerancia a proteínas con lisinuria	pH orina > 7	120 -250 µmol/L	N	N	N	N	Según ayuno

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 acliramitinas (plasma) y de la insulinemia. 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 $\mu$ U/ml glucemia mg/dl
3-OH-3metil glutárico aciduria	-	-	3OH3 metilglutárico	Alta	Baja	Isovalerilcarnit.	-
Trastornos de la $\beta$ ox. de ácidos grasos							
CPT 1			Normales	Muy alta	Normal		
CPT 2	Altos: glutamina, alanina		Patológicos	Baja	Baja	Específicas de cada	
Traslocasa			Patológicos	Baja	Baja	patología	
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		Normales	Normal	Normal	Normales	Ins/glu > 0,34
Trastornos del ciclo de la urea	En todas glutamina alta y arginina baja						
Deficiencia de NAGS	Citrulina baja		Orótico (-)				
Deficiencia de CPS			Orótico (-)				
Deficiencia de OTC			Orótico (+++)				
Citrulinemia	Citrulina alta		Orótico ++				
Arginosuccinicoaciduria	+ Arginosuccinico	Citrulina alta					
Deficiencia de Arginasa	Arginina alta	Arginosuccinico					
Jarabe de Arce	Ramificados altos	Ramificados		N o Baja	Baja	Acetilcarnitina	
	Aloisoleucina	Aloisoleucina					
Acidurias isovalérica y			Isovalérico libre 3OHisovalérico			Isovaleril	
	Glicina baja		+ 3 metil crotonico	N o Baja	Baja	3 metil crotonil carnitinas	.../...
3metil crotonica							

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

Enfermedad	Aminoácidos (S) marcadores	Aminoácidos (O) marcadores	Ácidos orgánicos diagnósticos (O)	Carnitina total (S)	Carnitina libre (S)	Acilcarnitinas (S)	Insulina $\mu$ 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 metilcrotionil 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.**

1. **L-Arginina:** activa la N acetil glutamato sintetasa (NAGS), 1ª enzima del ciclo de la urea.
  - Dosis: - Hiperamoniemia de causa desconocida y otras: 500-700 mg/kg/día
  - Deficiencia de OTC y CPS: 150-200 mg/kg/día
  - ORAL: *Polvo cristalizado:* - L-arginina (SHS)<sup>®</sup>, sobres de 7 g de L-arginina (NM)<sup>®</sup> y sobres de L-arginina 0,5 g (VITAFLO)<sup>®</sup>
  - Botellitas de 10 ml (2 g de L-arginina líquida acidificada al 20% (p/v) (NM)<sup>®</sup>).
  - Sorbenor<sup>®</sup> (Cassen) ampollas bebibles 1g/10ml.
  - Diluir la L-arginina en polvo, al 10% en glucosado al 10% (a mayor concentración precipita).
  - Para dosis de 700 mg/kg/día:
  - Diluir la L-arginina en polvo al 10% (p/v) (SHS, NM, VITAFLO) en glucosado 10%; de aquí, tomar 7 ml/kg y pasarlos por sonda nasogástrica (SNG) en 24 h.
  - 7 ml de SORBENOR<sup>®</sup>/kg/día x SNG en 24 h.
  - L-arginina NM 20% acidificada: tomar 3,5 ml/kg y pasarlo por SNG en 24h.
  - Puede ponerse una 1ª dosis de carga, de 250 mg/kg en 2 h y seguir 450 mg/kg en 22 h x SNG.
  - INTRAVENOSA: - Ampollas 5 g/10 ml (Special Products, KREIDY FARMA S.L. (SPKF). Uso compasivo.
  - Para dosis de 700 mg/kg/día, en el caso de utilizarla sola:
  - Diluir 5 g de L-arginina (10 ml de SPKF) hasta 50 ml con glucosado al 10%; tomar 7 ml/kg de esta dilución y pasarlos en 24 h vía i.v. En Hiperamoniemia > 350 µmol/L y en neonatos, poner una 1ª dosis de carga i.v de L-arginina diluida 3,5 ml (350 mg)/kg en 2 h, y seguir con 3,5 ml/kg/22 h.
  - La L-arginina i.v se pone con fenilacetato y benzoato i.v.*
2. **N-carbamil glutamato (NCG):** El NCG activa la CPS. Responden a él todas las hiperamoniemias excepto algunas deficiencias de CPS, y deficiencias de OTC, ASL, ASS y ASA del ciclo de la urea.
  - Dosis: 1ª dosis 100 mg/kg, seguir con 100-200 mg/kg/día repartido en 4 dosis (1 c/6 h).
  - ORAL: Comprimidos dispersables de 200 mg, CARBAGLU<sup>®</sup> (ORPHAN EUROPE). SNG. Diluir con glucosado 10%.
3. **Fenilacetato:** Transforma la glutamina, tóxica, en Fenilacetilglutamina, no tóxica. La forma comercial viene como Fenilacetato + Benzoato (AMMONUL<sup>®</sup>)\*. Uso compasivo.
  - Intravenosa: - AMMONUL<sup>®</sup> (SWEDISH ORPHAN), viales de 50 ml, (100 mg de Fenilacetato de sodio + 100 mg de Benzoato de sodio)/ml. Poner i.v. (vía central), si se extravasa produce necrosis.
  - Dosis: - 1ªdosis de carga: < 20 Kg: 2,5 ml Ammonul/kg, + 25 ml de glucosa 10%/kg, iv en 120 min.
  - > 20 Kg: 55 ml/m<sup>2</sup> + 550 ml de glucosa 10%/m<sup>2</sup>, pasar i.v en 120 min.
  - Seguir: < 20 kg: 2,5 ml Ammonul/kg + 25 ml/kg de glucosado al 10%/ pasar en 24 h
  - > 20 kg: 55 ml/m<sup>2</sup> de Ammonul + 550 ml de glucosado al 10%/m<sup>2</sup>/ pasar en 24 h
4. **Benzoato sódico:** Uso compasivo. Puede ser hepatotóxico y nefrotóxico. No poner en trastornos de beta oxidación de ácidos grasos.
  - Dosis oral: 250-500 mg/kg/día (añadir a la L-Arginina oral si se diera, a pasar en 24 h).
  - ORAL: - Amzoate\*(SPKF) en polvo y en dilución de 100 mg/ml para vía oral.
  - Polvo cristalizado de Benzoato sódico de laboratorios SIGMA, producto químico.
5. **Fenilbutirato:** El fenilbutirato se beta oxida en hígado, formando Fenilacetato.
  - Dosis: < de 20 kg: 250-500 mg/kg/día, en Hiperamoniemia grave dar 500 mg/kg/día.
  - > de 20 kg: 13 g/m<sup>2</sup>/día. Dosis máxima 20 g/día para cualquier peso y edad.
  - ORAL: polvo AMMONAPS<sup>®</sup> (SWEDISH ORPHAN), dosis máxima 20 g/día
  - INTRAVENOSA: FENILBUTIRATO (SPKF)\*, Uso compasivo. Ampollas de 2 g/10 ml.
  - < 20 kg: 2,5 ml/kg/día.
  - > 20 kg: 70 ml/m<sup>2</sup>/día. Máxima dosis: 100 ml/día para cualquier peso y edad.

\* El Ammonul y todos los productos de SPKF, en la actualidad no tienen la autorización de comercialización de la E.M.E.A, por lo que se deben utilizar legalmente como MEDICAMENTO EXTRANJERO O USO COMPASIVO.

**Tabla 4a. (Continuación) Medicamentos para disminuir la hiperamoniemia de cualquier etiología: mecanismos de acción.**

**FORMA PRÁCTICA de toma de muestras e inicio del tratamiento en un paciente:**

**Ejemplo 1: UTILIZACION DE VÍA IV para todo**

- 1) **Paciente de 3 kg** con amonio de 1450  $\mu\text{mol/L}$ . Poner bolsa de orina, recoger la 1ª orina para estudio metabólico. Poner sonda nasogástrica transpilórica para N-Carbamil Glutamato (CARBAGLU®).
- Ir preparando hemodiafiltración venovenosa, **IMPERATIVO vía central**.
  - Poner CARBAGLU®: 1ª dosis de 100 mg/kg x SNG: CARBAGLU® 300 mg en 5 ml de glucosado al 10%. Seguir 75 mg de CARBAGLU® diluido en 2 ml de glucosado 10% cada 6 h, x SNG.
  - Tomar VÍA CENTRAL, tomar muestras de sangre e iniciar hemodiafiltración.
  - a) Poner en vía i.v.: 15 ml Ammonul (5 ml/kg) + 150 ml (50 ml/kg) de glucosado al 10% + 2,1 g de L-arginina (700 mg/kg de L-arginina = 1,1 ml de L-Arginina de SPKF) = TOTAL 166 ml. Poner 80 ml de la mezcla en 120 min a ritmo de 40 cc/h, el resto, 86 ml pasarlo en 22 h a ritmo de: 4 cc/h.
  - b) Al día siguiente si amonio  $\geq 350 \mu\text{mol/L}$ , mantener hemodiafiltración y seguir con la solución 7,5 ml de Ammonul (2,5 ml/kg) + 75 ml de glucosado al 10% (25 ml/kg) + 1,1 ml de L-arginina SPKF. 84ml total a pasar/24 h a ritmo de 3,5 ml/h
  - c) Medir de nuevo amonio, 2 h después de 1ª dosis de CARBAGLU®. Si amonio > 350, iniciar hemodiafiltración pero mantener CARBAGLU® x SNG a dosis de 100 mg/kg/día repartido en 4 dosis (75 mg/6 h para 3 Kg).
  - d) Mantener Ammonul + L-arginina i.v, poniéndolos en la vía de "entrada al paciente"/"salida del hemofiltro" de la hemodiafiltración. Mantener control de amonio cada 4 h.
  - e) Añadir los cofactores ver tabla 4b: (Carnitina + Biotina 10 mg c/6 h + B1 + B2 + B6 + CARBAGLU® 25 mg/kg c/6 h x SNG y la OHcobalamina 2 mg/ 24 h i.m.)

**Ejemplo 2: UTILIZACION DE VÍA ORAL para el tratamiento, no tenemos AMMONUL**

- 2) **Paciente de 25 kg** sin diagnóstico, con amonio de 1450  $\mu\text{mol/L}$ . Poner bolsa de orina, recoger la 1ª orina para estudio metabólico. Poner Sonda nasogástrica a ser posible transpilórica para N-Carbamil Glutamato y otras medicaciones. Supongamos 0.9 m<sup>2</sup> de superficie corporal.
- Tomar VÍA CENTRAL IV: tomar muestras diagnósticas si no se hubieran tomado
  - Ir preparando Hemodiálisis.
  - Poner CARBAGLU®, 1ª dosis de 100 mg/kg x sonda nasogástrica: 2,5 g diluidos en 25 ml de glucosado al 10%, a pasar en directo.
  - a) Medir de nuevo amonio, 2 h después de 1ª dosis de CARBAGLU®. Si amonio > 350, iniciar hemodiálisis pero mantener CARBAGLU® a dosis de 100 mg/kg/día repartido en 4 dosis (600-800 mg c/6 h).
  - b) Preparar una solución en glucosado 10% de: L-Arginina NM 20% 87 ml + Benzoato sódico polvo 12 g + AMMONAPS® 12 g + 250 cc de glucosado al 10%. Poner en las primeras 2 horas 100 ml (50 ml/h) y luego seguir con ritmo de 10 cc/h.
  - c) Al día siguiente, si amonio  $\geq 350 \mu\text{mol/L}$  y si todavía no ha llegado el Ammonul, seguir con L-arginina NM 88 ml + 12 g de Benzoato + 12 g de AMMONAPS® + 250 ml de glucosado al 10%. Pasar volumen final por SNG a lo largo de 24 h a ritmo de 14 cc/h.
  - d) Al llegar el Ammonul, hacer la siguiente solución 49 ml de Ammonul + 490 ml de glucosado al 10% + 36 ml de la de SPKF, y pasarla i.v en 24 h, **suspendiendo la administración oral de benzoato y de fenilbutirato**.
  - e) Mantener Ammonul + L-arginina i.v, poniéndolos en la vía de "entrada al paciente"/"salida del hemofiltro" de la hemodiálisis. Mantener control de amonio cada 4-6 h.
  - f) Añadir los cofactores, ver tabla 4b: (Carnitina + Biotina 10 mg c/6 h + B1 + B2 + B6 + CARBAGLU® 25 mg/kg c/6 h x sonda gástrica, y la OHcobalamina 2 mg/ 24 h i.m.)

\* El Ammonul y todos los productos de SPKF, en la actualidad no tienen la autorización de comercialización de la E.M.E.A, por lo que se deben utilizar legalmente como MEDICAMENTO EXTRANJERO O USO COMPASIVO.

**Tabla 4b. cofactores para emplear en hiperamonemia 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 Gyrata (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. Causas de hiperamonemia.**

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 hiperamonemia. 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®) 100 ml	Aceite MCT (SHS®) 100 ml
	100 g	100 ml	100 g	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. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, Sáenz de Pipaón M, Serrano M, Sanjurjo P. A guide to the clinical diagnosis and urgent treatment of neonatal hyperammonaemia. 2009 *An Pediatr (Barc)*. Feb; 70(2): 177-82
2. Jones S, Reed CA, Vijay S, Walter JH, Morris AA N-Carbamylglutamate for neonatal hyperammonaemia in propionic acidaemia. 2008 *J Inherit Metab Dis*. Feb 21. [Epub ahead of print]
3. Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I, Korson M, Burton B, Yudkoff M N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res*. 2008 Aug; 64(2): 213-7.
4. Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, Acquaviva C, Vianey-Saban C, Guffon N. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia?. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jan 30; 3: 2.
5. Nordenström A, Halldin M, Hallberg B, Alm J. A trial with N-carbamylglutamate may not detect all patients with NAGS deficiency and neonatal onset. 2007. *J Inherit Metab Dis*. Jun; 30(3): 400. Epub 2007 May 9.
6. Ugarte M. Bases moleculares de la respuesta a cofactores en las enfermedades metabólicas hereditarias. Octubre 2007. Conferencia magistral. VII Congreso Nacional de la AECOM. Sevilla 17-19 Octubre 2007. Libro del Congreso.
7. Jouvert Ph, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM, Hubert Ph. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 461-5.
8. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WI, Brusilow SW, Hamosh A: Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med*. 2007; 356(22): 2282-92
9. Sanjurjo Crespo P, Rubio Zamora V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 2ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 541-551.
10. Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. En: <http://www.ae3com.org/> Protocolos

11. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluç MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica. En: <http://www.ae3com.org/> Protocolos
12. Ribes A, Baldellou A, Martínez-Pardo M, Pineda M, Riudor E. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. En: <http://www.ae3com.org/> Protocolos
13. Leonard JV. Inherited hyperammonaemias. En: Blau N, Hoffman GF, Leonard JV, Clarke JTR, eds. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlín: Springer; 2006. p.117-28.
14. Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berge G, Walter JM, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. Berlín: Springer; 2006. p. 73-79.
15. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28: 407-14.
16. Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S, Vlaho S, Matsika O, Bohles H N-carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28 (2): 241-4.
17. Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L-glutamic acid test. *J Pediatr*. 2005 Aug; 147(2): 260-2
18. Carretero M. OFFARM. Nov 2004; Vol 23 nº 10.
19. Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García MJ, Wermuth B, Torres J, Pallarés E, Ugarte M. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. *Eur J Pediatr*. 2003 Nov; 162(11): 773-5. Epub 2003 Aug 27
20. Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders *Semin Neonatol*. 2002 Feb; 7(1): 27-35.
21. Martínez-Pardo M. Tratamiento dietético de los errores congénitos del metabolismo. En: Hernández Rodríguez M. *Alimentación Infantil*, 3ª edición. Ediciones Díaz de Santos; 2001. p. 103-129.
22. Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001 Jan; 138(1 Suppl): S40-4; discussion S44-5.
23. Martínez-Pardo M. Errores innatos del metabolismo. Bases para el tratamiento dietético. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A, eds. *Tratado de Nutrición*. Ediciones Díaz de Santos; 1999. p. 867-887.
24. Brown R, Manning R, Delp M, Grisolia S. Treatment of hepatocerebral intoxication. *The Lancet* 1958; vol 1: 591.
25. Cohen PP, Grisolia S. The role of carbamyl-L-glutamate acid in the enzymatic synthesis of citrulline from ornithine. *J Biol Chem*. 1950; 182: 747.
26. Cohen PP, Grisolia S. The intermediate role of carbamyl-L-glutamate acid in citrulline synthesis. *J Biol Chem*. 1948; 174: 389.





