



PROTOCOLO PEDIATRÍA:
MANEJO URGENTE DE LA
ACIDURIA METILMALÓNICA



INDICE DE CONTENIDOS

- 1 OBJETIVOS
- 2 ÁMBITO DE APLICACIÓN/ POBLACIÓN DIANA
- 3 DEFINICIONES
- 4 RESPONSABILIDADES
- 5 PROTOCOLO
- 6 REGISTROS
- 7 INDICADORES DE EVALUACIÓN
- 8 BIBLIOGRAFÍA
- 9 AUTORES

CONTROL DE MODIFICACIONES		
Nº EDICIÓN	APARTADOS MODIFICADOS	DATA DE APROBACIÓN
3		Noviembre 2014



La aciduria metilmalónica (MMA) se debe a una actividad deficiente una enzima mitocondrial dependiente de vitamina B12 cuyo nombre es metilmalonil-CoA mutasa. La mayor parte del tiempo los pacientes están sanos (aunque frecuentemente asocian de fondo una nefropatía tubulointersticial) y se controlan con una dieta restringida en proteínas. Sin embargo, las infecciones, el ayuno, las transgresiones dietéticas, los vómitos o la diarrea pueden producir una enfermedad grave con encefalopatía, cardiomiopatía y episodios tipo ictus.

Los primeros signos de descompensación pueden ser sutiles, como letargia o “flacidez”. Siempre se debe escuchar con atención a los familiares ya que estos probablemente estén bien informados y reconozcan muy bien las señales de que sus hijos se están descompensando de su enfermedad.

Las principales complicaciones son la encefalopatía y la cardiomiopatía. La primera se manifiesta con vómitos, letargia e hipotonía y puede evolucionar al coma, analíticamente se acompaña de hipoglucemia, cetoacidosis e hiperamonemia. La segunda puede producirse en cualquier momento de la evolución, incluso en la fase de recuperación, por lo que debe solicitarse ecocardiograma ante datos de compromiso cardiorespiratorio.

Otras complicaciones son:

- Deshidratación debido a a enfermedad renal y poliuria.
- Pancreatitis (a sospechar ante dolor abdominal, shock desproporcionado a otros síntomas o hipocalcemia).
- Episodios tipo ictus. Afectan frecuentemente a los ganglios de la base y se presentan como trastornos del movimiento.

En esta enfermedad hay que restringir las proteínas. Ante una crisis metabólica:

- Control de balance hídrico. Stop al aporte proteico. Generar anabolismo: glucosa al 10% iv. Mantener $\text{Na} > 140 \text{ mmol/L}$.
- Vigilar la acidosis metabólica y si es preciso administrar bicarbonato
- L-carnitina i.v.: 100-200mg/kg/día en 4-6 dosis de 20-30 minutos
- Metronidazol i.v.: 7.5 mg/kg cada 8 horas
- Hidroxicobalamina i.m. en los pacientes respondedores: 1 mg
- Valorar la hiperamonemia y tratarla en función de los niveles de amonio.
- Tratar cualquier infección
- Tratar el estreñimiento (incrementa la absorción de propionato en el intestino)

Iniciar este tratamiento si el paciente tiene afectación del estado general, vómitos, somnolencia o acidosis ($\text{pH} < 7.2$ o déficit de bases $> 10 \text{ mmol/L}$). No retrasar en caso de duda.

1. OBJETIVOS

Este documento tiene por objetivo estandarizar el manejo y el tratamiento urgente de pacientes con situaciones de descompensación de aciduria metilmalónica. Aunque las indicaciones son aplicables a la mayoría de pacientes, habrá ocasiones en que sea apropiado un manejo alternativo.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN / POBLACIÓN DIANA

- Servicio de Urgencias de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos, Unidad de Neonatología, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.
- Población diana: pacientes diagnosticados de aciduria metilmalónica que presenten sospecha de una descompensación.

3. DEFINICIONES

- **Acidemia metilmalónica:** error congénito del metabolismo de la vitamina B12, caracterizado por manifestaciones gastrointestinales y neurometabólicas resultantes de una disminución de la función de la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa. Los signos clínicos incluyen letargo, retraso del crecimiento, vómitos recurrentes, deshidratación, insuficiencia respiratoria e hipotonía muscular, así como retraso del desarrollo, déficit intelectual, hepatomegalia y coma. Las consecuencias a largo plazo del trastorno incluyen daño neurológico debido a un síndrome metabólico que afecta al tronco del encéfalo, y finalmente insuficiencia renal terminal.
- **Descompensación:** Estado funcional en el que uno o más órganos o sistemas no son capaces de responder a las exigencias habituales del organismo. Sus causas pueden ser infecciones respiratorias, episodios diarreicos, traumatismos, vacunaciones, etc.

4. RESPONSABILIDADES

Las actuaciones derivadas de este protocolo son responsabilidad del personal de la Unidad y estarán en consonancia con las funciones establecidas en cada categoría profesional.

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

5. PROTOCOLO

5.1. Actitud ante una llamada telefónica de una familia con un paciente diagnosticado

Si recibe una llamada telefónica de una familia con un paciente que no está bien, debe recordarle los siguientes pasos importantes:

- Iniciar el régimen de urgencia domiciliaria, si no se ha hecho ya.
- Evitar retrasos en el traslado al hospital.

Recuerde tener preparada la medicación de forma anticipada. Contactar con el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Ante la existencia de cualquier duda el paciente deberá ser ingresado, aunque sólo sea necesario para un breve periodo de observación.

5.2. Plan inicial en el hospital

Si el paciente está en estado de shock o gravemente enfermo, solicitar ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se debe realizar una cuidadosa valoración clínica, incluyendo presión arterial y la escala de coma de Glasgow, aunque el paciente no manifieste síntomas/signos de encefalopatía. Esto es muy importante ya que ayudará a otros miembros del personal, especialmente durante el cambio de turnos, a advertir cualquier deterioro en el paciente.

Se deben realizar las siguientes pruebas:

- En sangre:
 - pH y gases con lactato
 - Urea, creatinina, transaminasas y electrolitos (incluyendo calcio y fósforo), amilasa, lipasa
 - Glucosa, amonio
 - Hemograma completo
 - Hemocultivo
- En orina:
 - Cetonuria
 - Elemental y sedimento con urocultivo (es frecuente la infección de orina en niños pequeños con MMA)
 - Tomar muestra para ácidos orgánicos en orina

5.3. Manejo terapéutico

Las decisiones sobre el manejo del paciente se deben basar en la situación clínica. La primera decisión terapéutica es si el niño puede ser tratado de forma oral o necesita terapia intravenosa. Los factores que influyen en la decisión incluyen lo grave que está el niño y si en el pasado ha sufrido deterioros repentinos. En caso de cualquier duda, se recomienda poner una vía intravenosa.

5.3.1. Pacientes subsidiarios de tratamiento por vía oral

Si el niño está relativamente bien y no tiene vómitos puede administrarse alimentación oral, habitualmente mediante tomas normales frecuentes, pero si el paciente corre el riesgo de vomitar o tiene náuseas, los líquidos pueden administrarse de forma continua por sonda nasogástrica/por gastrostomía o mediante bolos pequeños más frecuentes. Es frecuente en estos pacientes negarse a beber (síntoma precoz), por lo que se deberá recurrir al empleo de una sonda nasogástrica para evitar la terapia intravenosa.

EDAD	[POLÍMEROS DE GLUCOSA (g/100mL)]	VOLUMEN TOTAL DIARIO	ENERGIA
0-1	10	150-200ml/kg	60-80 kcal/kg/d
1-2	15	100ml/kg	60 kcal/kg/d
2-6	20	1200-1500ml	960-1200 kcal/d
6-10	20	1500-2000ml	1200-1600 kcal/d



>10

25

2000ml

2000 kcal/d.

**El volumen para cada toma normalmente será esta cifra dividida por 12, pero si el paciente tiene náuseas o lo rechaza, intentar administrar tomas frecuentes más reducidas o aplicar una infusión nasogástrica continua.

Si existen problemas de vómitos y/o diarrea deben añadirse electrolitos a las bebidas utilizando mezclas de rehidratación estándar según las instrucciones del fabricante.

- Como polímeros de glucosa podemos utilizar Maxijul®, Fantomalt®
- Fármacos (vía oral, excepto vitamina B12)
 - Carnitina 100 – 200 mg/kg. divididos en 4 dosis
 - Metronidazol 7.5 mg/kg cada 8 horas
 - Vitamina B12 si el paciente es respondedor o estatus desconocido en este sentido: 1 mg por vía intramuscular en una sola dosis/día.
- Tratar cualquier infección
- Tratar el estreñimiento

5.3.2. Pacientes subsidiarios de tratamiento por vía intravenosa

- Aporte proteico. Debe suspenderse todo aporte proteico en el momento en que se sospeche una descompensación en cualquier paciente con MMA.
- Hidratación y aporte calórico. Durante una crisis metabólica estos pacientes deben recibir suero glucosado (inicialmente al 10%) con electrolitos en un volumen que suponga 1.5 veces sus necesidades basales/día. Estos pacientes presentan riesgo de edema cerebral por lo que el sodio debe mantenerse en rango normal-alto (140-145mmol/L) y evitar los balances muy positivos una vez completada la fase de hidratación. Para ello, será preciso en muchas ocasiones recurrir al uso de diuréticos.
- Asimismo, estos pacientes suelen presentar cierto grado de enfermedad renal de base por lo que no se debe iniciar aporte de potasio hasta que se hayan constatado niveles normales del mismo y primera micción. También por este motivo debe vigilarse estrechamente la aparición de oliguria en cualquier momento de su evolución.
- Con el fin de revertir el catabolismo y alcanzar un estado de anabolismo se debe aumentar la concentración de hidratos de carbono, aportando al menos 10mg/kg/min de glucosa por vía parenteral. En el caso de que se produzca hiperglucemia no se debe reducir el aporte de glucosa sino iniciar tratamiento con insulina bajo supervisión estricta. Para revertir el catabolismo también es recomendable aportar lípidos a 2 g/kg/d.
- Corrección de las alteraciones metabólicas.
 - Acidosis metabólica/cetosis: se corrige lentamente con la rehidratación y el alto aporte calórico. Sin embargo, cuando el bicarbonato sérico es menor de 14 mEq/L y el pH sanguíneo es <7.2, se debe administrar un bolo de bicarbonato (2.5 mEq/kg) durante 30 minutos, y posteriormente mantener una perfusión a 2.5 mEq/kg/día hasta que las cifras de bicarbonato se encuentren entre 24-28 mEq/L.
 - Hipoglucemia: si la glucemia es inferior a 50 mg/dl, se debe administrar un bolo de 5-10 ml/kg de suero glucosado al 10% intravenoso. A continuación, continuar

- administrando una perfusión de suero glucosado al 10% con electrolitos en un volumen que suponga 1.5 veces su necesidades basales/día.
- Hiperglucemia: si la glucosa en sangre supera los 180 mg/dL y hay glucosuria, iniciar una infusión de insulina en lugar de reducir la ingesta de glucosa.
 - Hiponatremia: mantener un sodio sérico entre 140-145 mEq/L ya que la hiponatremia empeora el edema cerebral. No aportar un exceso de sodio ya que complica el manejo de la fluidoterapia favoreciendo la retención hídrica. Aportar, en general, soluciones isotónicas. NUNCA se deben administrar sueros Ringer Lactato a pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad metabólica.
 - Hiperamonemia: no suele presentar valores muy elevados de amonio. Si hiperamonemia (>200 mmol/L) considerar la administración de 250 mg/kg de N-carbamilglutamato en una sola toma por vía oral. También se puede administrar benzoato sódico a 250 mg/kg/día por vía intravenosa.
 - Otros fármacos coadyuvantes.
 - Vitamina B12 si el paciente es respondedor o estatus desconocido en este sentido: 1 mg por vía intramuscular en una sola dosis/día.
 - Carnitina 100 – 200 mg/kg. divididos en 4 dosis por vía oral o intravenosa.
 - Metronidazol 7.5 mg/kg cada 8 horas por vía oral o intravenosa.
 - Tratar cualquier infección
 - Tratar el estreñimiento

5.3.3. Factores precipitantes

Debe identificarse el factor precipitante de la crisis metabólica para revertirlo.

- Infección: iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro ante la sospecha de infección tras recoger los cultivos pertinentes.
- Cirugía: debe prevenirse una crisis metabólica en este contexto administrando fluidoterapia intravenosa con glucosa al 10%, evitando el ayuno prolongado, tratando adecuadamente el dolor y aportando las calorías necesarias para revertir el catabolismo.
- Cambios hormonales: cada situación (pubertad, menarquia, trastorno tiroideo, crisis de crecimiento...) debe ser valorada específicamente.
- Transgresiones dietéticas: un aporte excesivo de proteínas debe ser rápidamente identificado para cambiar la dieta de una manera sencilla y eficaz.

5.3.4. Evolución

Control: A las 4-6 horas, o menos, revalorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y presión arterial.

- En sangre:
 - pH y gases con lactato
 - Urea, creatinina, transaminasas y electrolitos (incluyendo calcio y fósforo), amilasa, lipasa
 - Glucosa, amonio
 - Hemograma

Si mejora, continuar con el tratamiento pautado. Si se deteriora, se debe consultar al especialista sin demora.

5.3.5. Reintroducción de la alimentación oral

Volver a iniciar la alimentación enteral lo antes posible, en cuanto el paciente esté alerta y hayan cesado los vómitos.

5.4. Alta

Sólo se debe permitir el alta hospitalaria tras confirmar la mejoría clínica y la correcta tolerancia oral, y de forma consensuada con el paciente y su familia.

La familia debe tener un plan claro de actuación y estar preparada para regresar al hospital si el paciente sufre un empeoramiento.

6. REGISTROS

Aplicación SIHGA-MÓDULO CLÍNICA HOSPITALIZACIÓN Y CONSULTAS EXTERNAS, IANUS, HOJAS DE REGISTRO DE ENFERMERÍA.

7. INDICADORES DE EVALUACIÓN

- Readmisión en Urgencias: indicador: número de pacientes que vuelven a Urgencias en las 72 horas siguientes por x 100 / total de pacientes atendidos con carácter urgente en la Unidad (específico para una determinada patología)
- Porcentaje de pacientes ingresados: indicador: número de pacientes con enfermedad congénita del metabolismo que son ingresados x 100 / total de pacientes con enfermedad congénita del metabolismo que son atendidos con carácter urgente en la Unidad

8. BIBLIOGRAFÍA

- British Inherited Metabolic Disease Web Page. Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
- Página web de New England Consortium of Metabolic Programs. Disponible en: <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/methylmalonic-acidemia/>
- De las Heras Montero J, Andrade Lodeiro F, LLarena Fernández M, Aldámiz-Echevarría Azuara L. Acidemias metilmalónica y propiónica. En: Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed. Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Madrid, Ergón. 2014; pp: 543-55
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:130.



9. AUTORES / REVISORES

M^a Luz Couce Pico. Jefa de Sección de Pediatría. Unidad de diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas. Hospital Clínico Universitario de Santiago.