

<p style="text-align: center;">Protocolo de emergencia ACIDEMIA METILMALONICA</p>

Fecha de revisión 30-11-13

1.Fundamento

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

2 . Atención en Urgencias

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

3.-Manejo de la urgencia

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

3.1. ¿Vía oral o vía IV?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico.

Los factores que influyen en la decisión son:

- El grado de enfermedad del niño
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral
- **En caso de cualquier duda, poner una vía intravenosa.**

3.2. Vía oral

El niño está relativamente bien y no está vomitando.

3.2.1. Maltodextrina

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

-Administración: bebida frecuente regular o bolos pequeños.

-Cantidad a administrar:

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

(*) Cantidades sugeridas durante el primer año

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

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

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

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

(**) Cantidades sugeridas desde el año de vida

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

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

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

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

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

Si tiene diarrea y vómitos ,se añadirán los electrolitos estándar de una solución de rehidratación oral siguiendo las instrucciones del fabricante, pero sustituyendo la solución de polímeros de glucosa para el agua.

3.2.2.Fármacos

*CarnitinaBolo de 100 mg/Kg a pasar en 30 minutos
.....100 mg/Kg/día en 4 dosis.

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

*Tratar la infección

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

3.3. Vía Intravenosa

Principales indicaciones:

- Vómitos
- Deshidratación
- Letargia
- Regular estado general

3.3.1.Fluidos

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

b) Solución salina normal 10 ml/kg (20 ml/Kg si shock o circulación periférica deficiente) en bolo inmediatamente después de la glucosa .

c) Continuar con glucosa al 10 % a 5 ml/kg/h hasta preparar la solución IV siguiente

d) Solución IV

-Cantidad: Déficit + mantenimiento

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

Mantenimiento : en la AMM se recomienda un 20 % más que en otras metabolopatías.

120ml/kg para la primera 10kg

60 ml/kg para los siguientes 10kg

25 ml/Kg a partir de entonces.

Muchos pacientes con AMM tienen un defecto tubular renal de manera que no pueden concentrar o acidificar la orina. Los volúmenes recomendados se han ajustado para tener en cuenta este factor.

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

- Perfusión: Glucosado al 10 % + Salino
- Ritmo: 1/3 de las 24 horas en 6 horas y el resto en 18 horas.
- Si hiperglucemia, añadir insulina IV.
- Añadir potasio sólo si la cifra es menor de 3,5 mEq/l (protocolo británico) por la IR.

(**) Preparación a partir de :

- Si se dispone de bolsa de 500 ml de glucosa al 10 %
- Añadir 15ml de cloruro sódico al 30 % concentrado.

Tras las primeras 24 horas ,si necesita fluidos se continua con glucosa al 10% con salino 4,5 % si los valores de natremia son normales.

3.3.2.Acidosis

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

-En 30 minutos corregir la mitad

$$0,15 * \text{peso} * \text{EB} = \text{mmol bicarbonato sodio a pasar en 30 minutos}$$

Probablemente la corrección de la perfusión mejorará la acidosis y no necesite más bicarbonato.

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

3.3.3.Fármacos

*Hidroxocobalamina 1-2 mg/Kg IM (si es respondedor o no se sabe)

*Carnitina.....Bolo de 100 mg/Kg a pasar en 30 minutos seguido de infusión continua 4 mg/Kg/h.

*Metronidazol...7,5 mg/Kg/8h oral o IV

*Tratar la infección

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

*Si hiperamonemia

...Acido carginico (Carbaglú[®]) 250 mg/Kg/dosis única que se puede repetir

...Valorar fenilbutirato sódico

**Evitar valproato sódico y lactulosa.

3.3.4. Añadir mayor aporte calórico si se puede

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

3.4. Analítica inicial

Sangre

pH y gases

Glucosa

Amonio

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

Hemograma

Cuerpos cetónicos

Amilasa/lipasa

Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección

Orina

Sedimento y cuerpos cetónicos

Urinocultivo (ITU es relativamente frecuente en pacientes con AMM)

3.5. Complicaciones

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

a.-Pancreatitis .

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

Pruebas complementarias: amilasa /lipasa en plasma y ecografía abdominal

b.-Miocardiopatía y arritmias cardíacas.

c.-Accidentes cerebro-vasculares

Pueden aparecer en la fase de recuperación

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

d.- Enfermedad renal

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

3.6. Control evolutivo

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

- Analítica a controlar : pH y gases en sangre, glucosa, amonio, urea y electrolitos.
- Si no hay mejoría o deterioro (hiperamoniemia, acidosis, estad clínico) valorar hemofiltración. Diálisis peritoneal es menos eficiente.
- Volver a iniciar la alimentación por vía oral enteral lo antes posible ya que esto permite administrar muchas más calorías de forma segura .Se suele administrar un polímero de glucosa soluble inicialmente al 10%, aumentando tanto el volumen como la concentración en función de la tolerancia. Además se inicia con su fórmula exenta de aminoácidos tóxicos de manera progresiva.

Bibliografía

- Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. (editors) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th Edition. Springer 2012
- Protocolos de emergencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BMIDG)
Disponible en <http://www.bimdg.org.uk/store/protocols/docs/ER-MMA-Lv2-51-273402-22-05-2013.pdf> (acceso 30-11-13)
- Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica (Protocolo AECOM). En : Sanjurjo P ed. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Ed. AECOM. 2007.
Disponible en <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo2.pdf> (acceso 30-11-13)