

## Tratamiento de urgencia de la acidemia metilmalónica

Grupo de Estudio de las Acidemias Orgánicas en México (GEMAO): Dr. Enrique Santillán-Aguayo,\* Dra. Nuria Revilla-Estivil,\*\* Dra. Leticia Belmont-Martínez,\* QFB. Cynthia Fernández-Lainez,\* LNCP. Sara Guillén-López,\* M en C. Isabel Ibarra-González,\*\*\* Dra. Susana Monroy-Santoyo,\* LN. Romina Rodríguez-Schmidt,\* Dra. Marcela Vela-Amieva\*

### GENERALIDADES

Las acidemias orgánicas (AO) son un grupo de trastornos que pertenecen a los errores innatos del metabolismo (EIM). Se caracterizan por un incremento de la excreción de ácidos orgánicos en la orina. La mayoría se debe a deficiencias enzimáticas del metabolismo mitocondrial de los ácidos carboxílicos activados por la coenzima A (CoA). Estos defectos producen gran acumulación de metabolitos tóxicos primarios y secundarios que alteran la homeostasis y que son responsables del cuadro clínico. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) la AO más frecuente es la acidemia metilmalónica (AMM), por lo cual es importante que todos los médicos conozcan y estén sensibilizados para su diagnóstico y tratamiento de urgencia.

La AMM consiste en un grupo de trastornos genéticos autosómicos recesivos que afectan las rutas catabólicas de los aminoácidos leucina, valina, metionina y treonina, así

como de la timina, ácidos grasos de cadena impar y de la cadena lateral del colesterol. Generalmente es causada por mutaciones en el gen *MUT* que conducen a una deficiencia parcial (*mut<sup>-</sup>*) o total (*mut<sup>0</sup>*) de la actividad de la metilmalonil-CoA mutasa (MCM), una enzima mitocondrial que convierte la L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA para su posterior uso en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. También pueden producir AMM los defectos en la síntesis de 5'-deoxiadenosil cobalamina (AdoCbl), un cofactor derivado de la vitamina B<sub>12</sub> necesario para la actividad de la MCM, o fallas en el metabolismo de la cobalamina. La deficiencia de la MCM provoca una acumulación de metilmalonil-CoA y sus derivados, tales como el ácido metilmalónico, propiónico, 3-hidroxi propiónico, malónico y 2-metilcitrónico (ácidos orgánicos), así como propionilglicina (acilglicina) y butanona (cetona). Todas estas sustancias son las responsables de la toxicidad al sistema nervioso central; son especialmente vulnerables los ganglios basales. También se pueden afectar el riñón, el páncreas y la médula ósea. La AMM corresponde al grupo E-71: trastornos de los aminoácidos ramificados y ácidos grasos, de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), por lo que debe ser considerada como gasto catastrófico.

\* Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\* Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela-Amieva. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán #1 Piso 9, Colonia Insurgentes-Cuicuilco, Delegación Coyoacán, México D.F., CP. 04530. Teléfono: 56-06-32-31; Correo electrónico: dravelaamieva@yahoo.com

Recibido: noviembre, 2011. Aceptado: diciembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Santillán-Aguayo E, Revilla-Estivil N, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C y col. Tratamiento de urgencia de la acidemia metilmalónica. Acta Pediatr Mex 2012;33(1):48-51.

### CUADRO CLÍNICO Y PERFIL BIOQUÍMICO CARACTERÍSTICOS DE LA DESCOMPENSACIÓN

Se caracteriza por cuadros agudos que empiezan en la infancia temprana, que pueden manifestarse con dos o más de los siguientes trastornos: irritabilidad, vómito, rechazo al alimento, deshidratación, dificultad respiratoria, síntomas neurológicos como letargo, hipotonía, crisis convulsivas, distonía, corea, coma y retraso global

del desarrollo. También puede observarse daño renal, que puede ir desde oliguria hasta franca insuficiencia renal. Ocasionalmente puede haber hepatomeglia, osteopenia y trastornos hematológicos.

Los factores que conducen a la descompensación, independientemente de la historia natural de la enfermedad, pueden ser infecciones virales o bacterianas, inadecuado estado nutricional, ayuno, transgresión dietética, fiebre, cambios hormonales, así como la aplicación de algunas vacunas y cualquier situación que implique estrés metabólico. Es importante hacer diagnóstico diferencial con sepsis y anomalías hematológicas como neutropenia grave y cíclica, anemia perniciosa e incluso algunos síndromes mielodisplásicos. Las principales alteraciones bioquímicas son:

**Acidosis metabólica de brecha aniónica elevada**, debida a la presencia de ácidos orgánicos no detectables en sangre de forma convencional, así como por la elevación de ácido láctico y cetonas.

**Cetosis y acidemia láctica**, por deterioro de la actividad mitocondrial que causa disminución en la síntesis de ATP. La cetosis puede presentarse SIN hipoglucemia.

**Hiperamonemia**, debida a inhibición intramitocondrial de la enzima N-acetilglutamato sintetasa del ciclo de la urea por acumulación anormal de ésteres de acil-CoA.

**Hipoglucemia**, por déficit energético o por falta de aporte calórico (ayuno).

**Alteraciones hematológicas**, debida tanto a la toxicidad sobre la médula ósea como al déficit de vitamina B<sub>12</sub>; se puede observar anemia megaloblástica, neutropenia, trombocitopenia, bi o pancitopenia.

**Alteraciones renales**, como microalbuminuria, aminoaciduria, proteinuria, acidosis tubular renal y disminución de la depuración de creatinina.

**Otros datos**: Se puede elevar la glicina en plasma y orina; hiperhomocistinemia e hiperalaninemia.

Es importante resaltar que en ocasiones la AMM puede cursar sin acidosis y sin hiperamonemia aparentes, predominando otras manifestaciones, neurológicas e incluso hematológicas.

## TRATAMIENTO DE URGENCIA DE LA AMM

**-Estabilizar al paciente.** Siguiendo los protocolos sistémicos y sistematizados establecidos: ventilatoria (valorar intubación temprana cuando hay depresión neurológica o

riesgo potencial de edema cerebral por toxicidad metabólica); hemodinámica (considerar siempre deshidratación subclínica); y neurológica (hay que descartar edema cerebral en todo paciente con hiperamonemia o que persiste soporoso a pesar de la estabilización ventilatoria y hemodinámica).

**-Tratar de manera simultánea el o los factores de descompensación y las complicaciones específicas.** Considerar el uso de antibióticos y antivirales si es necesario. Hay que recordar que estos pacientes pueden desarrollar pancreatitis o falla renal secundarias a la toxicidad metabólica, por lo que se deben descartar estas situaciones.

**-Tratar enérgicamente la deshidratación.** Desde su ingreso, todo paciente con AMM e historia de baja ingestión o de pérdidas de líquidos, debe ser considerado con una deshidratación mínima del 5%, clínica o subclínica, ya que los requerimientos basales en estos pacientes son mayores. Los requerimientos hídricos deben ser calculados en base a: 1) el déficit; 2) los requerimientos calculados a 1.5 veces los basales para la edad, excepto cuando hay edema cerebral, hiperamonemia o anemia severa (<5 g/dL); y 3) las pérdidas. El tratamiento sólo con cristaloides sin calorías favorecerá el catabolismo proteico y la exacerbación del cuadro.

### -Tratar la acidosis vigorosamente:

#### • Sin hiperamonemia:

Con inestabilidad hemodinámica, depresión miocárdica,  $\text{HCO}_3^- < 6 \text{ mEq/L}$  o  $\text{pH} < 7.0$ : iniciar cargas con  $\text{HCO}_3^-$  a 1 mEq/kg/dosis en dilución 1:3.

Sin datos de inestabilidad hemodinámica: corrección de  $\text{HCO}_3^-$  hasta lograr una concentración sérica de 22 mEq/L para 24-48 horas, vigilando cada 8-12 horas.

Electrolitos séricos a requerimientos.

#### • Con hiperamonemia:

Con inestabilidad hemodinámica: iniciar cargas con  $\text{HCO}_3^-$  a 1 mEq/kg/dosis en dilución 1:3.

Sin inestabilidad hemodinámica: corrección lenta para 24-48 horas hasta lograr un pH entre 7.30 y 7.33, recordando que la acidosis leve tiene ligero efecto protector a nivel cerebral en el paciente con hiperamonemia.

Electrolitos séricos a requerimiento, excepto el sodio, que debe administrarse a dosis normales altas; tomar en cuenta que el paciente con hiperamonemia puede tener edema cerebral y que la corrección hidroelectrolítica puede ser causa de hiponatremia dilucional, lo que precipita o exacerba el edema cerebral.

**NOTA:** se debe considerar que el benzoato de sodio aporta 16 mEq de sodio por 1 g de benzoato.

**-Suprimir el catabolismo proteico (hepático y muscular) y asegurar un aporte de energía superior a las demandas metabólicas basales**, para reducir la producción excesiva de AMM y otros metabolitos tóxicos por la disminución u omisión del aporte proteico exógeno: en caso de NO haber contraindicación, la vía enteral es la de primera elección ya sea vía oral, sonda transpilórica o transyeyunal.

- Paciente con contraindicación absoluta de vía enteral:

Mantener la glucosa/kg/min (GKM) entre 8 y 12 mg/kg/min (30-55 kcal/kg/día), y en caso de hipoglucemia, subir hasta cubrir necesidades.

Lípidos (presentación al 20%): cuando se cuenta con el recurso y no hay contraindicación para su uso (por ej. falla hepática) se administran 2 a 3 g/kg/día por vía periférica o central.

En caso de hiperglicemia (>180 mg/dl) **NO** reducir el aporte; se debe iniciar una infusión de insulina de 0.015 a 0.025 UI/kg/hora e incrementar según las necesidades. En la fase de descompensación grave algunos pacientes pueden requerir dosis muy altas de insulina (hasta 0.2-0.3 UI/kg/hora), pero hay que considerar que al romperse la resistencia periférica que desarrollan algunos de estos

pacientes puede ocurrir hipoglucemia grave por lo que el empleo de estas dosis elevadas de insulina requiere de una **vigilancia muy estrecha** (cada hora).

- Paciente que tolere vía oral, enteral o las dos:

La cantidad de líquidos a administrar debe ser de 1.5 veces la basal para la edad, excepto si hay edema cerebral, hiperamonemia o anemia severa (<5 g/dL).

No proporcionar proteínas intactas (provenientes de alimentos de origen animal ó vegetal) por 24-48 horas y proveer un aporte energético de 120-150 kcal/kg/día. La alimentación en el período crítico debe llevarse a cabo con fórmulas especiales de inicio y seguimiento, dependiendo de la edad y peso del paciente, libres de valina y metionina y bajas en isoleucina y treonina (número de cuadro básico 5405 y 5406) como Propimex-1® o Propimex-2® (Abbott Nutrition), OA1® y OA2® (Mead Johnson Nutritionals), Analog®, Maxamaid® ó Maxamum® (Nutricia/Danone). La dieta debe ser calculada por un especialista en nutrición metabólica basada en los protocolos de apoyo nutricional aceptados internacionalmente (Cuadro 1).

Para evitar deficiencia de aminoácidos indispensables, hay que incrementar la proteína intacta de forma gradual a 0.5 g/kg/día una vez que el paciente se encuentre estable. Suplementar con L-isoleucina ó L-valina de ser necesario, para mantener intervalos terapéuticos.

**Cuadro 1.** Recomendaciones de ingestión diaria de nutrimentos (límites) para niños hasta de 11 años de edad, con acidemia metilmalónica

Edad	Nutrimento						
	Isoleucina <sup>1</sup> (mg/kg)	Metionina <sup>1</sup> (mg/kg)	Treonina <sup>1</sup> (mg/kg)	Valina <sup>1</sup> (mg/kg)	Proteína <sup>2</sup> (g/kg)	Calorías <sup>2</sup> (kcal/kg)	Líquidos <sup>3</sup> (mL/kg)
< 12 meses							
0 a < 3 meses	75 – 120	30 - 50	75 - 135	75 - 105	3.5 - 2.5	(130) 95 - 145	125 - 200
3 a < 6 meses	65 – 100	20 - 45	60 - 100	65 - 90	3.5 - 2.5	(125) 95 - 145	130 - 160
6 a < 9 meses	50 - 90	10 - 40	40 - 75	35 - 75	3.0 - 2.5	(120) 80 - 135	125 - 145
9 a 12 meses	40 – 80	10 - 30	20 - 40	30 - 60	3.0 - 2.5	(115) 80 - 135	120 - 135
	(mg/día)	(mg/día)	(mg/día)	(mg/día)	(g/día)	(kcal/día)	(mL/día)
1 - 11 años							
1 a < 4 años	485 – 735	180 - 390	415 - 600	550 - 830	≥ 30.0	1,300 (900 - 1800)	900 - 1,800
4 a < 7 años	630 – 960	255 - 510	540 - 780	720 - 1,080	≥ 35.0	1,700 (1300 - 2300)	1,300 - 2,300
7 a < 11 años	715 – 1,090	290 - 580	610 - 885	815 - 1,225	≥ 40.0	2,400 (1650 - 3300)	1,650 - 3,300

<sup>1</sup> Iniciar con la ingestión mínima para la edad y modificar la prescripción basada en los niveles plasmáticos obtenidos así como en el patrón de crecimiento del paciente.

<sup>2</sup> Iniciar la prescripción con la ingestión máxima y modificar la prescripción basada en los niveles de prealbúmina y el peso.

<sup>3</sup> Aportar un mínimo de 1.5 mL de líquidos en neonatos y 1.0 mL de líquido en niños por cada kcal ingerida, en base a la situación clínica del paciente.

Modificado de: Yannicelli S. Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. 1a Ed. Sudbury MA: Jones and Bartlett Pub.; 2010. p. 283-308.

**-Mantener una función renal adecuada**, para favorecer la eliminación de sustancias tóxicas, teniendo en cuenta que el ácido metilmalónico tiene una mejor depuración a nivel renal que la diálisis (con o sin diurético).

**-Implementar mecanismos de detoxificación**, utilizando benzoato de sodio en caso de hiperamonemia (250 hasta 300 mg/kg/día dividida en cuatro a seis dosis). En México únicamente existe la presentación vía oral, por lo que en caso de vómito o riesgo de broncoaspiración, se debe colocar una sonda nasogástrica o nasoyeyunal para tal fin. Si el amonio es mayor a 400  $\mu\text{mol/L}$  considerar diálisis.

**-Prevenir la depleción de carnitina**, sustancia que favorece la eliminación intramitocondrial de compuestos tóxicos puesto que se conjuga con el ácido metilmalónico formando metilmalonilcarnitina que se elimina por el riñón. La carnitina intravenosa debe ser mezclada con glucosa al 10% para infusión a 100-300 mg/kg/día dividida en tres a cuatro dosis. Cuando el paciente tolere vía oral la dosis será de 100-300 mg/kg/día en tres a cuatro dosis.

**-Administración exógena de hidroxocobalamina**, a dosis de 1,000 mcg IM (dosis total semanal independientemente del peso y la edad).

**-Si hay crisis convulsivas** el tratamiento inicial debe realizarse con benzodicepinas a dosis habituales. Se

puede utilizar fenobarbital vigilando estrechamente que no exista depresión respiratoria. **NO** se debe emplear **ácido valpróico** debido a que interfiere con el metabolismo del amonio y eleva su concentración.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª Ed. USA: McGraw-Hill; 2001. p. 2165-93.
2. Wendel U, Ogier de Baulny H. Branched-Chain Organic Acidurias/Acidemias. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment, 4ª Ed. Germany: Springer; 2006. p. 245-62.
3. Yannicelli S. Nutrition management of patients with inherited disorders of organic acid metabolism. En: Acosta P, Nutrition management of patients with inherited Metabolic Disorders. 1ª. Ed. Sudbury MA: Jones and Bartlett Publishers; 2010. p. 283-308.
4. Deodato F, Boenzi S, Santorelli F, Dionisivici C. Methylmalonic and Propionic Aciduria. Am J Med Gen Part C 2006;142C:104-22.
5. Melo DR, Kowaltowski AJ, Wajner M, Castilho RF. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. J Bioenerg Biomembr 2011;43(1):39-46.

### SUSCRIPCIÓN

#### ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO

**Suscripción anual (6 números): \$350.00 (trescientos cincuenta pesos)**

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Colonia: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Código postal: \_\_\_\_\_ País: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Depósito en la cuenta 4030985774 del Banco HSBC.

Enviar ficha de depósito, en un plazo no mayor de 20 días, a: Publicaciones Médicas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF 04530. Tel.: 1084-0900 ext. 1112 y 1489.