
Abordaje de enfermedades raras. Trastorno del ciclo de la urea

Ainara Campino Villegas
Adjunta Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Cruces

Indice

- Enfermedad metabólica congénita (EMC)
- Centros de referencia
- Ciclo de la urea
- Consenso europeo
- Dosis de fármacos según Hospital Universitario Cruces (HUC)
- Posibles errores de medicación
- Conclusiones



Enfermedad metabólica congénita

Alteraciones bioquímicas de origen genético causadas por un defecto específico en la estructura y función de una proteína

- ✓ Poco prevalentes, pero en conjunto pueden afectar a 1/784 nacidos vivos
- ✓ Cuadros peligrosos para la vida
- ✓ Tratamientos no curativos. Mantenimiento de una aceptable calidad de vida

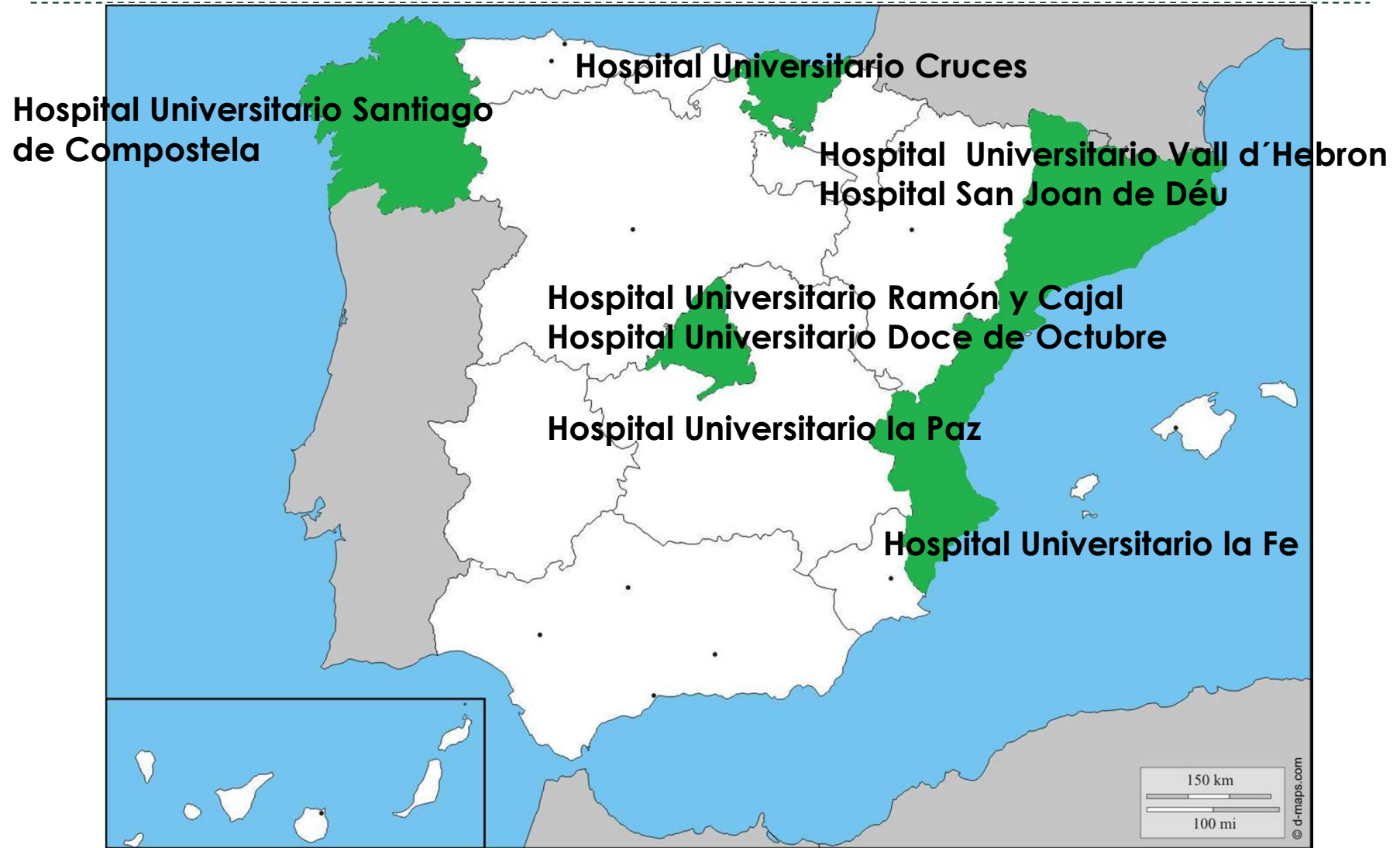


Principales grupos de EMC

- ✓ **Errores congénitos del metabolismo intermedio** (metabolismo de aminoácidos, acidurias orgánicas, intolerancia a carbohidratos, galactosemias, porfirias)
- ✓ **Errores congénitos del metabolismo energético celular** (trastornos de la glucogenogénesis, cetogénesis o cetolisis, hiperinsulinismo, anomalías del metabolismo de creatina)
- ✓ **Errores congénitos de la fosforilación oxidativa mitocondrial** (déficit en la síntesis de ATP)
- ✓ **EMC que afectan a moléculas complejas** (enfermedades peroxisomales, enfermedades lisosomales, errores congénitos en la síntesis de colesterol y ácidos biliares)
- ✓ **EMC que afectan a receptores y transportadores de membrana** (cistinurias, déficit de GLUT)



Centros de referencia



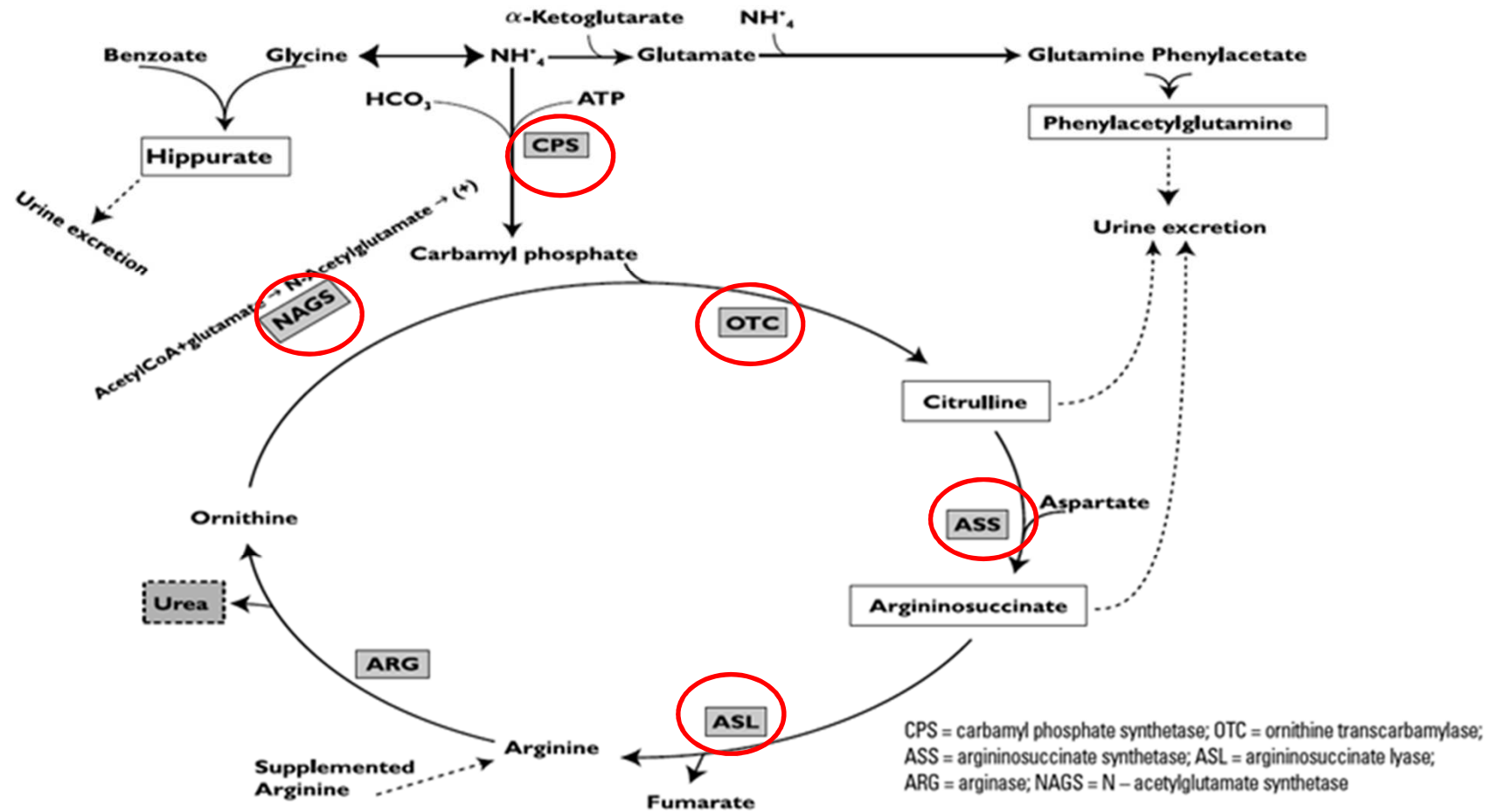
Fármacos específicos para urgencias metabólicas

Ácido fólico	Acido fólico solución oral 50 mcg/ml, acfol 5 mg camp
Ácido folínico	Folinatocálcico® 50 mg/300mg Lederfolin® 15 mg comp
Benzoato sódico	Amzoate® 20% amp 10 ml (iv)
Betaína anhidra	Cystadane® 180 g polvo
Biotina (vitamina B8):	Medebiotin fuerte® 5 mg amp
Carbamilglutamato	Carbaglu® 200 mg
Coenzima Q10 (Ubiquinona)	Decorenone® 50 mg cap , Decorenone® 50 mg vial bebible 10 ml
Diazóxido	Proglycem® comp 100 mg , 25 mg
Fenilbutirato sódico	Ammonaps® 500 mg comp, Ammonaps® polvo Ambutirato® 2g vial 10ml (iv)
Hidroxycobalamina (Vitamina B12):	Megamilbedoce 10 mg amp 2 ml
L-Arginina	Sorbenor 1 gramo/5 ml ampolla (oral) Amargine® 5g amp 10 ml (iv)
L-Carnitina	Carnicor® 1 g amp 10 ml (oral) Carnicor® 1g amp 5 ml (iv)
NTBC(2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3- ciclohexanodiona)	Orfadin® 2 mg, 5 mg , 10 mg comp
Piridoxina (Vitamina B6):	Benadon® 300 mg comp Benadon® 300 mg amp 2 ml
Sapropterina	Kuvan 100 mg comp soluble
Tiamina (Vitamina B1):	Benerva® 300 mg comp Benerva® 100 mg amp 1 ml
Vitamina C	Cebion® 1g sobre Acido Ascórbico Bayer® 1 g 5 ml
Productos para administrar oral: benzoato sódico, L-citrulina, creatina, dextrometorfan, dicloroacetato sódico, glicina, L-Dopa, L-Isoleucina, L-Valina, manosa, piridoxal fosfato, riboflavina (vitamina B2)	

BENZOATO SÓDICO
FENILBUTIRATO SÓDICO
ARGININA



Ciclo de la urea (I)



Ciclo de la urea (II)



Metabolismo pediátrico
Urgencias pediátricas



Metabolismo pediátrico
Urgencias adultos



Desencadenantes de crisis hiperamoniémicas

- ▶ Infecciones
- ▶ Fiebre
- ▶ Vómitos
- ▶ Quimioterapia
- ▶ Corticoides altas dosis
- ▶ Cirugía con anestesia general
- ▶ Ejercicio intenso o prolongado
- ▶ No cumplimiento de las restricciones dietéticas
- ▶ Fármacos: ácido valproico, L-asparaginasa/pegaspargasa



Consenso europeo

Häberle et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, **7**:32
<http://www.ojrd.com/content/7/1/32>



REVIEW

Open Access

Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders

Johannes Häberle^{1*}, Nathalie Boddaert², Alberto Burlina³, Anupam Chakrapani⁴, Marjorie Dixon⁵, Martina Huemer⁶, Daniela Karall⁷, Diego Martinelli⁸, Pablo Sanjurjo Crespo⁹, René Santer¹⁰, Aude Servais¹¹, Vassili Valayannopoulos¹², Martin Lindner^{13*†}, Vicente Rubio^{14*†} and Carlo Dionisi-Vici^{8*†}



Tratamiento agudo (I)

- ▶ Stop ingesta proteica (24-48h)
- ▶ Administración de glucosa 10%
- ▶ Aporte calórico (40-50 Kcal/peso)
- ▶ Uso de fármacos (benzoato sódico, fenilbutirato sódico, arginina)



Tratamiento agudo (II)

Table 5 Consensus guidelines for drug dosages for acute hyperammonemia and acute decompensations of UCDs

Disorder	Sodium benzoate (to be given IV in 10% glucose)	Sodium PBA/Sodium phenylacetate (to be given IV in 10% glucose)	L-arginine hydrochloride ^a (to be given IV in 10% glucose)	N-carbamylglutamate (only oral/enteral drug)
Undiagnosed patient ^b	250mg/kg as a bolus in 90–120 min, then: maintenance 250–500mg/kg/d ^c (if >20 kg body weight, 5.5 g/m ² /d)	250mg/kg as a bolus in 90–120 min, then maintenance: 250–500mg/kg/d ^c (1.2mmol/kg/d)	250(–400) mg/kg (1–2mmol/kg) as a bolus in 90–120 min, then maintenance 250 mg/kg/d (1.2mmol/kg/d)	100mg/kg bolus per NG tube then 25–62.5mg/kg every 6h
NAGSD	same	–	250 mg/kg (1.2mmol/kg) as a bolus in 90–120 min, then maintenance 250mg/kg/d (1.2mmol/kg/d)	same
CPS1D & OTCD	same	250mg/kg as bolus in 90–120 min, then maintenance: 250(–500) mg/kg/d ^c	same	–
ASSD	same	same	same	–
ASLD ^d	same	250mg/kg as bolus in 90–120 min, then maintenance: 250mg/kg/d ^c	200–400mg/kg (1–2mmol/kg) as bolus in 90–120 min, then maintenance 200–400mg/kg/d (1–2mmol/kg/d)	–
ARG1D ^e	same	–	AVOID	–
HHH syndrome	same	250mg/kg as bolus in 90–120 min, then maintenance: 250mg/kg/d ^c	–	–

In severe acute decompensation **both** sodium benzoate and sodium PBA/phenylacetate should be given in parallel as “*ultima ratio*”. In less severe cases, a stepwise approach with initial sodium benzoate and if hyperammonemia persists or worsens, the addition of sodium PBA/phenylacetate can be chosen. The doses given can be used at the start of treatment but must be adapted depending on plasma ammonia and amino acids levels. Maximal daily dosages of sodium benzoate, sodium PBA and L-arginine should not exceed 12g for each of the three drugs. *Grade of recommendation, D.*

^a If citrulline is given, there is usually no need for concomitant use of L-arginine.

^b In undiagnosed patients, consider additional use of carnitine 100mg/kg IV, hydroxycobalamin 1mg IM/IV, and biotin 10mg IV/PO.

^c If on hemodialysis/hemodiafiltration maintenance doses should be increased to 350mg/kg/day (or proportional increase for body surface-based dose calculation).

^d In ASLD, L-arginine therapy for acute decompensations might be sufficient for some patients.

^e The risk for acute hyperammonemic decompensation is low in ARG1D.



Dosis de fármacos según protocolo HUC (I)

Benzoato sódico

Dosis de carga:	5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos
Dosis de mantenimiento:	5.5 g/m ² a pasar en 22.5 horas
Tiempo total de tratamiento si buena evolución:	24 horas (-36 horas)

Fenilbutirato sódico

Dosis de carga:	5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos
Dosis de mantenimiento:	5.5 g/m ² a pasar en 22.5 horas
Tiempo total de tratamiento si buena evolución:	24 horas

Arginina

Dosis de carga:	4 g/m ² a pasar en 90 minutos
Dosis de mantenimiento:	4 g/m ² a pasar en 22.5 horas
Tiempo total de tratamiento si buena evolución:	24 horas



Dosis de fármacos según protocolo HUC (II)

Benzoato sódico

Dosis de carga: 8 g a pasar en 90 minutos

Dosis de mantenimiento: 10 g a pasar en 22.5 horas (0.45 g/h)

Tiempo total de tratamiento si buena evolución: 24 horas (-36 horas)

Fenilbutirato sódico

Dosis de carga: 8 g a pasar en 90 minutos

Dosis de mantenimiento: 10 g a pasar en 22.5 horas (0.45 g/h)

Tiempo total de tratamiento si buena evolución: 24 horas

Arginina

Dosis de carga: 5 g a pasar en 90 minutos

Dosis de mantenimiento: 10 g a pasar en 22.5 horas (0.45 g/h)

Tiempo total de tratamiento si buena evolución: 24 horas



Dosis de fármacos según protocolo HUC (III)

Horas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		22.5
Dosis carga benzoato +fenilbutirato	A pasar en 90 min													
Dosis carga arginina	A pasar en 90 min													
Mezcla 1 (benzoato + fenilbutirato)			A pasar en 9 horas a ritmo de 37 mL/h											
Mezcla 2 (benzoato + fenilbutirato)												A pasar en 13.5 h a ritmo de 37 mL/h		
Arginina perfusion 22.5 horas			A pasar en 22.5 horas a un ritmo de 21 mL/h											
Nivel amonio														
									Si no hay mejoría a las 8 horas de inicio de la terapia, aumentar ritmo de mezcla benzoato + fenilbutirato a 46 mL/h y traslado a UCI					



Criterios para derivar a cuidados intensivos

■ Ingreso UCI:

- Alteración conciencia, EEG alterado, signos de edema cerebral o hipertensión endocraneal, incremento de amonio >25 mcg/dL/hora

■ Hemodiafiltración vs Hemodiálisis:

- Preparar metodología si:
 - Amonio basal >300 mcg/dL (comprobado en 2 determinaciones)
 - Incremento amonio > 25 mcg/dL/hora (valorar 4 h después del comienzo del tratamiento farmacológico)



Benzoato sódico intravenoso (I)

- ▶ **Nombre comercial:** AMZOATE 2 g amp 10 mL
- ▶ Medicamento extranjero
- ▶ **Mecanismo de acción:** Conjugación con glicina y formación de hipurato que es excretado por la orina
- ▶ **Efectos secundarios:** vómitos, náuseas
- ▶ **Sobredosis:** Anorexia, vómitos, irritabilidad, letargia, fallo renal tubular, hipokalemia, hipocalcemia, coma, acidosis metabólica



Benzoato sódico intravenoso (II)

► Preparación:

- Glucosa 5%, glucosa 10%
- Concentración 20 mg/mL (máx 50 mg/mL)
- Vidrio
- Protegido de la luz



► Administración:

- Vía periférica
- En el mismo frasco que benzoato sódico siempre que concentración máxima 20 mg/mL
- En Y con fenilbutirato, arginina y carnitina

► Precauciones:

- Contiene **14 mEq de Na por ampolla**, por lo que habrá que tener cuidado en pacientes con hipertensión grave, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva y edemas con retención de sodio



Fenilbutirato sódico intravenoso (I)

► **Nombre comercial:** AMBUTYRATE 2 g amp 10 mL

► Medicamento extranjero



► **Mecanismo de acción:** Fenilbutirato es un profármaco que es oxidado a fenilacetato sódico. Fenilacetato sódico se conjuga con glutamina vía acetilación para formar fenilacetilglutamina que se excreta por la orina.

► **Efectos secundarios:** disminución del apetito, molestias gastrointestinales, rash, dolor de cabeza, amenorrea, menstruación irregular, olor corporal



Fenilbutirato sodico intravenoso (II)

► Preparación:

- Glucosa 5%, glucosa 10%
- Concentración 20 mg/mL (máx 50 mg/mL)
- Vidrio
- Protegido de la luz



► Administración:

- Vía periférica
- En el mismo frasco que benzoato sódico siempre que concentración máxima 20 mg/mL
- En Y con fenilbutirato, arginina y carnitina

► Precauciones:

- Contiene **11 mEq de Na por ampolla**, por lo que habrá que tener cuidado en pacientes con hipertensión grave, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva y edemas con retención de sodio



Arginina intravenosa (I)

- ▶ **Nombre comercial:** AMARGINE 5 g amp 10 mL
- ▶ Medicamento extranjero
- ▶ **Mecanismo de acción:** Con la suplementación de arginina el ciclo de la urea continua produciendo urea y eliminando nitrógeno.
- ▶ Nunca usar en déficit de arginasa
- ▶ **Efectos secundarios:** náuseas, vómitos, hipotensión, dolor de cabeza, hipercloremia, acidosis metabólica, irritación en el lugar de la inyección.



Arginina intravenosa (II)

► Preparación:

- Glucosa 5%, glucosa 10%
- Concentración 20 mg/mL (máx 100 mg/mL)
- Vidrio

► Administración:

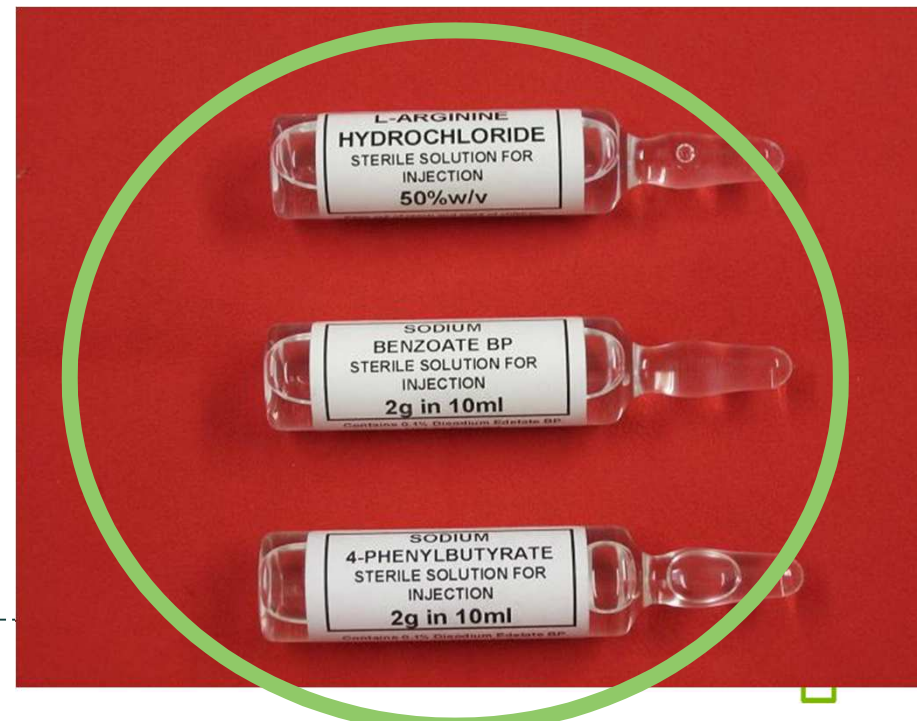
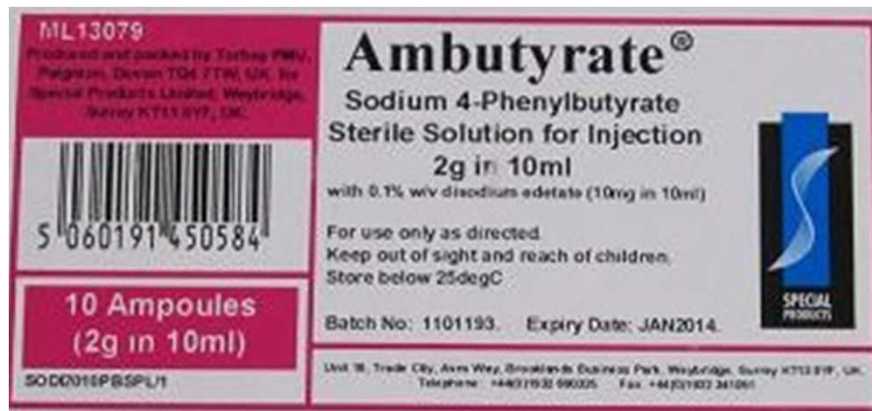
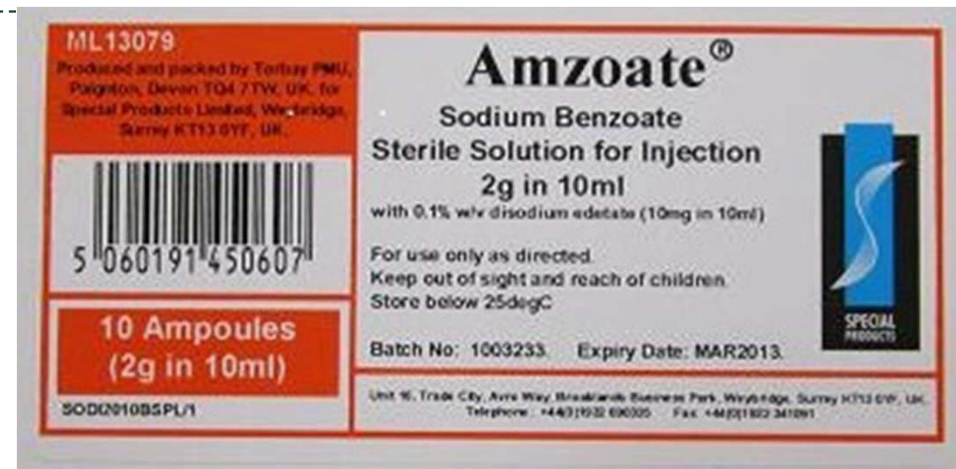
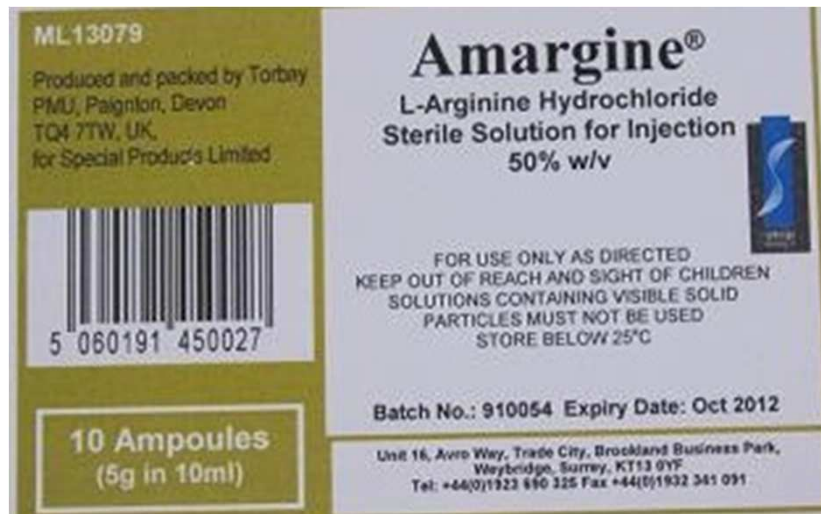
- Vía periférica
- En Y con fenilbutirato, benzoato y carnitina

► Precauciones:

- Monitorizar pH y niveles de cloruros
- No utilizar en el tratamiento de deficit de arginasa o hiperargininemia



Posibles errores de medicación



Posibles errores de medicación

- ▶ Ampollas aspecto idéntico
- ▶ El nombre comercial no está indicado en la ampolla
- ▶ Forma de expresión de concentraciones diferente en caja y en etiqueta de ampolla

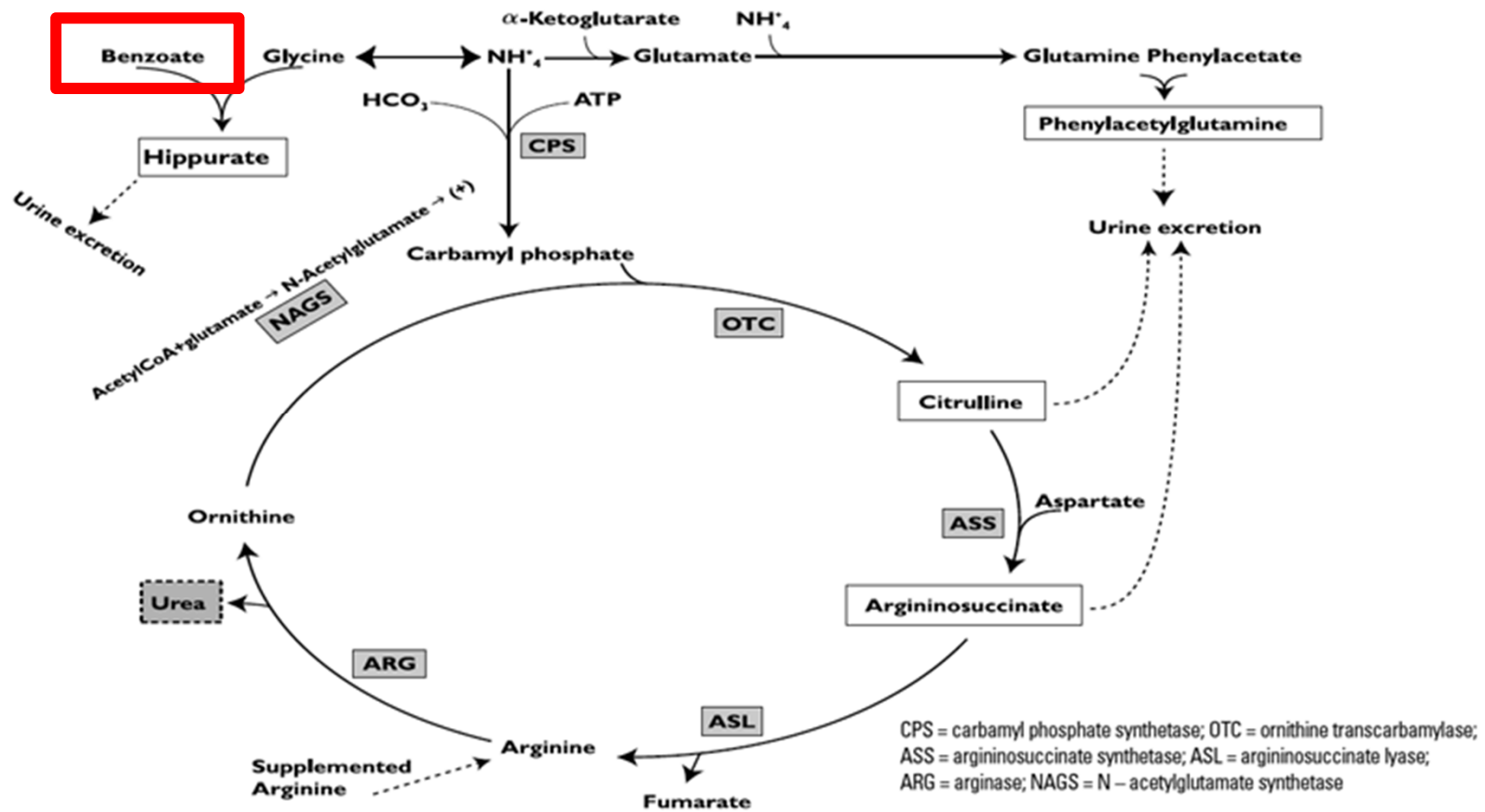


Conclusiones

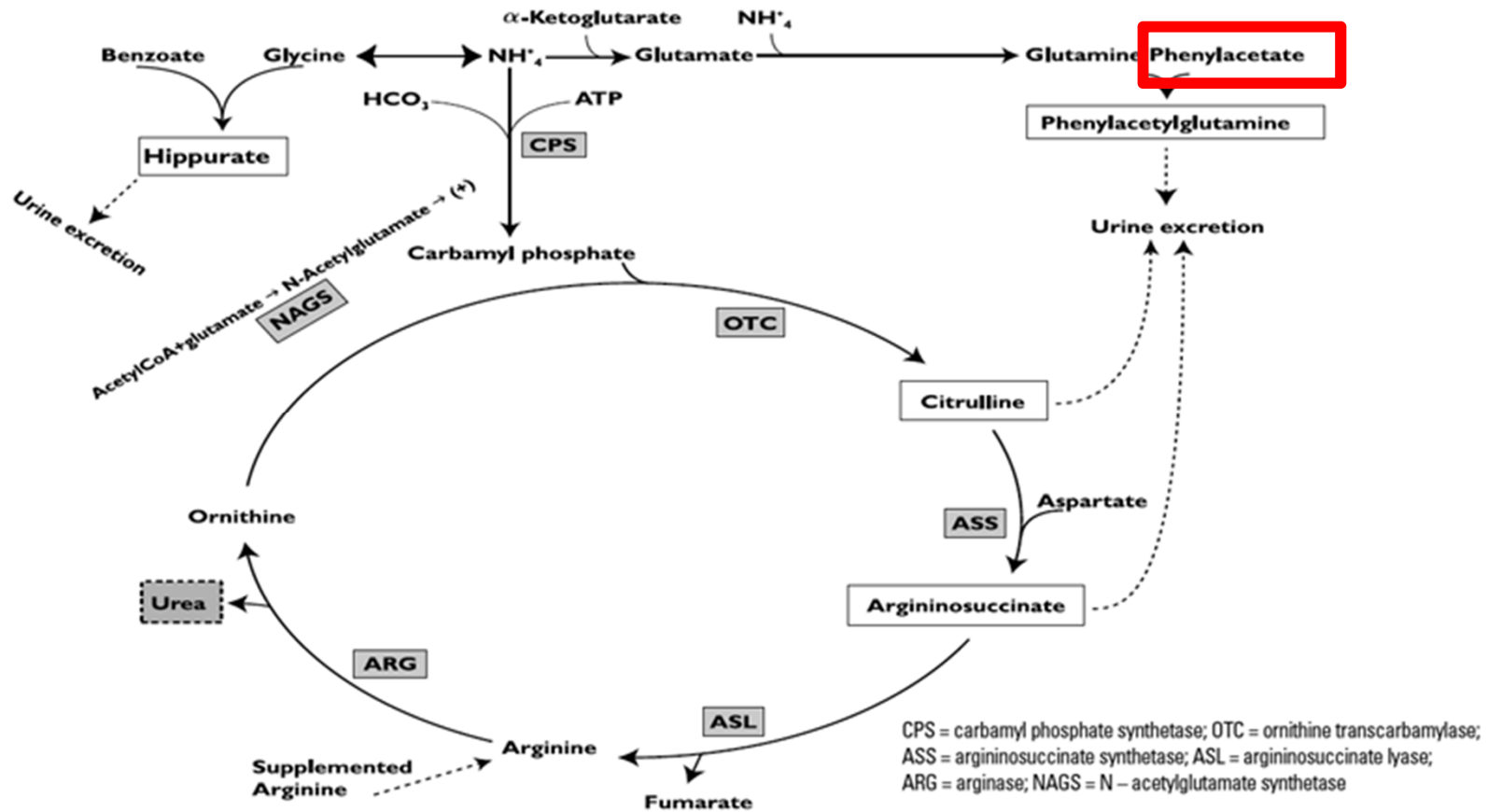
- ▶ Las alteraciones del ciclo de la urea pueden cursar con hiperaminiemia
- ▶ Las bases del tratamiento son la suspensión del aporte proteico, la correcta hidratación, un aporte calórico alto y la utilización de métodos para eliminación de amonio (fármacos y hemodialisis)
- ▶ Establecimiento de protocolos de trabajo (prescripción, preparación y administración) para reducir errores de medicación y asegurar una rápida y segura actuación.



Benzoato sódico



Fenilbutirato



Arginina

