

Recomendaciones para la anestesia de pacientes afectados por **deficiencia de Argininosuccinatoliasa**

Nombre de la Enfermedad: Deficiencia de Argininosuccinatoliasa

CIE 10: E72.2

Sinónimos: Deficiencia ASA, deficiencia ASL, deficiencia de argininosuccinasa, deficiencia de argininosuccinatoliasa, deficiencia de ácido argininosuccínico liasa.

Resumen de la enfermedad:

La deficiencia de argininosuccinatoliasa (DASL), también conocida como aciduria arginino succínica (AA), es el resultado de una mutación o deficiencia enzimática de argininosuccinatoliasa. Este defecto o deficiencia enzimática lleva a una génesis inadecuada de urea, acumulación de ácido arginino-succínico y una deficiente producción de arginina endógena. Aparte de la hiperamoniemia, común al grupo de los trastornos del ciclo de la urea, la deficiencia ASL está específicamente asociada a tasas más altas de déficits neurocognitivos, enfermedad hepática, tricorrexia nodosa (pelo quebradizo grueso), deterioro del aclaramiento de creatinina, diarrea crónica e hipertensión sistémica. Han sido identificados desequilibrios electrolíticos de etiología no aclarada, incluso en pacientes no tratados con fármacos secuestradores de nitrógeno. Esto puede ser debido al incremento de la pérdida renal. La terapia con fármacos eliminadores de nitrógeno (tales como benzoato sódico o fenilbutirato sódico) pueden llevar a una hipernatremia e hipokaliemia. Como otras alteraciones del ciclo de la urea, esta enfermedad es rara, con una incidencia de aproximadamente 1/70.000. La DASL se transmite por herencia autosómica recesiva y puede manifestarse en dos formas: enfermedad de inicio neonatal o una forma de inicio tardío menos severa.



La medicina evoluciona constantemente y quizá haya nuevos conocimientos no actualizados en este documento.

Las recomendaciones no son reglas estrictas, sino un marco de referencia para guiar la toma de decisiones.

Cada paciente es único y las circunstancias individuales deben guiar el cuidado médico.

El diagnóstico puede ser erróneo; en caso de duda, debe ser confirmado.



Se puede hallar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y organizaciones de pacientes en Orphanet: www.orpha.net

Cirugía habitual

Las cirugías deben hacerse en centros preparados para tratar descompensaciones agudas hiperamoniémicas y no deben realizarse como pacientes ambulatorios.

Procedimientos ORL (tubos de miringotomía bilateral, amigdalectomía y adenoidectomía), que se pueden realizar para disminuir el riesgo de infecciones recurrentes que puedan ocasionar crisis metabólicas.

Son frecuentes procedimientos de cirugía general como gastrostomía para colocación de gastrostomía, procedimientos antireflujo como funduplicatura de Nissen y accesos vasculares.

Procedimientos dentales, que pueden requerir anestesia general debido al retraso en el desarrollo.

Puede requerirse anestesia para procedimientos diagnósticos tales como TC o RM.

Procedimientos de urgencia tales como apendicectomía o cirugía traumatológica.

Algunos niños pueden requerir trasplante de hígado por hiperamoniemia recurrente y/o fallo hepático.

Tipo de anestesia

No hay datos suficientes para apoyar la superioridad de un agente o técnica anestésica en particular.

Inducción:

Sevoflurano, tiopental sódico, isoflurano, propofol y óxido nitroso, han sido seguros para la inducción de la anestesia en otros trastornos del ciclo de la urea.

Mantenimiento:

Sevoflurano, isoflurano, óxido nitroso, se usaron con seguridad para mantenimiento de la anestesia en otros trastornos del ciclo de la urea.

Midazolam, ketamina, fentanilo y morfina combinados con infiltración de la herida quirúrgica con ropivacaína fueron usados con seguridad en otros trastornos del ciclo de la urea.

Pancuronio, atracurio, cisatracurio y vecuronio han sido usados como relajantes musculares sin prolongación del bloqueo neuromuscular en otros trastornos del ciclo de la urea.

Medicamentos que inducen catabolismo tales como dexametasona y otros esteroides deben ser evitados.

Cualquier agente anestésico debe ser usado con precaución y con monitorización en el postoperatorio, ya que incluso el estrés quirúrgico podría desencadenar una crisis metabólica.

En los procedimientos dentales o de ORL con potencial sangrado en el tracto GI se debe usar SNG y/o taponamiento faríngeo para minimizar la cantidad de sangre ingerida, porque esta carga proteica podría representar un estresante metabólico que lleve a la descompensación.

La anestesia general debe usarse con precaución y una apropiada monitorización postoperatoria conjuntamente con un genetista clínico o un médico especialista en metabolismo.

Procedimientos diagnósticos preoperatorios adicionales necesarios (además de los cuidados estándar)

Los siguientes parámetros de laboratorio deben ser evaluados en el preoperatorio:
Glucosa en sangre

Electrolitos séricos: Los pacientes pueden experimentar hipernatremia e hipokalemia. Más común en pacientes que reciben terapia con fenilbutirato sódico o benzoato sódico.

Amoniaco en plasma: Sirve como indicador directo de toxicidad.
Pruebas de función hepática.

Estudio de coagulación: Los pacientes con deficiencia de ASL están predispuestos a la disfunción hepática con la consiguiente alteración de las vías de coagulación.

Debe considerarse gasometría arterial o venosa.

Preparación especial para el tratamiento de la vía aérea

No hay recomendaciones específicas o precauciones relacionadas con la enfermedad relativos al manejo de la vía aérea.

Preparación especial para transfusión o administración de productos hemáticos

No hay recomendaciones específicas para la transfusión de sangre o productos sanguíneos.

Preparación específica para anticoagulación

Los pacientes con deficiencia de argininosuccinatoliasa no precisan anticoagulación rutinaria.

Precauciones para el posicionamiento, transporte o movilización del paciente

No hay recomendaciones específicas o cuidados relacionados con la enfermedad respecto al posicionamiento de estos pacientes.

Interacciones entre la medicación crónica del paciente y fármacos anestésicos

No existen interacciones específicas entre la medicación de mantenimiento y la anestésica rutinaria. Se debe evitar la hipernatremia iatrogénica por el contenido del Na en los fluidos intravenosos y la carga adicional de Na que significa el benzoato sódico y el fenilbutirato sódico. 1g de benzoato sódico contiene 7 mmol de Na y 1 g de fenilbutirato contiene 5,4 mmol de Na.

La medicación a largo plazo debe mantenerse antes y después de la cirugía con la correspondiente conversión a formulación iv si fuera necesario.

Procedimiento anestésico

Debe consultarse a un genetista clínico y un médico especialista en metabolismo en el plan preoperatorio.

Los pacientes de forma rutinaria toman fenilbutirato sódico ó glicerolfenilbutirato y/o benzoato sódico (secuestradores de amoniaco) y arginina (sustrato para el ciclo de la urea salvando la deficiencia enzimática)

Glicerolfenilbutirato es una medicación líquida que puede tomarse inmediatamente antes de la cirugía electiva.

La medicación secuestradora de amoniaco no debe mantenerse antes de la cirugía electiva.

Los pacientes no deben ayunar por períodos muy prolongados.

Estos pacientes deben ser los primeros del parte quirúrgico.

Laboratorio: Glucosa en sangre; electrolitos séricos; amoniaco en plasma (sirve como indicador directo de toxicidad); perfil hepático completo; estudio de coagulación

Los pacientes con DASL están predispuestos a la disfunción hepática con la consiguiente alteración de las vías de coagulación.

Identificar estresantes catabólicos (ej. infección, trauma, etc.) y tratarlos de forma agresiva: evitar hipotermia intraoperatoria, minimizar el consumo de proteínas, optimizar la hidratación
La noche antes de la cirugía, infundir por vía intravenosa una solución de glucosa al 10% con electrolitos para asegurar un metabolismo anabólico.

Esta solución debe continuar infundiéndose hasta que el paciente sepa que puede tolerar nutrición enteral.

Minimizar el metabolismo catabólico: el paciente debe mantenerse preferiblemente en un estado de metabolismo anabólico. Promover la excreción de nitrógeno.

Se ha sugerido evitar la terapia profiláctica antiemética puesto que las náuseas y el vómito son signos tempranos de descompensación metabólica.

Se recomienda la extubación rápida a fin de facilitar la evaluación de la consciencia, náuseas y vómitos como signos de descompensación metabólica.

Monitorización especial o adicional

Preoperatoriamente los electrolitos, niveles de amoniaco y glucosa en sangre deben ser evaluados. Para procedimientos prolongados debe preverse la monitorización intraoperatoria con gasometría arterial o venosa, glucosa y niveles de amoniaco en sangre.

Complicaciones posibles

Los pacientes están predispuestos a una hiperamoniemia que amenaza sus vidas porque pueden progresar al coma, daño cerebral y muerte en horas.

Cuidados postoperatorios

Los pacientes deben ser observados en el postoperatorio buscando signos de hiperamoniemia en coordinación con un genetista clínico o médico especialista en metabolismo.

Evaluar cada 6 h gasometría arterial o venosa, electrolitos y amoniaco en plasma durante las primeras 24 horas.

Estos análisis deben ser también comprobados si el paciente experimenta signos de descompensación metabólica, tales como vómitos, letargia, taquipnea o convulsiones.

Debe continuarse con la fluidoterapia IV con glucosa hasta que el paciente tolere nutrición

enteral.

La alimentación vía oral debe ser retomada lo más pronto posible para asegurar una ingesta calórica óptima y un metabolismo anabólico.

En las primeras 24 horas del postoperatorio, se recomienda seguir el régimen prescrito para situaciones de estrés metabólico (tales como cirugía, infección, vómitos o diarrea).

En los días siguientes, las proteínas pueden ser introducidas progresivamente.

La administración de glucosa IV sólo puede ser detenida cuando el paciente esté bien y metabólicamente estable.

En el caso de que no tolere la alimentación, debe añadirse lípidos a la solución IV.

Problemas agudos relacionados con la enfermedad que pueden confundir durante la anestesia y la recuperación

Los pacientes están predispuestos a una hiperamoniemia que amenaza sus vidas porque pueden progresar al coma, daño cerebral y muerte en horas.

Esto puede ser desencadenado por:

- Ayuno
- Mala alimentación
- Estrés quirúrgico
- Hipotermia
- Infecciones menores
- Deshidratación moderada
- Vómitos/diarrea
- Incumplimiento de la medicación
- Corticosteroides
- Incumplimiento de la dieta
- Ingesta de proteínas: fallo en la toma de la fórmula de la mezcla metabólica o baja ingesta calórica
- Los signos de crisis metabólica incluyen :
 - Anorexia
 - Náuseas/vómitos
 - Letargia
 - Patrón respiratorio anormal
 - Espasticidad
 - Hiperreflexia/clonus

Debe contactarse inmediatamente con un genetista clínico o médico especialista en metabolismo si se presentan signos de crisis metabólica.

Se recomienda: evaluar y tratar cualquier desencadenante; evaluar niveles de amoniaco; analítica completa

Tratamiento de emergencia:

Cese total de ingesta de proteínas, mantener al paciente en ayunas.

Hidratación IV generosa para corregir la deshidratación, bolos IV de suero fisiológico normal, evitar Ringer Lactato, mantener la terapia IV con fluidos que contengan glucosa al 10% (o más) a 1,5L de mantenimiento.

Empezar terapia con intralipid IV.

Terapia IV con secuestradores de amoniaco (Ammonul) y arginina IV.

La acidosis debe ser corregida lentamente con bicarbonato de sodio

Los niveles críticos altos de amoniaco (>400 mmol/L en niños y >200 µmol/L en adultos) pueden requerir diálisis emergente.

Anestesia ambulatoria

No se debe realizar cirugía ambulatoria en pacientes con DASL debido a la posibilidad de desencadenar con el estrés quirúrgico una crisis metabólica que podría no presentarse hasta el período postoperatorio.

Anestesia obstétrica

Se han descrito embarazos finalizados con éxito en pacientes que sufren de DASL. No hay evidencia para apoyar la superioridad de la anestesia regional en estas pacientes. La elección de la técnica anestésica debe tomarse de acuerdo a la situación clínica. Un genetista clínico o médico especialista en metabolismo debe ser involucrado prontamente en el cuidado prenatal de estas pacientes. Las pacientes deben ser monitorizadas para detectar signos de crisis metabólica durante los períodos de trabajo de parto, parto y post-parto.

La involución del útero en el post-parto puede desencadenar catabolismo proteínico y descompensación metabólica. Se debe asegurar un metabolismo anabólico durante los períodos del parto y post-parto. La infusión IV de fluidos con glucosa se debe mantener hasta que se asegure la tolerancia oral a la alimentación.

Referencias bibliográficas y enlaces de internet:

1. Baruteau J, Waddington SN, Alexander IE, Gissen P. Gene therapy for monogenic liver diseases: clinical successes, current challenges and future prospects. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2017;40(4),497-517. doi:10.1007/s10545-017-0053-3
2. Baruteau J, Waddington SN, Alexander IE, Gissen P. Gene therapy for monogenic liver diseases: clinical successes, current challenges and future prospects. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2017;40(4),497-517. doi:10.1007/s10545-017-0053-3
3. Brusilow SW, Horwich AL. *Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* 2009
4. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, Kerr DS, DiazGA, Seashore MR, Lee HS, McCarter RJ, Krischer JP, Batshaw ML. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;94(4):397-402
5. Fichtel JC, Richards JA, Davis LS. Trichorrhexis nodosa secondary to argininosuccinicaciduria. *Pediatric Dermatology* 2007;24:25-27
6. Erez A, Nagamani S, Shchelochkov O, Premkumar M, Campeau P, Chen Y, Garg H, Li L, Mian A, Bertin T, Black J, Zeng H, Tang Y, Reddy A, Summar M, O'Brien, W, Harrison D, Mitch W, Marini J, Aschner, J., Bryan, N. and Lee, B. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nature Medicine* 2011;17(12),pp.1619-1626
7. Mori T, Nagai K, Mori M, Nagao M, Imamura M, Iijima M, Kobayashi K. Progressive liver fibrosis in late-onset argininosuccinate lyase deficiency. *Pediatric and Developmental Pathology* 2002;5:597-601
8. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *European Journal of Pediatrics* 2003;162:410-416
9. Dudoit, et al. Anesthetic implications of ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatric Anesthesia* 2010;20:666-673
10. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested Guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7(32).doi:10.1186/1750-1172-7-32
11. Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatric Anesthesia* 2006;16 (3), 333-337. doi:10.1111/j.1460-9592.2005.01695.x
12. Madarch MR, Roe K, Cederbaum SD. Successful pregnancy outcome in a woman with argininosuccinate lyase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1999;(22),102-106. Retrieved October 3, 2017, from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FA%3A1005481431955.pdf>.
13. Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism* 2009;98:273-7.
14. Naganami, et al. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genetics in Medicine. GeneReviews*. 2012;14(5):501-7.

Resumen de la enfermedad

Fisiopatología:

El ciclo de la urea convierte el exceso de nitrógeno en urea por vía hepática. La urea es excretada entonces por vía renal. A medida que la descomposición de las proteínas da como resultado una carga de nitrógeno, el metabolismo en el ciclo de la urea aumenta durante los procesos fisiológicos predominando el catabolismo. Las situaciones estresantes tales como sepsis, cirugía, ayuno, consumo de comida de alto contenido proteico y ejercicio intenso pueden inducir metabolismo catabólico.

Si el ciclo de la urea está afectado, el nitrógeno se acumula en forma de amoniaco. La hiperamoniemia puede dañar los sistemas de múltiples órganos. Esto puede ser particularmente dañino para el sistema neurocognitivo. Una hiperamoniemia significativa puede conducir a encefalopatía asociada a vómitos, letargia, convulsiones, depresión respiratoria de origen central y muerte.

Aparte de la hiperamoniemia que resulta de la génesis inadecuada de urea, los pacientes con DASL, experimentan síntomas relacionados con la disminución endógena de arginina y aumento de ácido argininosuccínico. En el cabello humano la arginina supone más del 10% de su peso. Sin aportación de suplementos, los pacientes muestran un pelo débil y quebradizo, a menudo rodeado por áreas de cierto grado de alopecia. La deficiencia de arginina también puede causar hipertensión sistémica debido a la reducción secundaria de óxido nítrico. A la inversa, el exceso de ácido argininosuccínico puede ser el responsable de la enfermedad hepática observada en algunos pacientes con deficiencia ASL. Además, se asocian a esta enfermedad déficits neurocognitivos específicos (incluyendo incidencia aumentada de ADHD y actividad convulsiva), cuya fisiopatología no está clara hasta ahora.

Presentación:

La enfermedad de comienzo neonatal clínicamente es más grave y presenta algunas similitudes con otros trastornos del ciclo de la urea que presentan hiperamoniemia aguda. Los neonatos frecuentemente están asintomáticos en las primeras 24-48 h, antes de mostrar letargia, vómitos y dificultades en la alimentación. Los neonatos inicialmente presentan taquicardia y taquipnea, progresando hacia depresión respiratoria, convulsiones y muerte a medida que el amoniaco se acumula. En los primeros estadios de la enfermedad, la DASL, puede ser difícil de distinguir de otras presentaciones habituales de alteraciones del ciclo de la urea. Sin embargo, específicos de la DASL, los casos de presentación neonatal muestran las manifestaciones características como enfermedad hepática o tricorrexia nodosa. Por otro lado, la presentación tardía de la enfermedad se caracteriza por hiperamoniemia transitoria. Los desencadenantes pueden incluir estrés, infección, cambios en la dieta o cualquier otro evento que produzca un estado predominantemente catabólico.

Manejo:

El manejo a largo plazo se centra en la prevención de las crisis metabólicas modificando significativamente el estilo de vida, mientras se aportan suplementos de arginina exógena. Estas modificaciones del estilo de vida incluyen una adhesión estricta a una dieta uniforme que restrinja las proteínas y evite el ayuno en un intento por mantener el anabolismo. Las descompensaciones metabólicas que producen hiperamoniemia requieren atención médica inmediata. Si los niveles de amoniaco no se normalizan con tratamiento médico, se requiere hemodiálisis. Se debe considerar trasplante ortotópico de hígado en pacientes con descompensaciones recurrentes resistentes a terapia médica.

Pronóstico:

Debido a la rareza de la enfermedad y la presentación variable es difícil de evaluar. En general, la expectativa de vida está disminuida en un 65% a largo plazo. El 80% de los

pacientes fallecen antes de los 20 años independientemente de la edad de presentación de la enfermedad.

La implementación de nuevas estrategias de tratamiento han resultado en una mayor supervivencia de los niños con enfermedad neonatal. Sin embargo, este aumento de la supervivencia está acompañado de un aumento significativo de discapacidad intelectual.

Fecha de última modificación : Diciembre 2017

Esta guía fue preparada por

Autores

Joseph M. Sisk, Assistant Professor of Pediatric Anesthesiology, Assistant Program Director, Pediatric Anesthesiology Fellowship, The Children's Hospital at OU Medical Center
Joseph-Sisk@ouhsc.edu

Laci Scales, Medical Student, University of Oklahoma College of Medicine
Laci-Scales@ouhsc.edu

Michelle B. Polan, Clinical and Medical Biochemical Geneticist, University of Oklahoma Health Science Center
Michelle-Polan@ouhsc.edu

Esta guía fue revisada por :

Revisor 1

Cristina Del Rio Peña, Departamento de Anestesia Pediátrica, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain
crisdrp@yahoo.es

Revisor 2

Elena Martín-Hernández, Centro de Referencia Nacional para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (C.S.U.R), Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. E. Mitocondriales-E. Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. Edificio Materno Infantil, Madrid, Spain
emartinhernandez@salud.madrid.org

Julien Baruteau, Genetics and Genomic Medicine Programme, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom
j.baruteau@ucl.ac.uk

Esta recomendación fue traducida al español por:

Traductores

Dr. Margarita Bilbao Liseca, Anestesióloga. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain.
bilbaomargarita@gmail.com

Carlos L. Errando. Dirección Médica de Servicios Quirúrgicos y Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain.
errando013@gmail.com
