



Es la sal sódica del ácido benzoico. Conocido comúnmente como conservador de alimentos, se emplea en el tratamiento de algunas enfermedades metabólicas. El grupo de enfermedades incluye los defectos del ciclo de la urea, que cursan con hiperamonemia y la hiperglicinemia no cetósica.

## **USO CLÍNICO**

- Trastornos del ciclo de la urea. Un mol de ácido hipúrico contiene un mol de nitrógeno. El ácido hipúrico reduce los niveles de nitrógeno en pacientes con deficiencias de enzimas del ciclo de la urea. Disponible como materia prima medicamentosa, con posible elaboración de fórmulas magistrales, tanto en su forma oral como en su forma parenteral, como medicamento no comercializado en nuestro país (**E:** extranjero).
- Hiperglicinemia no cetósica. El benzoato se conjuga con glicina para formar ácido hipúrico, el cual es excretado por el riñón. Puede reducir la concentración plasmática de glicina a un rango normal (120-300 mmol/l), pero no normaliza la concentración de glicina en el líquido cefalorraquídeo. Con este tratamiento, los síntomas severos, como crisis o letargia, pueden ser aliviados (**E:** extranjero *off-label*).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Hiperglicinemia no cetósica.

### **Vía oral:**

La dosis de benzoato en la hiperglicinemia no cetósica debe ser monitorizada. Se aumenta gradualmente, alrededor de 50 mg/kg/día) hasta que la concentración de glicina esté en el rango de tratamiento (120-300  $\mu$ mol/l).

- Pacientes con una forma leve de enfermedad requieren una dosis menor: 200-400 mg/kg/día.
- Pacientes con una forma severa de la enfermedad requieren dosis más altas: 550-750 mg/kg/día. La hipocalcemia y la concentración baja de glicina en plasma (<150  $\mu$ mol/l) son signos frecuentes de sobredosis de benzoato.

### **Trastornos del ciclo de la urea:**

- Vía oral: en neonatos, 50-150 mg/kg, 3-4 veces al día y ajustando según su respuesta. Se puede llegar hasta 250 mg/kg/dosis cada 6-8 h.
- Vía intravenosa (i.v.): la dosis de carga es de 250 mg/kg i.v. a pasar en 90 min, seguida de una perfusión de 250-500 mg/kg/día (20 mg/kg/h). En niños mayores, dar dosis de 5,5 g/m<sup>2</sup>.

### **Preparación para la administración:**

Para su administración i.v., debe prepararse una solución para infusión en suero glucosado al 10 o el

5% (concentración máxima: 25 mg/ml) en un frasco de vidrio protegido de la luz.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al benzoato sódico o alguno de sus componentes.
- No suministrar si se sospecha de un trastorno de la oxidación de ácidos grasos.

### **PRECAUCIONES**

- Existe un mayor riesgo de kernícterus, acidosis metabólica y efectos secundarios (debido a la conjugación incompleta) en los recién nacidos.
- Se deben realizar controles gasométricos, ya que puede producir efectos típicamente asociados a la sobredosis de salicilatos, como hiperventilación y acidosis metabólica.
- Usar con precaución en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia.
- La inyección de benzoato sódico de 2 g/10 ml contiene 1,4 mmol/ml de sodio, y 500 mg de benzoato sódico contienen 3,5 mmol (81 mg) de iones, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con:
  - a. Hipertensión grave.
  - b. Insuficiencia renal.
  - c. Insuficiencia cardíaca congestiva.
  - d. Retención de sodio con edema.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Vómitos, anorexia, irritabilidad y letargia, que se pueden mitigar disminuyendo las dosis y aumentando su frecuencia de administración. Puede ser hepatotóxico.

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Los corticoides, al producir catabolismo proteico, aumentan los niveles de amonio, por lo que se deben monitorizar con más frecuencia.
- El probenecid inhibe el transporte renal del ácido aminohipúrico y puede afectar a la excreción renal del hipurato.
- El ácido valproico puede inducir hiperamoniemia y antagonizar la acción del fármaco.
- Los antibióticos, como la penicilina, pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco al competir con la secreción tubular renal del hipurato.

### **DATOS FARMACÉUTICOS**

Las ampollas contienen edetato de sodio. La ampolla de 2 g y 10 ml contiene 1,4 mmol/ml de sodio.

El contenido de la ampolla debe diluirse con suero glucosado al 10 o el 5% hasta una concentración máxima de 50 mg/ml. Si la concentración es superior a 25 mg/ml, debería diluirse de nuevo antes de ser administrado o suministrarse en Y con arginina, carnitina y fenilbutirato de sodio, de forma que la concentración de la solución para su infusión i.v. debe ser inferior a 25 mg/ml.

**Presentaciones comerciales:** medicamento extranjero. No comercializado en España.

## Presentación oral:

- Benzoato sódico: presentaciones en polvo de 100 g, 250 g, 1 kg y 5 kg. Se pueden elaborar fórmulas magistrales a partir de esta materia prima.
- Como medicamento extranjero, distribuido por Pharma Internacional: *sodium benzoate* 500 mg 100. Comprimido.
- *Sodium benzoate* 100 mg/ml 100. Solución oral.

## Presentación i.v.:

*Sodium benzoate* (Amzoate®) 2 g/10 ml, solución para inyección en 10 ampollas. Pharma Internacional, distribuidora española. Solicitarlo como medicamento extranjero.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Das AM, Illsinger S, Hartmann H, *et al.* Prenatal benzoate treatment in urea cycle defects. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(3):F216-7.
- Fernandez-Llamazares CM., Serrano ML, Manrique S, *et al.* Setting up an emergency stock for metabolic diseases. Clin Ter. 2010;161(6) 523-8.
- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 03/12/2020]. Disponible en: <https://mse-piloto-info.aemps.es/mse/welcome>.
- Fórmulas magistrales pediátricas. Protocolo de cápsulas de benzoato sódico 250 mg. En: Servicio de Farmacia del Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, *et al.* Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. Eur J Pediatr. 2010;69(2):197-9.
- Grupo de Consenso reunido en Lisboa 2006 y en Madrid 2007. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida [en línea] [consultado el 28/05/2013]. Disponible en: [www.ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf](http://www.ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf).
- Hamosh A, Maher JF, Bellus GA, *et al.* Long-term use of high-dose benzoate and dextromethorphan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. J Pediatr. 1998;132(4):709-13.
- Hamosh A, Scharer, Van Hove J. Glycine encephalopathy. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, *et al* (eds.). GeneReviews [en línea]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2002 [actualizado el 14/11/2009]. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/)
- Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove J, *et al.* Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. Neurology. 2004;63(10):1847-53.
- Pediatric drug information. Sodium benzoate. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2020 [en línea] [consultado el 04/12/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Sanjurjo Crespo P. Necesidad de un stock de fármacos especiales en los hospitales terciarios. En: Urgencias metabólicas en el periodo neonatal y del lactante. Madrid: Ergon; 2004.
- Sodium benzoate. Pediatric Formulary Committee & Dental Advisory Group. En: BNF for Children 2009-2010. London: BMJ Group; 2010.

- 
- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, *et al.* Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(10):1420-5.
  - Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*. 18.<sup>a</sup> ed. American Pharmacists Association (ed.). Hudson: Lexi Comp; 2010.
  - Villa LF (ed.). *Medimecum, guía de terapia farmacológica*. 18.<sup>a</sup> ed. España: Adis; 2013.

**Fecha de actualización:** diciembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**