

Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría

Lic. Nutr. Karin Arnold-Almaraz,* M en C Zazil Olivares-Sandoval,* Dra. Nuria Francisco Revilla-Estivill,** QFB Isabel Ibarra-González,* Dra. Leticia Belmont-Martínez,* Dra. Marcela Vela-Amieva*

RESUMEN

La hiperamonemia es el aumento agudo o crónico del amonio sanguíneo y tiene elevada morbimortalidad. Es un problema bioquímico frecuente en pacientes con errores innatos del metabolismo (EIM), principalmente en aquellos con defectos en el ciclo de la urea, acidemia propiónica, metilmalónica y alteraciones en el catabolismo de leucina (acidemia isovalérica); también puede ocurrir por causas no congénitas. La hiperamonemia debe tratarse de forma inmediata y adecuada, pues de lo contrario produce secuelas neurológicas graves e irreversibles, que pueden conducir a discapacidad intelectual y motora. El tratamiento consiste en una combinación de medicamentos y medidas dietéticas, para normalizar las concentraciones de amonio lo más rápidamente posible. Se divide en dos fases: tratamiento agudo y crónico. Este último suele ser a largo plazo, en muchas ocasiones de por vida, y se basa fundamentalmente en recomendaciones nutricionales. El objetivo de esta revisión, es ofrecer al pediatra una guía rápida y actual para el tratamiento de pacientes con hiperamonemia de origen congénito.

Palabras clave: Amonio, hiperamonemia, errores innatos del metabolismo, medidas antiamonio, discapacidad intelectual, discapacidad motora.

ABSTRACT

Hyperammonemia is the chronic or acute increase of serum ammonium. It is associated with a high morbi-mortality. Hyperammonemia is a very frequent biochemical problem in patients with inborn metabolic diseases, especially in those with urea cycle disorders, disorders of leucine catabolism, and propionic or methylmalonic acidemia. It can also be present in several non congenital dysfunctions. It should be treated and corrected immediately, lest it causes severe and irreversible neurological damage leading to intellectual and motor disability. The management of these patients requires a combination of medical and dietetic treatment. The priority is to normalize the ammonium concentrations as quickly as possible. The treatment has two phases: acute and chronic. The chronic treatment is usually long term and in many occasions, for life. Basically it requires on nutritional recommendations. The objective of this review is to offer the pediatrician a current guide for the treatment of patients with congenital hyperammonemia.

Key words: Ammonium, hyperammonemia, inborn errors of metabolism, anti-ammonium treatment, intellectual invalidity, motor invalidity.

La hiperamonemia (HA) es la acumulación de amonio (NH_4) en la sangre, debido a desequilibrio entre su producción y su eliminación. El NH_4 se produce en diversos tejidos del cuerpo, como el músculo estriado, los riñones y el cerebro; sin embargo, la mayor parte proviene de la degradación de los

aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo.^{1,2} Cuando los aminoácidos se metabolizan, el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) se separan y este último se oxida para obtener CO_2 y H_2O . El grupo NH_2 da lugar al NH_4 , que se transforma en urea en el hígado. Esto ocurre normalmente después de la ingestión de proteínas de la dieta (proteína exógena) o durante el catabolismo exacerbado (fiebre, ayuno, desnutrición, infecciones, estrés) de las proteínas endógenas.^{3,4} El ciclo de la urea es el principal mecanismo de detoxificación del NH_4 ; se lleva a cabo en el hígado y da lugar a la formación de urea, compuesto neutro que se transporta desde la sangre hacia los riñones para su excreción en la orina.^{5,6} (Figura 1)⁶

La concentración sanguínea normal de NH_4 oscila entre 50 y 80 mol/L. Hay HA cuando el NH_4 venoso está por arriba de 100 mol/L. Con cifras cercanas a 200

* Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría-Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

** Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Lic. Nutr. Karin Arnold Almaraz, Unidad de Genética de la Nutrición, Av. De la Imán No. 1, 4º piso, Col. Insurgentes-Cuicuilco, CP 04530, México, D.F. 56-06-32-31 arnold14@prodigy.net.mx
Recibido: junio, 2005. Aceptado: agosto, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

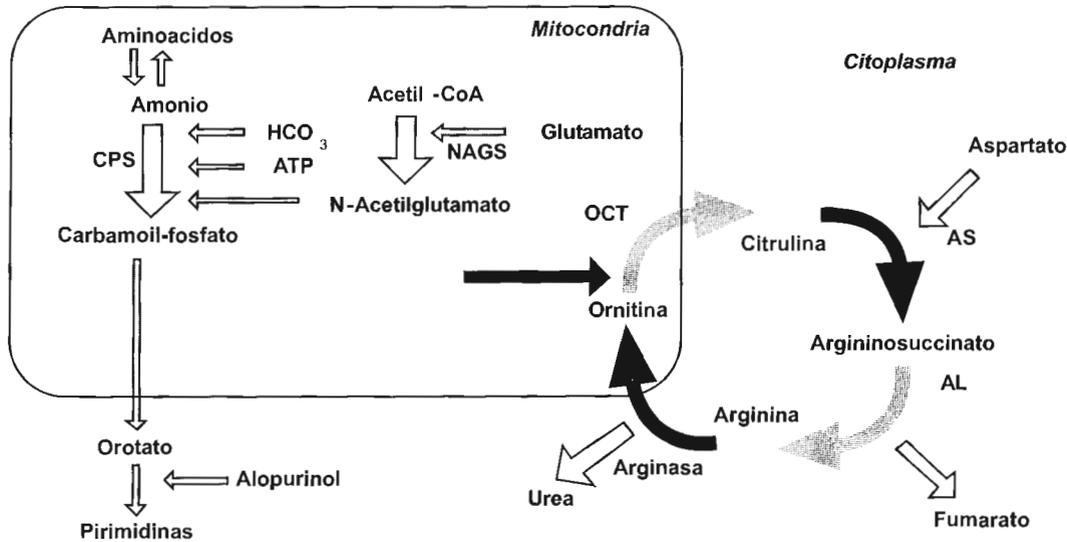


Figura 1. Ruta metabólica del ciclo de la urea.

NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; CPS: carbamilfosfato sintetasa; OCT: ornitina transcarbamilasa; AS: argininosuccinato sintetasa; AL: argininosuccinato liasa arginasa. Modificado de Pintos y cols.1997.⁶

mol/L ya aparecen alteraciones neurológicas, y con cifras de más de 500 mol/L puede sobrevenir coma y terminar en muerte cerebral.⁶ Normalmente los neonatos tienen concentraciones de amonio mayores que las de los adultos, pero se reducen a los cinco días de vida extrauterina.⁷

No se conoce bien el mecanismo de daño por amonio. Su toxicidad se limita casi exclusivamente al sistema nervioso central. El exceso de NH_4 causa trastornos importantes en el cerebro, entre los que destacan el daño en la barrera hematoencefálica, el incremento del transporte de cuerpos cetónicos, el aumento de aminoácidos aromáticos neutros (falsos neurotransmisores), la disminución del consumo de glucosa cerebral, el flujo elevado de serotonina, la alteración de la función lisosomal, el daño oxidativo y el edema cerebral. Debido a esto, la elevación aguda de amonio constituye una grave urgencia pediátrica que si no se trata apropiadamente, causa alta mortalidad. Por otro lado, la elevación crónica de amonio conduce a daño cerebral irreversible.

En la práctica pediátrica la HA ocurre en pacientes con errores innatos del metabolismo (EIM), especialmente en los defectos del ciclo de la urea (DCU); también

puede deberse a situaciones adquiridas como la insuficiencia hepática grave o durante el tratamiento con algunos agentes antineoplásicos (Cuadro 1)⁶. No se sabe con certeza la frecuencia con la que ocurre este fenómeno bioquímico en pediatría; sin embargo, todos los centros hospitalarios que atienden urgencias pediátricas, deberían contar con las facilidades para determinar NH_4 y los médicos deben estar capacitados para su diagnóstico diferencial y manejo apropiado.

La determinación bioquímica de NH_4 es un procedimiento delicado; si no se realiza correctamente puede dar resultados falsos. Se recomienda que las muestras de sangre para su cuantificación se obtengan con el paciente lo más relajado posible, ya que la tensión muscular y el uso de torniquetes pueden elevar su valor hasta en 10 a 15%, debido a la liberación de amonio de los eritrocitos y a la desaminación de aminoácidos, particularmente de glutamina. La muestra de sangre debe colocarse en un tubo frío, con el tapón siempre bien ajustado y anticoagulante específico (heparina libre de amonio); debe llenarse completamente, mezclarse suavemente por inversión; se le coloca en hielo y se centrifuga de inmediato.⁸⁻¹⁰

Cuadro 1. Causas de hiperamonemia en pediatría

1. Hiperamonemia genética primaria: ^{1,11}
 - a) Defectos en enzimas del ciclo de la urea:
 - Deficiencia de carbamilfosfato sintetasa (CPS)
 - Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)
 - Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)
 - Deficiencia de argininosuccinato sintetasa (AS) (Citrulinemia)
 - Deficiencia de arginosuccinasa (AL) (aciduria arginosuccínica)
 - Deficiencia de arginasa (argininemia)
 - b) Defectos de transporte de intermediarios del ciclo de la urea:
 - Intolerancia a la proteína lisinúrica (IPL)
 - Síndrome de hiperomitinemia-homocitrulinuria-hiperamonemia (HHH)
 2. Hiperamonemia genética secundaria: ^{1,11}

Acidemias orgánicas:

 - Acidemia isovalérica
 - 3-metilcrotonilglicinuria
 - Aciduria 3-metilglutacónica
 - Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
 - Aciduria 2-metil acetocética
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (incluidos defectos del metabolismo de la cobalamina)
 - Aciduria piroglutámica
 - Aciduria glutárica tipo II
 - Deficiencia sistémica de carnitina
 - Defecto múltiple de acil-CoA deshidrogenasa
 - Deficiencia de piruvato carboxilasa
 - Deficiencia múltiple de carboxilasas:
 - Defectos de biotinidasa
 - Defectos de holocarboxilasa sintetasa
 3. Hiperamonemia adquirida: ^{1,11}
 - a) Por medicamentos (ácido valpróico, haloperidol, corticosteroides, agentes antineoplásicos)
 - b) Insuficiencia hepática (malformaciones, cirrosis)
 - c) Aporte insuficiente de arginina (desnutrición)
 4. Hiperamonemia de origen no determinado: ^{1,11}
 - a) Hiperamonemia transitoria del prematuro o recién nacido
 - b) Síndrome de Reye
- Modificado de Pintos y cols. 1997.⁶

Los valores de referencia de NH_4 y las unidades en las que se expresa su concentración, varían según la metodología para su cuantificación. En la mayoría de los textos se mide el NH_4 en $\mu\text{mol/L}$. El cuadro 2 muestra los factores de conversión de las diferentes unidades para cuantificar dicha sustancia.

Cuadro 2. Factores de conversión de unidades de cuantificación de amonio, según el Sistema Internacional de Unidades de Medición

| Para convertir de: | Multiplicar por el factor de conversión: |
|--------------------------------------|--|
| mg → $\mu\text{mol/L}$ | 0.05872 |
| $\mu\text{g/dl}$ → $\mu\text{mol/L}$ | 0.5872 |

El objetivo de este escrito es brindar al médico una guía rápida para el tratamiento de este problema pediátrico, tanto en su fase aguda como crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HA

El cuadro 3 muestra los signos y síntomas clínicos de la HA. Estas manifestaciones clínicas se deben a la toxicidad del NH_4 en el cerebro. En el caso de los EIM, la edad de aparición y la severidad de la HA dependen del defecto enzimático subyacente. En general, los casos más graves y de inicio más temprano se relacionan con actividades enzimáticas muy bajas o prácticamente nulas. Los EIM causantes de HA presentan una gran heterogeneidad clínica; los DCU suelen causar las HA más graves. Cuando la HA se debe a un defecto enzimático del ciclo de la urea, el balance de nitrógeno ureico (BUN) suele estar bajo y los pacientes desarrollan alcalosis respiratoria. Si la HA se debe a acidemias orgánicas o a trastornos mitocondriales o de la oxidación de ácidos grasos, se produce acidosis metabólica con cetonas elevadas. El algoritmo diagnóstico de la HA se presenta en la figura 2.¹⁰

En el cuadro 4 se señalan los estudios metabólicos que se deben solicitar en todo paciente que tenga HA de causa desconocida.

MEDICAMENTOS ÚTILES EN LA HA (MEDIDAS ANTIAMONIO)**Benzoato de sodio¹¹⁻¹³**

Mecanismo de acción: Provee una vía alterna de excreción renal de NH_4 . El benzoato de sodio es una sal que se conjuga con la glicina y forma hipurato que se excreta por la orina, capturando un mol de nitrógeno por cada mol de benzoato administrado (Figura 3).⁶

Administración: La dosis habitual es de 250 a 300 mg/kg/día; en situaciones agudas puede darse hasta 500 o 700 mg/kg/día (5.5 g/m² superficie corporal (SC)/día, por vía oral o intravenosa). Se dosifica de preferencia cada seis horas, incluso hasta cada cuatro horas, en pacientes graves, o bien puede administrarse en infusión continua. Se recomienda darlo junto con los alimentos si la dosis es por VO. En México sólo existe este medicamento como polvo: la presentación en jarabe (Colufase®, Laboratorios Columbia), se ha descontinuado. El benzoato de sodio es altamente

Cuadro 3. Signos y síntomas de la hiperamonemia

| <i>Hiperamonemia leve</i> 100 – 200 µmol/L | <i>Hiperamonemia moderada</i> 200-400µmol/L | <i>Hiperamonemia severa</i> > 400 µmol/L |
|---|--|---|
| ➤ Rechazo al alimento | ➤ Rechazo al alimento | ➤ Rechazo al alimento |
| ➤ Vómito | ➤ Vómito | ➤ Vómito |
| ➤ Somnolencia | ➤ Somnolencia | ➤ Somnolencia |
| ➤ Obnubilación | ➤ Obnubilación | ➤ Obnubilación |
| ➤ Mareo | ➤ Mareo | ➤ Mareo |
| ➤ Irritabilidad | ➤ Irritabilidad | ➤ Irritabilidad |
| ➤ Reacción lenta al estímulo (verbal) | ➤ Confusión mental | ➤ Convulsiones |
| | ➤ Reacción al estímulo físico | ➤ Letargia |
| | | ➤ Apnea |
| | | ➤ Reacción sólo al dolor |
| | | ➤ Coma |

osmolar, por lo que debe diluirse para infusión IV en 25 a 35 mL/kg de solución glucosada al 10% e infundir lentamente en un tiempo mínimo de 90 minutos. Para la VO hay que administrarlo en una dilución 1:10 (1 gramo de polvo en 10 mililitros de agua). Por su alto contenido de sodio (160 mg en 10 g de polvo de benzoato), el paciente debe recibir un aporte abundante de líquidos, y de ser necesario, se debe monitorizar el sodio sérico.

Contraindicaciones: Hipertensión arterial grave o no controlada, estados hiperosmolares, falla cardíaca o renal.

Efectos adversos: Vómito, hipernatremia y acidosis metabólica entre otras. La excreción de hipurato aumenta la pérdida urinaria de potasio, lo que puede causar hipokalemia. Se debe usar con precaución en neonatos ya que desplaza la bilirrubina de la albúmina y en pacientes con síndrome de Reye, acidemia propiónica y acidemia metilmalónica. La administración crónica puede producir gastritis. Los niveles tóxicos son >2 mmol/L.

Interacciones: El haloperidol, el ácido valproico y los corticoesteroides pueden incrementar el amonio sérico y disminuyen la eficacia del benzoato. El probenecid disminuye su excreción renal. Se precipita al mezclarse con soluciones ácidas.

Fenilbutirato de sodio¹¹⁻¹⁴ (FBS)

Mecanismo de acción: El fenilbutirato es una prodroga que se convierte en fenilacetato de sodio; este se combina con la glutamina y forma fenilacetilglutamina, lo que causa la eliminación urinaria de 2 moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato (Figura 3) ⁶.

Administración: 250-600 mg/kg/día o 10-13 g/m²SC/día, dividido en 4 a 6 tomas. Dosis máxima 20 g/día.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, sospecha de aciduria orgánica, hipertensión arterial acentuada o no controlada, falla cardíaca o renal.

Efectos adversos: Concentraciones tóxicas, >4 mmol/L. Cada gramo de fenilbutirato contiene 125 mg de sodio, por lo que puede producir hipernatremia. La excreción de fenilacetilglutamina, al igual que la de hipurato, aumenta la pérdida urinaria de potasio, lo que puede causar hipokalemia y alcalosis metabólica; por lo tanto hay que vigilar periódicamente sus niveles. El FBS ocasionalmente produce acidosis, hipercloremia, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, alteración de enzimas hepáticas, arritmias, edema, síncope, cefalea, acidosis tubular renal, eritema cutáneo, anorexia, dolor abdominal, gastritis, pancreatitis y depresión de médula ósea.

Interacciones: Las mismas que el benzoato de sodio.

Lactulosa¹⁵⁻¹⁸

Mecanismo de acción: La lactulosa por VO o en forma de enemas, es desdoblada por las bacterias de la flora colónica y se acidifica el contenido del colon, lo que aumenta la osmolaridad y retención de agua en la luz del intestino grueso; se rehidratan y reblandecen las heces y aumenta el peristaltismo intestinal. La acidificación del contenido del colon, ocasiona un gradiente entre el pH del líquido extracelular y el del lumen intestinal, lo que inhibe la absorción de amonio intestinal al torrente sanguíneo, que se excreta en las heces.

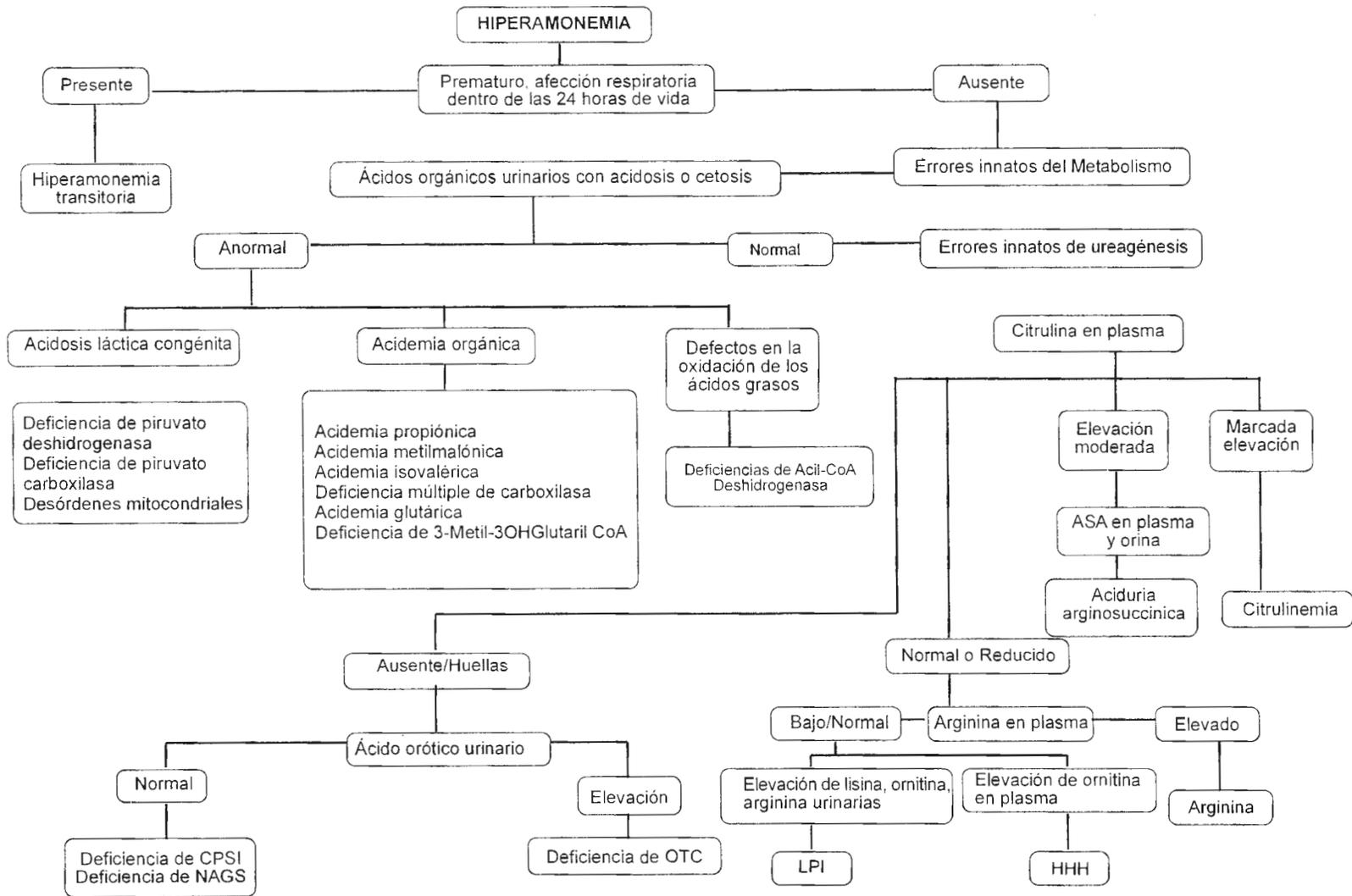


Figura 2. Diagnóstico diferencial de hiperamonemia.

AS: arginosuccinato sintetasa; CPS: carbamilfosfato sintetasa; NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; OTC: ornitina transcarbamilasa; LPI:intolerancia a la proteína lisinúrica; HHH: síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperammonemia.

Tomado de Summer M, Tuchman M. 2001¹⁰

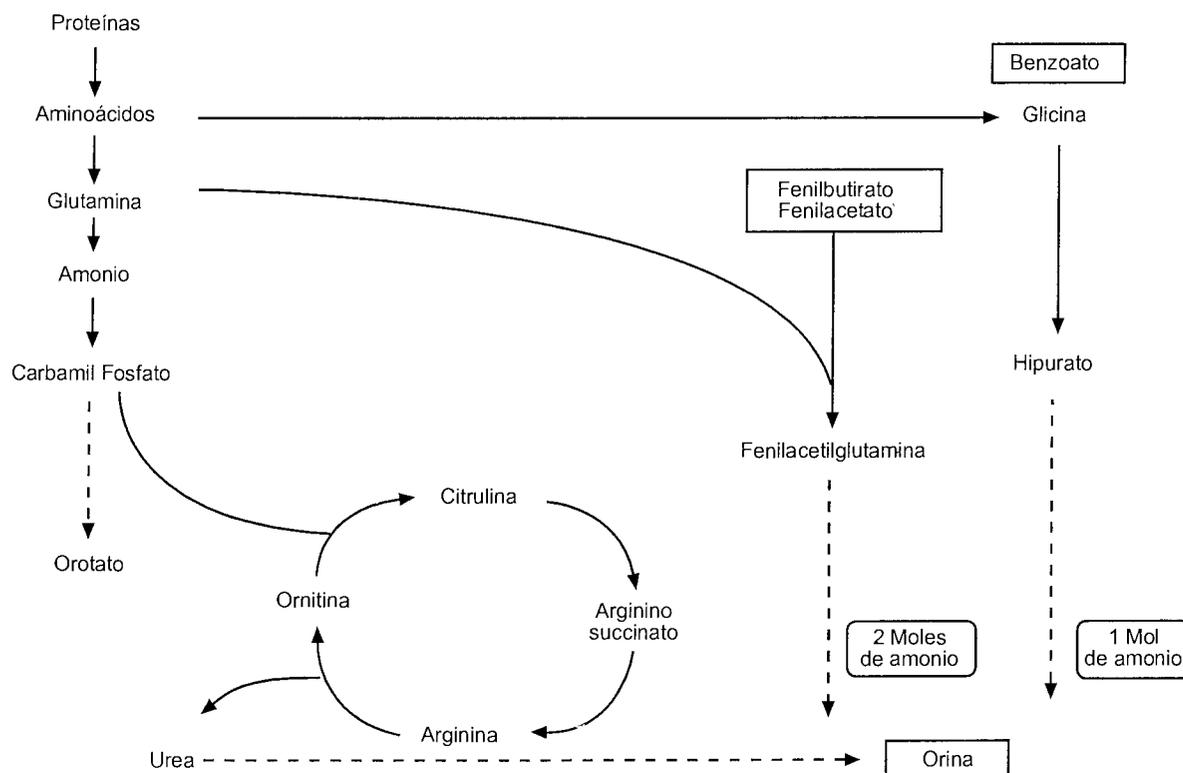


Figura 3. Ciclo de la urea y productos que ofrecen una vía alterna para la eliminación de nitrógeno. Modificado de Pintos y cols.1997.6

Cuadro 4. Pruebas metabólicas que hay que solicitar en los pacientes con hiperamonemia

- Estudios metabólicos que hay que realizar en casos de HA
- Gasometría
 - Cetonas urinarias, sanguíneas o ambas
 - Cuantificación de nitrógeno ureico (BUN)
 - Cuantificación de aminoácidos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)
 - Determinación de ácidos orgánicos urinarios mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM)
 - Perfil de acilcarnitinas (espectrometría de masas en tandem)

Administración: VO: 1 mL/kg/dosis o 20 g cada 6 a 8 horas. Dosis habitual inicial 2.5-10 mL/día en lactantes; 40 a 90 mL/día en niños, divididas en 3 a 4 tomas. Dosis máxima en niños, 45 mL/dosis.

Otras Indicaciones: También se utiliza como laxante.

Contraindicaciones: Galactosemia, obstrucción intestinal. Se deben evitar procedimientos con electrocauterio, ya que produce acúmulo de gas hidrógeno en el intestino.

Efectos adversos: Diarrea, dolor abdominal; deshidratación e hipokalemia secundaria al incremento del gasto fecal. Hay que tener precaución para emplearlo en pacientes con diabetes mellitus.

Interacciones: Los antiácidos no absorbibles y los antibióticos tópicos gastrointestinales interfieren con la acción de la lactulosa.

Neomicina^{17,18}

Mecanismo de acción: Es un antibiótico prácticamente inabsorbible; por VO únicamente se absorbe 3 a 5% de la dosis, lo que interfiere con la producción de NH₄ bacteriano. El objetivo de su uso en la HA es esterilizar el colon, pues al disminuir el número de las bacterias intestinales, principalmente anaerobias, se reduce la producción de NH₄ y de sustancias nitrogenadas.

Administración: 50 a 100 mg/kg/día o 2.5-7 g/m²SC/día dividido en 3 a 6 tomas VO. Dosis máxima, 12 g/día. La duración de la terapia no debe sobrepasar tres días. En pacientes con insuficiencia renal se requiere ajustar la dosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, obstrucción intestinal.

Efectos adversos: Náusea, vómito, diarrea, malabsorción, eritema cutáneo, urticaria, oto y nefrotoxicidad. Se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones neuromusculares, daño renal o auditivo. Favorece la presencia de candidiasis.

Interacciones: Potencia el efecto de anticoagulantes orales, disminuye la absorción de digoxina y metotrexate. Tiene efecto sinérgico con penicilinas. Incrementa los efectos adversos de otros medicamentos nefro, oto o neurotóxicos.

*Arginina*¹⁹

Mecanismo de acción: La arginina se convierte en un aminoácido indispensable en pacientes con DCU, por deficiencias de argininosuccinato sintetasa, o de argininosuccinato liasa. Ésta, al ser cortada por la argininas, produce urea y se genera ornitina. En el ciclo de la urea la ornitina actúa como acarreador de urea; por lo tanto si no hay arginina, el ciclo de la urea no funciona de manera adecuada. La arginina estimula la liberación hipofisiaria de hormona del crecimiento y prolactina, liberación pancreática de insulina y glucagon. El acúmulo agudo de arginina produce metabolitos nitrogenados y sobreproducción de óxido nítrico, que causan vasodilatación.

Administración: Dosis inicial: 360 a 700 mg/kg/dosis de hidrocloreuro de arginina (4 a 12 g/m²SC/dosis). En algunos protocolos se administran desde 200 mg/kg/dosis. La dosis de mantenimiento es de 100 a 600 mg/kg/día o 4 a 12 g/m²SC/día en infusión continua. La dosis máxima es de 60 g/hora (285 mEq/hora). Velocidad máxima de infusión 1 g/kg/hora (4.75 mEq/kg/hora). Se sugiere administrar por catéter central y en infusiones mínimas de 90 minutos.

Si el paciente cursa con alcalosis metabólica, la dosis de arginina se calcula siguiendo la fórmula: g de arginina = peso del paciente en kg x 0.1 x (HCO₃r - 24); donde HCO₃r es el bicarbonato del paciente. Se inicia con 1/2 a 1/3 de la dosis calculada y se reevalúa en 3 a 4 horas.

Indicaciones: Crisis hiperamonémica secundaria a DCU de origen diferente a la argininemia. Alcalosis metabólica grave (>7.55) refractaria a cloruro de sodio, potasio y amonio.

Contraindicaciones: Argininemia. Hipersensibilidad. Insuficiencia hepática o renal.

Efectos adversos: Las preparaciones de arginina tienen un alto contenido de cloro (clorhidrato), por lo que si se dan dosis elevadas, puede causar acidosis; ésta revierte con bicarbonato de sodio. Puede producir necrosis y flebitis al infiltrarse en los tejidos. Puede causar vasodilatación e hipotensión, hiperglicemia, hiperkalemia, acidosis metabólica, cefalea y dolor abdominal.

Interacciones: Alteración de pruebas hipofisiarias después de una infusión prolongada. En combinación con espironolactona puede producir hiperkalemia fatal en pacientes con trastornos hepáticos.

Levo-Carnitina (L-carnitina)^{20,21}

Mecanismo de acción: Mejora el metabolismo energético celular facilitando el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial. Modula la homeostasis de la coenzima-A intracelular.

Administración: VO: 50 a 300 mg/kg/día dividido en 3 a 4 dosis. IV: Se inicia con 50 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento de 50 a 300 mg/kg/día en infusión continua o dividida en 4 a 6 dosis. Deficiencia por hemodiálisis: 10 a 20 mg/kg después de cada sesión. Se recomienda usar dosis bajas en trastornos del ciclo de la urea

Indicaciones: Acidurias orgánicas, defectos en el ciclo de la urea, de la oxidación de ácidos grasos de cadena corta y media, mitocondriopatías, deficiencia primaria de carnitina. Pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicaciones: Trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga o del ciclo de la carnitina; en estos casos produce metabolitos cardiotoxicos.

Efectos adversos: Crisis convulsivas, debilidad, parestesias, miastenia (con suplementos D-carnitina, no L-carnitina), fiebre, mareo, reacciones alérgicas, dolor abdominal, vómito, gastritis.

Interacciones: Interactúa con ácido valpróico y benzoato de sodio. La D-carnitina inhibe competitivamente la L-carnitina. Es fotolábil.

TRATAMIENTO DEL COMA HIPERAMONÉMICO Y DESCOMPENSACIONES AGUDAS²²⁻²⁴

El coma hiperamonémico es una urgencia médica que requiere un tratamiento inmediato y vigoroso a fin de prevenir o minimizar un posible daño cerebral irreversible:

1) Medidas de estabilización o soporte vital:

a. Asegurar la permeabilidad de la vía aérea. En pacientes con deterioro neurológico grave con pérdida de los reflejos de protección de la vía aérea, con escala de coma de Glasgow =8 o con deterioro mayor a 2 puntos.

b. Asegurar ventilación y oxigenación adecuadas, ya que los pacientes con EIM son especialmente vulnerables a la hipoxemia. La ventilación puede verse afectada por el deterioro neurológico debido al acúmulo de toxinas; en casos graves, esto causa diversos grados de hipercapnia por hipoventilación central, especialmente en ausencia de dificultad respiratoria. Con el uso de apoyo ventilatorio en pacientes con HA severa, se debe evitar la alcalosis, ya que un grado leve de acidosis reduce la cantidad de amonio que atraviesa la barrera hematoencefálica en dirección al sistema nervioso central, al mantener una baja relación $\text{NH}_3:\text{NH}_4$.

c. Establecer y asegurar una adecuada perfusión. Se debe evaluar y estabilizar la perfusión del paciente a la brevedad posible. En ocasiones, los datos de deshidratación pueden ser subclínicos; esto exige descartar el problema con una búsqueda intencionada. Si existe deshidratación, hay que corregirla de preferencia por ruta enteral, si no hay datos de hipoperfusión o alguna otra contraindicación; puede hacerse por gastroclisis. Si hay datos de choque, se inician cargas de cristaloides y coloides, -aunque el choque es poco frecuente a excepción de los casos que ingresan en choque séptico-; si está indicado se pueden emplear aminas. Una vez asegurada o reestablecida la perfusión adecuada, se administran líquidos de mantenimiento en niveles normales altos, 120 a 150 mL/kg/día mínimo, teniendo en cuenta la posible existencia de edema cerebral.

d. Estado neurológico: Control de crisis convulsivas y del edema cerebral. Para las primeras, las benzodiacepinas son de primera elección. En caso de estado epiléptico, no se modifican los protocolos habituales de tratamiento; para el control a largo plazo, hay que evitar, en lo posible, medicamentos que pueden afectar la función hepática lo que causaría elevación de amonio.

Para la hipertensión intracraneana, el tratamiento es el mismo que para cualquier paciente, pero se debe tener en cuenta: 1° lo inespecífico de los datos clínicos de edema cerebral y 2° la posibilidad de que exista un edema grave enmascarado por las manifestaciones metabólicas y la repercusión potencial de los cambios osmolares. El uso de fármacos altamente osmolares, como el benzoato o el fenilbutirato que aportan grandes cantidades de sodio, así como los procedimientos dialíticos, pueden complicar el tratamiento del cráneo hipertensivo lo que obliga a llevar controles bioquímicos frecuentes y en casos graves, considerar métodos invasivos de monitorización de presión intracraneana.

e. Urgencia metabólica: Además de la HA, hay que controlar al mismo tiempo el desequilibrio ácido-base y los trastornos de la glucosa. El estrés metabólico puede llevar a la hipo o a la hiperglicemia; la primera es más grave. En los pacientes con EIM, deben evitarse acciones que generen catabolismo; por esta razón el aporte elevado de glucosa debe iniciarse en forma temprana. Si debido al tratamiento o a la generación endógena de glucosa se produce hiperglucemia, se debe emplear insulina, sin disminuir el aporte energético de la glucosa. La insulina, en dosis altas (0.2-0.3 U/kg/hora) también favorece el anabolismo. La acidosis debe reducirse una vez que se restablecen perfusión y diuresis adecuadas, cuando se logra un soporte calórico y se eliminan las toxinas. Si la acidosis es grave, con depresión miocárdica, se debe emplear bicarbonato de sodio, inicialmente en bolo, 1 a 2 mEq/kg/dosis; si la severidad del cuadro lo justifica, 1/3 a 1/2 del déficit de base calculado para una hora. Si no hay respuesta al tratamiento con bicarbonato, debe pensarse en recurrir a la diálisis.

2) Medidas generales. Lo más urgente es evitar el catabolismo mediante un aporte adecuado de energía, con un mínimo de 40 a 60 kcal/kg/día equivalentes a 7 a 10 mcg/kg/min de glucosa en solución de 10 a 15% de concentración según los requerimientos. Cuando se requiere el ayuno de más de 8 a 12 horas, debe considerarse el inicio temprano de nutrición parenteral total (NPT), con soluciones de glucosa y lípidos. Se debe evitar la ganancia de productos nitrogenados mediante la supresión absoluta del aporte proteico y la disminución de la absorción intestinal de amonio con la administración de lactulosa y neomicina.

3) **Medidas farmacológicas.** (Ver apartado correspondiente)

4) **Procedimientos de remoción de amonio y metabolitos tóxicos.** Si no hay una adecuada respuesta a los pasos anteriores en un tiempo no mayor a 4 a 8 horas; si aumentan las concentraciones de amonio después de una respuesta inicial aparentemente favorable, o si el paciente cae en coma, se puede recurrir a la terapia dialítica o de recambio. Ésta varía de acuerdo a las posibilidades de cada centro: exanguinotransfusión, diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración.

La hemodiálisis en sus tres variantes: hemodiálisis, hemodiálisis arteriovenosa continua y hemodiálisis venovenosa continua, en ciclos 2 a 4 horas, parece ser suficiente para mantener una mejoría bioquímica y ha demostrado una mayor eficiencia que la diálisis peritoneal en la remoción de amonio.²⁵⁻²⁸

En estos pacientes graves, especialmente neonatos y lactantes menores, la hemofiltración continua o hemodiafiltración, con flujos de 20 a 30 mL/min es una buena opción. Aunque el procedimiento se realiza en periodos de 18 a 48 horas, la remoción de toxinas se logra desde las 8 a 10 horas de iniciado el procedimiento, sin rebote en los niveles séricos. Es bien tolerada aun en pacientes con inestabilidad hemodinámica, disfunción multiorgánica, estados hipercatabólicos o todos estos problemas; permite usar altos volúmenes de nutrición parenteral total sin riesgo de sobrehidratación y por lo tanto aumenta la posibilidad de detener el catabolismo, lo cual es un determinante mayor del pronóstico.

En nuestro medio la hemodiálisis no es fácilmente accesible, por lo que se utiliza más frecuentemente la diálisis peritoneal. Se utiliza solución de diálisis al 1.5% con bicarbonato, de 40 a 50 mL/kg de peso en baños de una hora con 15 minutos de entrada a gravedad, 30 minutos de estancia y salida libre en 15 minutos para lograr balances neutros, negativos o positivos de acuerdo al estado hídrico del paciente. Generalmente bastan 24 a 48 horas de diálisis, salvo en los casos de EIM con defectos del ciclo de la urea. La diálisis peritoneal permite el uso de NPT con aportes altos de energía y volumen si se eleva la concentración del líquido de diálisis (2, 3 o 4.25%) para evitar sobrehidratación. Si se utilizan soluciones dialisantes hipertónicas o con mayores concentraciones de gluco-

sa, debe tenerse en cuenta que ésta se absorbe a nivel peritoneal (200 a 300 mg/kg/hora), y puede llevar a la hiperglicemia, la cual requiere emplear insulina.

En teoría la exanguinotransfusión no es un método adecuado para eliminar metabolitos de amplia distribución, pero se han informado buenos resultados con este procedimiento en neonatos, realizado con volúmenes altos (1.5 a 4 volúmenes circulantes) de sangre total fresca. Sus efectos son transitorios y pueden requerirse 4 a 6 recambios en 24 horas, cada ciclo realizado en forma lenta para lograr un máximo de remoción y disminuir los riesgos.

PACIENTE ESTABLE EN SITUACIÓN DE ESTRÉS⁶

Una vez estabilizado el paciente, o si su situación inicial no es de gravedad, las medidas generales que se aplican son las mismas referidas en la sección anterior: mantener un estado de hidratación adecuado, evitar el catabolismo, controlar la ingestión de proteínas y evitar su absorción. El tratamiento dietético nutricional inicial en caso de crisis es el siguiente:

a) Reducir a la mitad el aporte proteico en la dieta, aumentando el aporte energético que proporcionan los hidratos de carbono (polímeros de glucosa) en un 10 a 30% para impedir el catabolismo endógeno.

b) Si después de 4 a 6 horas los signos persisten, debe reducirse totalmente el aporte proteico, administrando una solución de polímeros de glucosa (solución glucosada, suero oral o de electrolitos de la OMS) cada 1 a 2 horas para niños menores de dos años; cada 2 a 3 horas para niños de dos a seis años y cada 3 a 4 horas para mayores de seis años.

c) Cuando el paciente responde bien a esta dieta líquida de hidratos de carbono es decir, que la concentración de NH_4 sea menor de 100 mmol/L, (que no debe prolongarse más de 48 horas), se reintroducen paulatinamente las proteínas, administrando el primer día la cuarta parte de la ingestión proteica habitual, la mitad el segundo día, tres cuartos el tercero y el total a partir del cuarto día. Se recomienda cuantificar el amonio diariamente (del 4° a 7° día). Si el paciente no tolera los líquidos por vía oral y persisten los vómitos o aparecen signos de encefalopatía, conviene hospitalizarlo para darle alimentación enteral continua o intravenosa, con controles de amonio cada 6 a 8 horas.

TRATAMIENTO CRÓNICO O DE MANTENIMIENTO

La dietoterapia es la base del tratamiento a largo plazo y tiene como objetivo mantener al paciente en equilibrio bioquímico y prevenir crisis metabólicas que lo conduzcan nuevamente a estados de HA.

Dieta hipoprotéica

Cuando los pacientes tienen un diagnóstico definitivo del tipo de defecto metabólico congénito, deben seguir de manera permanente, una dieta hipoprotéica con 0.5 a 2 g de proteína por kg de peso.^{29,30} La cantidad de proteína varía con la edad y etapa de crecimiento del paciente (Cuadro 5)³¹. En una dieta hipoprotéica la proteína es menor que en una dieta normal. Las fuentes principales de proteína en estos casos son cereales y tubérculos en cantidad específica y limitada. Se prohíben los alimentos de origen animal.

Hay que resaltar que el objetivo de la dieta hipoprotéica no es sólo mantener una tasa normal de amonio, sino como parte de un esquema integral, para que los pacientes alcancen el pleno desarrollo físico e intelectual. Por lo tanto, la dieta debe tener todo el aporte energético, de hidratos de carbono, lípidos, líquidos,

vitaminas y oligoelementos. Es importante que esta dieta sea calculada por personal experto, ya que de lo contrario, puede resultar peligrosa y conducir a un catabolismo permanente y a desnutrición grave.

En lactantes, el aporte proteico, proviene de una fórmula especial compuesta por una mezcla de aminoácidos esenciales (Cuadro 6).³¹ Estas fórmulas proveen suficiente energía, principalmente a partir de hidratos de carbono y lípidos. El aporte de vitaminas y minerales cubre las recomendaciones para la edad y sexo. Cuando es posible, se complementa con leche materna o con una fórmula modificada sucedánea.

A partir de la ablactación, la proteína ingerida se obtendrá de la combinación de fórmula especial, que provea aproximadamente el 50% de la recomendación proteica; el otro 50% se cubrirá con alimentos naturales de origen vegetal.

Afortunadamente en la actualidad existen alimentos manufacturados con cantidades mínimas o libres de proteína que son una alternativa para que el paciente tenga la posibilidad de consumir productos sustitutos de los cereales normales sucedáneos, en cantidades importantes, sin que se afecte su salud y aproximar la dieta lo más posible a la dieta familiar.

Cuadro 5. Recomendaciones dietéticas para hiperamonemia

| <i>Edad</i> | <i>Proteína *</i> | <i>Energía</i> | <i>Líquido</i> |
|----------------------|-------------------|----------------|----------------|
| Infantes | (g/kg) | (kcal/kg) | (mL / kg) |
| 0 a 3 meses | 1.25-2.20 | 125-150 | 130-160 |
| 3 a 6 meses | 1.15-2.00 | 120-140 | 130-160 |
| 6 a 9 meses | 1.05-1.80 | 115-130 | 125-150 |
| 9 a 12 meses | 0.90-1.60 | 110-120 | 120-130 |
| Niños y niñas | (g /día) | (kcal/día) | (mL / kg) |
| 1 a 4 años | 8-12 | 945-1890 | 945-1890 |
| 4 a 7 años | 12-15 | 1365-2415 | 1365-2445 |
| 7 a 11 años | 14-17 | 1730-3465 | 1730-3465 |
| Mujeres | | | |
| 11 a 15 años | 20-23 | 1575-3150 | 1575-3150 |
| 15 a 19 años | 20-23 | 1260-3150 | 1260-3150 |
| > 15 años | 22-25 | 1785-2625 | 1875-2625 |
| Hombres | | | |
| 11 a 15 años | 20-23 | 2100-3885 | 2100-3885 |
| 15 a 19 años | 21-24 | 2200-4095 | 2200-4095 |
| > 19 años | 23-32 | 2625-3465 | 2625-3465 |

Tomado de: Acosta Phyllis B y cols. 1997.³⁰

* El requerimiento de proteína debe aumentarse en caso de administrarse benzoato de sodio, fenilacetato de sodio o fenilbutirato de sodio.

Cuadro 6. Contenido nutricional en 100 g de polvo en fórmulas especiales para hiperamonemia

| | <i>Ciclínex 1</i> | <i>Ciclínex 2</i> | <i>Dialamine[®]</i> | <i>Essential Amino Acid Mix[®]</i> | <i>UCD 1⁺</i> | <i>UCD 2⁺</i> |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| Energía (kcal) | 510 | 440 | 360 | 316 | 258 | 290 |
| Hidratos de carbono (g) | 57 | 45 | 4.5 | — | 8.1 | 5.9 |
| Lípidos (g) | 24.6 | 17 | — | — | 0 | 0 |
| Proteína (g) | 7.5 | 15 | 25 | 79 | 56.4 | 66.7 |
| Aminoácidos (g) | 9.65 | 19.3 | 30 | 94.5 | 67.7 | 80 |
| Cisteína (g) | 0.3 | 0.6 | 1.2 | 3.78 | 3.1 | 0 |
| Histidina (g) | 0.36 | 0.72 | 1.2 | 3.78 | 3.1 | 3.6 |
| Isoleucina (g) | 1.28 | 2.56 | 3.3 | 10.4 | 7.6 | 8.9 |
| Leucina (g) | 2.17 | 4.34 | 5.13 | 16.17 | 12.8 | 15 |
| Lisina (g) | 1.11 | 2.22 | 4.2 | 13.25 | 9 | 10.7 |
| Metionina (g) | 0.34 | 0.68 | 1.2 | 3.78 | 3.1 | 7.1 |
| Fenilalanina (g) | 0.75 | 1.5 | 1.8 | 5.67 | 5.3 | 14.1 |
| Treonina (g) | 0.75 | 1.5 | 3.6 | 11.35 | 6 | 7.1 |
| Triptofano (g) | 0.28 | 0.56 | 0.75 | 2.36 | 2.2 | 2.8 |
| Tirosina (g) | 0.88 | 1.76 | 3 | 9.46 | 6.5 | 0 |
| Valina (g) | 1.43 | 2.86 | 4.62 | 14.56 | 9 | 10.7 |
| Otros compuestos nitrogenados | | | | | | |
| L-carnitina (g) | 0.19 | 0.37 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Taurina (g) | 0.04 | 0.06 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tomado de: Acosta Phyllis B y cols. 1997³⁰

F Folleto informativo de los laboratorios SHS

+ Folleto informativo de Milupa

MONITORIZACIÓN DEL AMONIO EN PACIENTES CON HIPERAMONEMIA DE ORIGEN CONGÉNITO⁶

1. *Evaluación inicial al diagnóstico:* En el paciente grave se debe determinar el amonio una hora después de iniciado el tratamiento farmacológico (al terminar las dosis de impregnación de los medicamentos parenterales) y cada 4 horas, hasta que esté fuera de las cifras de riesgo (hiperamonemia moderada); subsecuentemente se debe determinar diariamente el amonio hasta que se normalice.

2. *Posteriormente:* Se medirá el amonio cada semana durante los primeros tres meses de vida, quincenalmente hasta los seis meses; después, mensualmente hasta el primer año de vida. A partir de entonces, si el paciente se ha estabilizado, los estudios de control pueden espaciarse trimestralmente.

3. Si las cifras de amonio son elevadas, pero aparentemente toleradas por el paciente, es decir, sin datos clínicos, se debe descartar que haya una infección y evaluar la dieta actual. Si no existen datos que sugieran infección se debe analizar la dieta de los últimos tres días para valorar con exactitud la ingestión proteica y energética. Se recomienda disminuir el aporte proteico al 10% del valor energético total o aumentar el 10% del

benzoato sódico o fenilbutirato y realizar un nuevo control unos días después (hasta una semana). Hay que tener en cuenta que la hiperamonemia puede ser causada por excesiva restricción proteica o por una dieta hipoenergética y favorecida por estreñimiento pertinaz.

FACTORES PRECIPITANTES DE HA

Existen factores bien conocidos, como el ayuno prolongado, la ingestión excesiva de proteínas, las infecciones, el estreñimiento, la fiebre, la anestesia, los procedimientos quirúrgicos, el catabolismo proteico o cualquier otra situación de estrés metabólico, que pueden desencadenar crisis de HA en pacientes con EIM. Es importante que los padres sepan que estas situaciones pueden descompensar a los pacientes y que deben prevenirse en la medida de lo posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Summerskill WHJ, Wolpert E. Ammonia metabolism in the gut. *Am J Clin Nutr* 1970;23:633-9.
2. Olde Damink SW, Deutz NE, Dejong CH, Soeters PB, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochem Int* 2002;41(2-3):177-88.
3. Colombo JP. Congenital hyperammonemia. *Int Pediatr* 1994;9(Suppl.2):17-26.

4. Meijer AJ, Lamers WH, Chamuleau R. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. *Physiol Rev* 1990;70:701-48.
5. Hartmann F, Plauth M. Intestinal glutamine metabolism. *Metabolism* 1989;38(Suppl 1):18-24.
6. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *Anales Españoles de Pediatría* 1997;89(Suppl):1-8.
7. Colombo JP, Peheim E, Kretschmer R, Dauwalder H, Sidiropoulos D. Plasma ammonia concentrations in newborn and children. *Clin Chim Acta* 1984;38:283-91.
8. Barsotti RJ. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr* 2001;138(1):S11-20.
9. Geron GG, Ansley JD, Isaacs JW, Kutner MH, Rudman D. Technical pitfalls in measurement of venous plasma NH₃ concentration. *Clin Chem* 1976;22:663-6.
10. Summar M, Tuchman M. Proceeding of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138(1):S 9.
11. Brusilow SW, Valle DW, Bathshaw ML. New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet* 1979;1:452-4.
12. Brusilow SW, Danney M, Waber LJ, et al. Treatment of episodic hyperammonemia in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 1984;310:1630-4.
13. Gattley SJ, Sherratt HSA. The synthesis of hippurate from benzoate and glycine by rat liver mitochondria. *Biochem J* 1997;166:39-47.
14. James MO, Smith RL, Williams RT, Reidenberg M. The conjugation of phenylacetic acid in man, subhuman primates and some non-primate species. *Proc R Soc Lond* 1972;182:25-35.
15. Uribe M, Farca A. Tratamiento de la encefalopatía hepática aguda. En: Uribe M, Guevara L. *Encefalopatía y coma hepático*. Edit. Salvat, México 1982;pp86-8.
16. Bown RL, Gibson JA, Salden GE, Hicks B, Dawson AM. Effects of lactulose and other laxatives on ileal and colonic pH as measured by a radiotelemetry device. *Gut* 1974;15:999-1004.
17. Pirote J, Guffens JM, Devos J. Comparative study of basal ammonemia and of oral induced hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy treated with neomycin, lactulose and association of neomycin and lactulose. *Digestion* 1979;10:435-44.
18. Helewski KJ, Kowalczyk-Ziomek GI, Konecki JJ. Therapeutic management of hepatic encephalopathy. *Wiad Lek* 2002;55(5-6);301-9.
19. Scaglia F, Brunetti-Pierri N, Kleppe S, Marini J, Carter S, Garlick P, Jarro F, O'Brien W, Lee B. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *J Nutr* 2004;134(10 Suppl):2775S-82S.
20. Wendel U, Eissler A, Sperl W, Schadewaldt P. On the differences between urinary metabolite excretion and odd-numbered fatty acid production in propionic and methylmalonic acidemias. *J Inher Metab Dis* 1995;18:584-91.
21. Wagner AF, Folkers K. Quasi-Vitamins. En: Combs GF. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, San Diego, California. Academic Press 1992;pp403-11.
22. Wiegand C, Thompson T, Bock GH, Mathis RK, Kjellstrand CM, Mauer SM. The management of life-threatening hyperammonemia: a comparison of several therapeutic modalities. *J Pediatr* 1980;96:142-4.
23. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed, New York. Mc Graw Hill Inc. 2001;pp1909-63.
24. Brusilow SW. Treatment of urea cycle disorders. En: Desnick RJ, Ed. *Treatment of Genetic Diseases*. New York, Churchill Livingstone. 1991;pp79-94.
25. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:910-8.
26. Wong KY, Wong SN, Lam SY, Tam S, Tsoi NS. Ammonia clearance by peritoneal dialysis and continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Pediatr Nephrol* 1998;12:589-91.
27. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, Pastore A, Rizzo C, Orzalesi M, Sabetta G, Rizzoni G, Bartuli A. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol* 2001;16:862-7.
28. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 1984;310:1500-5.
29. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Edit. Springer - Verlag, 3ª edición, New York 2000;p218.
30. Endo F, Matsura T, Yanagita K, Matsuda I. Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *J Nutr* 2004;134(6 Suppl):1605-9.
31. Acosta Phyllis B, Yannicelli S. *Nutrition Support Protocols. The Ross Metabolic Formula System*. 3ª Ed. U.S.A. Ross Laboratories. 1997;p459.