



ARTÍCULO ESPECIAL

Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal

M.L. Couce^{a,*}, G. Bustos^b, A. García-Alix^c, A. Lázaro^d, M. Martínez-Pardo^e, A. Molina^f, M. Sáenz de Pipaón^c, M. Serrano^g y P. Sanjurjo^h

^aUnidad de Trastornos Metabólicos, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

^bServicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^cServicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^dDepartamento de Pediatría, Hospital General de Castellón, Castellón, España

^eUnidad de Metabolopatías, Departamento de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^fServicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico, Valencia, España

^gServicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^hUnidad de Metabolopatías, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Bilbao, España

Recibido el 8 de septiembre de 2008; aceptado el 7 de octubre de 2008

PALABRAS CLAVE

Hiperamonemia neonatal;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen

La hiperamonemia sintomática en el recién nacido es una urgencia médica que debe reconocerse de manera precoz, diagnosticarse de manera específica y tratarse de forma intensiva para mejorar el pronóstico inmediato y a largo plazo de estos niños.

Para esto, es necesario que el pediatra en general y el neonatólogo en particular tengan presente una secuencia diagnosticoterapéutica de actitud inmediata que contribuya a una adecuada actuación.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neonatal hyperammonaemia;
Diagnosis;
Treatment

A guide to the clinical diagnosis and urgent treatment of neonatal hyperammonaemia

Abstract

Symptomatic hyperammonaemia in newborn is a medical emergency that should be recognised in its early stages, specifically diagnosed and aggressively treated to improve

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.luz.couce.pico@sergas.es (M.L. Couce).

the immediate and long-term prognosis of these children. The paediatrician and the neonatal doctor should have a diagnosis-therapy scheme for its urgent management.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Justificación

La hiperamonemia conlleva una encefalopatía rápida y grave, a la que el recién nacido (RN) es especialmente vulnerable. Por esto, se considera útil disponer de una guía práctica de diagnóstico y tratamiento inicial en el RN.

Definición de hiperamonemia

Se considera hiperamonemia cuando el RN presenta valores de amonio mayores de 110 $\mu\text{mol/l}$ (190 $\mu\text{g/dl}$)^{1,2}.

NH_4 : $\mu\text{mol/L} = \mu\text{g/dl} \times 0,59$

Ante elevaciones moderadas (entre 110 y 150 $\mu\text{mol/l}$), debe repetirse la muestra si una enfermedad de base no la explica claramente. Si los valores de amonio son superiores a 150 $\mu\text{mol/l}$, debe llevarse a cabo una evaluación diagnóstica específica para la hiperamonemia.

Si el RN se encuentra en un hospital comarcal y presenta valores de amonio de 150 $\mu\text{mol/l}$ o más, debe realizarse su traslado inmediato a un centro de referencia.

La toma de la muestra debe realizarse por vía venosa o arterial, sin manguito; se recomienda utilizar una vía de calibre grueso para que no haya hemólisis. La sangre debe depositarse en un tubo con EDTA (*ethylene diamine tetra-acetic* 'ácido edético') en vacío para que no tome contacto con el aire del ambiente, debe conservarse en hielo y analizarse inmediatamente, ya que en una hora el amonio sube y se sintetiza en células sanguíneas.

Sintomatología

RN normal que a las pocas horas o días presenta como primeros síntomas succión débil, hipotonía, vómitos, letargia progresiva, respiración irregular y, en algunos casos, convulsiones. Esta sintomatología progresa rápidamente al coma y a la muerte temprana. De hecho, el comienzo clásico de una hiperamonemia metabólica neonatal es un coma súbito y potencialmente mortal.

Evaluación diagnóstica³

El objetivo de esta evaluación es llegar al diagnóstico correcto y administrar a tiempo el tratamiento apropiado para evitar la muerte o el daño permanente en el cerebro del RN.

- Los estudios iniciales están disponibles en los análisis de laboratorio habituales. Se trata de un perfil metabólico sencillo sobre la situación del sujeto, que puede además orientar a una valoración sobre qué estudios más específicos deben hacerse en primer lugar. Entre éstos

se encuentran valores de amonio, equilibrio acidobásico, sodio, cloruro, transaminasas, CK (*creatin kinase* 'creatinasa'), análisis de coagulación y lactato. También puede evaluarse la presencia de cetonas en orina o cuerpos cetónicos (β hidroxibutirato) en una muestra capilar (Optium Xceed[®]) y calcularse la brecha aniónica.

- Las investigaciones más específicas para el diagnóstico diferencial consisten tanto en la realización de las tomas antes de iniciar el tratamiento (si el sujeto no hiciera ninguna micción antes de iniciarlo, la orina podría tomarse durante las primeras horas del tratamiento) como en la preparación de las muestras y su congelamiento hasta que se remitan a laboratorios especializados.

Según el laboratorio, las tomas pueden hacerse de la siguiente manera:

- Para la valoración de los aminoácidos, las acilcarnitinas y la actividad de la biotinidasa, se colocan 3 cc de sangre en un tubo con gel, se centrifugan, se separa el suero y luego se congela.
- Para la valoración de los aminoácidos, se colocan 2 cc de sangre en un tubo con EDTA, se centrifugan, se separa el plasma y luego se congela. Para la valoración de las acilcarnitinas y la actividad de la biotinidasa, se coloca la sangre total en un papel de filtro S&S.
- Para la valoración de los aminoácidos, los ácidos orgánicos y especialmente el ácido orótico en orina, sirve la 1.^a micción que se realiza.

Causas de la hiperamonemia neonatal: diagnóstico diferencial (tabla 1)

Trastornos congénitos del metabolismo

1. El déficit del ciclo de la urea⁴ es la causa más frecuente de las hiperamonemias graves, ya que representa el 60% en el período neonatal. Generalmente, se presenta con alcalosis respiratoria y cifra baja de urea. Sin embargo, puede aparecer con alcalosis o acidosis metabólica.
2. La acidurias orgánicas representan el 30% de las hiperamonemias neonatales graves. Habitualmente se presentan con acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, hiperlactacidemia y cetosis o cetonuria. Se exceptúan las acidemias por alteración en la oxidación de ácidos grasos y en la 3-OH-3metil glutárico aciduria, en la que no hay síntesis de cetónicos.
3. El déficit de la betaoxidación de los ácidos grasos, sobre todo los de cadena larga, puede presentarse con una hiperamonemia marcada. Generalmente, se presenta con hipoglucemia, hipocetosis o elevación de la CK.

Tabla 1 Hiperamonemia neonatal. Diagnóstico diferencial

	Acidosis metabólica	Amonio (N < 110 μmol/l)	Lactato (N < 2,5 mM, < 20 mg/dl)	GOT-GPT (N < 40 U/l)	CK (N < 190 U/l)	Ácido úrico (N < 7 mg/dl)	3-OHbutirato. Si es > 0,4 mM hay síntesis de cetónicos. En RN < 0,4 es normal
<i>Si hay hipoglucemia (glucemia venosa < 45 mg/dl)</i>							
3-OH-3metil glutárico aciduria	Grave	N o A	N o A	A	A	N	B (< 0,3 μmol/l)
Trastornos de la betaoxidación de los ácidos grasos	Moderada o grave	N, A (> 300 μmol/l) o muy A	A	A	A	N o A	B
Defecto complejo II de cadena respiratoria. (MADD) (GLUT II)	Grave	A	A	A	A	A	B
Hiperinsulinemia+hiperamonemia	No	< 300 μmol/l	N	N	N	N	Siempre < 0,3
<i>Si no hay hipoglucemia</i>							
Trastornos del ciclo de la urea	No o leve	Muy A	N o A	A	N	N	N
Jarabe de arce	Leve o moderada	N o levemente A	N o levemente A	N	N	N	N o A
Acidurias isovaléricas y 3 metil crotónica (catabolismo leucina)	Moderada o grave	200-700	A	N o A	N	N o A	A
Acidemias propiónica y metilmalónica	Grave	Muy A	A	N o A	A	N o A	Muy A para RN (> 1 mM)
Déficit múltiple de carboxilasas	Moderada o grave	90-700	A	N o A	N	N o A	A
Atrofia girata	Leve	Muy A	N	N o A	N	N	< 0,3
HHH (pH orina > 7)	Leve	200-350	N	N	N	N	< 0,3
Defectos de transporte de aminoácidos dibásicos (cistinuria: pH orina > 7,5)	Leve	120-250	N	N	N	N	< 0,3

A: alto; B: bajo; CK: *creatin* kinase 'creatincinasa'; GOT: *glutamic oxaloacetic transaminase* 'transaminasa glutamicoxalacética'; GPT: *glutamic pyruvic transaminase* 'transaminasa glutamicopirúvica'; HHH: hiperamonemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria; N: normal; RN: recién nacido; vsp: volumen de sangre pulmonar.

- La atrofia girata es un trastorno del metabolismo de la ornitina que se concentra en la mitocondria y bloquea el transporte de la arginina y de la ornitina. Ésta puede condicionar hiperamonemias de hasta $1.800 \mu\text{mol/L}$.
- Los trastornos en el transporte de los aminoácidos dibásicos en las cistinurias pueden producir una pérdida de la L-Arginina, lo que puede conducir a una hiperamonemia.
- El síndrome de hiperamonemia, hiperornitinemia y homocitrulinuria es un defecto del transporte mitocondrial de la ornitina que origina una deficiencia intramitocondrial y, como consecuencia, un trastorno del ciclo de la urea.

Trastornos adquiridos

- La hiperamonemia transitoria del RN se origina por la falta del cierre inmediato del conducto venoso de Arancio después del nacimiento al derivar el flujo que la sangre porta al hígado. Se presenta entre las primeras 24 a 36 h de vida y es más frecuente en los RN con distrés respiratorio. En éstos el cociente de glutamina y de NH_4 es menor de $1,6 \mu\text{mol}/\mu\text{mol}$. El aumento de los valores de amonio en este trastorno se resuelve generalmente entre 4 a 5 días, pero si los valores de amonio son mayores de $250 \mu\text{mol/L}$, los RN pueden precisar tratamiento.
- Las transaminasas elevadas o el tiempo de protrombina alargado de la insuficiencia hepática primaria grave, pueden observarse en otras causas metabólicas, aunque generalmente en menor intensidad. Asimismo, es frecuente que haya elevación de aminoácidos plasmáticos (fenilalanina, tirosina, aminoácidos de cadena ramificada).
- Otros trastornos pueden ser la asfisia perinatal o cualquier enfermedad grave. Generalmente estos valores no se presentan tan elevados.

Actitud terapéutica⁵⁻⁹

Tratamiento médico (fig. 1 y tabla 2)

Ante una hiperamonemia documentada con valores de amonio superior a $180 \mu\text{mol/L}$ y sin saber el diagnóstico en las primeras 2 h debe procederse de la siguiente manera:

- Cese del aporte proteico y alto aporte calórico: las necesidades basales deben incrementarse al menos en un

25% para frenar el catabolismo y estimular el anabolismo, y así revertir la degradación de las proteínas endógenas. Esto se consigue con infusiones hiperosmolares de glucosa (10mg/kg/min de glucosa), asociando insulina si la glucemia es elevada. Se pueden utilizar emulsiones lipídicas siempre que no se sospeche un trastorno de la betaoxidación de los ácidos grasos. Se aconseja nutrición parenteral total en la fase inicial, mientras se precise un alto aporte energético de glucosa y de técnicas invasivas para la depuración exógena del tóxico. La nutrición enteral debe iniciarse tan pronto sea posible.

- La L-Arginina es indispensable ya que sin ésta el ciclo de la urea no funciona. Debe suministrarse una dosis de carga de 350mg/kg , por vía intravenosa en 90 min, luego debe mantenerse una dosis de 600mg/kg/día en perfusión continua. La preparación requiere 1g en 50ml de glucosa al 10%.

No es habitual encontrar en el mercado un preparado para la administración por vía intravenosa. La alternativa es la administración por vía oral a 500mg/kg/día .

Una vez que se tenga el diagnóstico definitivo, si se trata de un déficit enzimático intramitocondrial del ciclo de la urea (carbamil fosfato sintetasa y ornitina carbamil transferasa), es suficiente una dosis de 150 a 200mg/kg/día . Las dosis altas de arginina pueden producir acidosis metabólica hiperclorémica.

- Con el fin de «lavar» el exceso de nitrógeno sanguíneo se utilizan quelantes del amonio, como benzoato, fenilacetato y fenilbutirato.

- El benzoato sódico puede prepararse en fórmula magistral. Se suministra una dosis de carga de 250mg/kg por vía intravenosa en 90 min, seguida por perfusión de 250 a 500mg/kg/día . La preparación requiere 1g en 50ml de glucosa al 5 o 10% en un frasco de vidrio protegido de la luz. Debido a que no se puede emplear una mayor concentración, puede hacerse una dilución común con arginina y benzoato en 50ml de glucosa al 10% para evitar la administración de volúmenes altos de líquidos en el RN.

- La administración de la dosis del fenilbutirato (Ammonaps[®], comprimidos de 500mg) debe ser de 200 a 600mg/kg/día por vía oral.

Se han descrito algunos efectos secundarios en el uso de estos quelantes del amonio, como mucositis, acidosis o alcalosis, hipoalbuminemia, hipopotasemia y conjugación deficiente de la glicina (en el caso del benzoato), lo que puede incrementar la aparición de náuseas y vómitos.

- En la actualidad se puede disponer de la administración de benzoato sódico más fenilacetato sódico intravenoso (Ammonul[®], que es un medicamento extranjero de Swedish Orphan). Cada centímetro cúbico contiene 100mg de benzoato y 100mg de fenilacetato sódico, y debe diluirse previamente al 10% en suero glucosado. Se utiliza una dosis de carga de 250mg/kg de fenilacetato y de benzoato entre 90 a 120 min y se continúa con otra dosis iguales hasta las 24 h de tratamiento.

- La carnitina (Carnicor[®] viales) se administra en una dosis de carga de 50mg/kg en 90 min. Posteriormente, se mantiene a 100mg/kg/día , repartido en varias dosis al día. Ante la sospecha de acidemias orgánicas hay que valorar el uso de los quelantes del amonio, especialmente del benzoato, debido a un posible riesgo de depleción

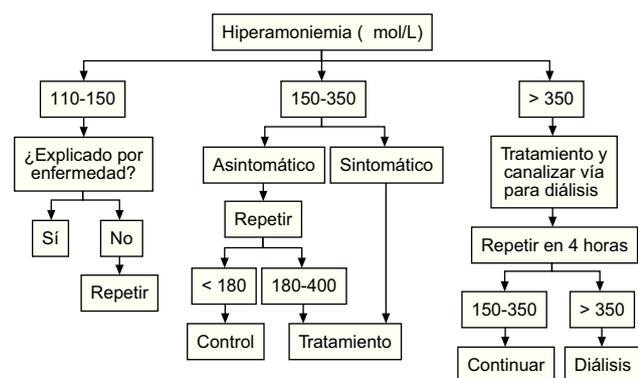


Figura 1

Tabla 2 Cofactores empleados en el tratamiento agudo del recién nacido con hiperamonemia sin diagnóstico etiológico

Cofactor	Modo de acción	Enfermedad o déficit enzimático en el que ayuda	Dosis	Observaciones
L-Arginina	En hiperamonemias de cualquier etiología, excepto en el déficit de arginasa. Es indispensable, ya que activa el ciclo de la urea (única vía para metabolizar el amonio)	Activador de la NAGS, (1. ^a enzima del ciclo de la urea para la síntesis de NAG). Activador de la 2. ^o enzima del ciclo de la urea	200-700 mg/kg/día por vía intravenosa o al 10% por sonda a débito continuo	Los déficits de NAGS no se activan con L-Arginina
NCG (Carbaglu [®])	Análogo del NAG, activador natural de la 2. ^o enzima (CPS) del ciclo de la urea. La CPS transforma el amonio (tóxico) en carbamil fosfato (no tóxico) y se activa tanto con NAG como con NCG	Se emplea en déficits de NAGS, en deficiencia de CPS sensible a NCG y en hiperamonemias por inhibición de NAGS: (acidemias orgánicas, déficits de L-Arginina, trastornos de la betaoxidación, hiperinsulinismo, hiperamonemia y otras)	100-200 mg/kg/día	Disminuye el amonio fuertemente en déficits de NAGS. Es muy efectiva en sujetos con NAGS inhibida
Biotina (Medebiotin forte [®])	Cofactor de carboxilasas	Déficit múltiple de carboxilasas y de biotinidasa	30 mg/día	Muy efectiva
Hidroxibalaminina (Megamilbedoce [®])	Precursor de los cofactores de la metilmalonil CoA mutasa y de la remetilación de la homocisteína	MMA + homocistinuria	Intramuscular: 1 mg/día. Vía oral: 10 mg/día	No es efectiva en sujetos con MMA mut ⁰ . Bioquímicamente efectiva, pero sin mejoría clínica
Piridoxina (B6) (Benadón [®])	Cofactor de transaminasas	Atrofia girata	300-600 mg/día	Un número pequeño de sujetos responde al tratamiento
Riboflavina (B2) (Fórmula magistral)	Cofactor de deshidrogenasas	MADD	100-300 mg/día	Muy efectiva en sujetos con MADD, fenotipo leve o moderado
Tiamina (B1) (Benerva [®])	Cofactor de decarboxilasas	Jarabe de arce	300 mg/día	El 20% puede responder

CPS: carbamil fosfato sintetasa; MADD: Déficit múltiple de deshidrogenasas; MMA: metil malónico acidemia; Mut⁰: falta completa de función enzimática; NAG: N acetil glutamato; NAGS: N acetil glutamato sintetasa; NCG: N carbamil glutamato.

intramitocondrial de la coenzima A. Tampoco se debe emplear carnitina si se sospecha un trastorno de la betaoxidación de los ácidos grasos debido al riesgo de aumentar la producción de acilcarnitinas tóxicas.

Después de 2 horas hay que medir los valores de amonio. Si éstos aumentan o si en la primera determinación son superiores a 350 µmol/l debe emplearse:

– Ácido carglúmico o N carbamil glutamato (Carbaglu[®] 200 mg comprimidos dispersables) administrado por vía nasogástrica, con una dosis inicial de carga de 100 a 250 mg/kg. Después deben mantenerse 100 a 200 mg/kg/día, cada 6 u 8 h. Se sabe que es específico para el déficit de N-acetilglutamato sintetasa, pero también es muy útil en las hiperamonemias debidas a acidemias orgánicas⁷,

en trastornos de la betaoxidación y en otras enfermedades de causa no aclarada. Por eso, debe usarse lo más pronto posible a fin de evitar una actuación más intensiva con medidas dialíticas.

Después de 4 h se realiza un control de los valores de amonio, si estos son de 350 $\mu\text{mol/l}$ o más, deben iniciarse medidas físicas para depurarlo.

Medidas dialíticas:

Las medidas dialíticas más indicadas son las siguientes:

1. La hemodiafiltración venovenosa continua. Los métodos que se utilizan son los siguientes:
 - El método ideal consiste en la punción de vena femoral con catéter de doble luz de 5 a 7 fr. Es conveniente invertir los flujos de las luces en el RN y que se asuma cierta recirculación para evitar que al succionar por una luz proximal se ocluya con la pared del vaso.
 - Alternativas:
 - catéter más fino de 4 fr en cada vena femoral;
 - acceso a vena femoral por disección, si no es posible realizarlo por punción,
 - catéter de 7 fr en vena umbilical, pero no como primera opción ya que el catéter ha de ser lo más corto posible y debe pasar por la vena porta, caso contrario, no habrá suficiente flujo de sangre.
2. La hemodiálisis es el tratamiento más eficaz para eliminar el amonio, pero presenta dificultades técnicas y mala tolerancia hemodinámica en RN de menos de 5 kg.

Otras medidas dialíticas pueden ser las siguientes:

1. La hemodiafiltración arteriovenosa continua es eficaz pero se prefiere la hemodiafiltración venovenosa.
2. La diálisis peritoneal es poco eficaz pues a pesar de administrarse con altos volúmenes horarios y soluciones hipertónicas consigue un aclaramiento máximo de amonio de 10 ml/min/m².
3. La ECMO (*Extra-corporeal membrane oxygenation* 'oxigenación por membrana extracorpórea') con hemodiálisis es útil en las hiperamonemias graves. La ECMO

con hemofiltración es muy útil sobre todo si las cifras de amonio son muy elevadas (> 1.000 $\mu\text{mol/l}$).

En cuanto al seguimiento, una vez normalizadas las concentraciones de amonio con las medidas terapéuticas de urgencia, el objetivo del tratamiento nutricional es aportar una cantidad de calorías suficientes para impedir el catabolismo proteico y promover el anabolismo. Los aportes pueden variar en función del diagnóstico de sospecha inicial.

Si se empleó el benzoato sódico debe retirarse la medicación una vez que las concentraciones de amonio estén normalizadas. El resto de la medicación debe mantenerse igual hasta tener una sospecha diagnóstica clara.

Bibliografía

1. Baldellou A, Couce ML, Rubio V, Sanjurjo P. Los defectos del ciclo de la urea en el neonato: una urgencia vital. *Rev Esp Pediatr.* 2008;64:158–62.
2. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol.* 2002;7:3–15.
3. Leonard JV. Inherited hyperammonaemias. En: Blau N, Hoffman GF, Leonard JV, Clarke JTR, eds. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases.* Berlín: Springer; 2006. p. 117–28.
4. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:407–14.
5. Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berge G, Walter JM, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment.* Berlín: Springer; 2006. p. 73–79.
6. Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol.* 2002;7:17–26.
7. Jones S, Reed CAB, Vijay S, Walter JH, Morris AAM. N-carbamylglutamate for neonatal hyperammonaemia in propionic acidaemia. *J Inherit Metab Dis* 2008; short report#101 On line.
8. Jouvart Ph, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM, Hubert Ph. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2007;166:461–5.
9. Couce ML, Fernández JR, Fraga JM. Enfermedad congénita del metabolismo: signos de sospecha y abordaje terapéutico inicial. En: Vento M, Moro M, eds. *De guardia en Neonatología.* 2^o ed. Madrid: Ergón; 2008. p. 245–50.