

# Recomendaciones de manejo de la hiperamonemia en neonatos

## Recommendations for the management of hyperammonemia in neonates

Recibido: 03 junio 2022 | Aceptado: 19 octubre 2022

ANA MARÍA ZARANTE-BAHAMÓN<sup>a\*</sup>

Clínica de Errores Innatos del Metabolismo, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Servicio de Genética, Hospital Universitario San Ignacio. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Biotecnología y Genética SAS., Colombia  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2244-0838>

SANDRA NAVARRO-MARROQUÍN<sup>\*\*</sup>

Clínica de Errores Innatos del Metabolismo, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-8972>

JORGE L. RAMÓN-GÓMEZ<sup>\*\*\*</sup>

Servicio de Neuropediatría, Instituto Roosevelt. Junta de errores Innatos del Metabolismo y Enfermedades Neuro genéticas, Instituto Roosevelt, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2697-2380>

FERNANDO SUÁREZ-OBANDO<sup>\*\*\*\*</sup>

Servicio de Genética, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Director del Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Junta de Errores Innatos del Metabolismo y Enfermedades Neurogenéticas, Instituto Roosevelt, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6336-5347>

<sup>a</sup>Autora de correspondencia: [amzarante@husi.org.co](mailto:amzarante@husi.org.co)

*Cómo citar:* Zarante-Bahamón AM, Navarro-Marroquín S, Ramón-Gómez JL, Suárez-Obando F. Recomendaciones de manejo de la hiperamonemia en neonatos. Univ Med. 2022;63(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-4.rmhn>

### RESUMEN

La hiperamonemia se define como el aumento de las concentraciones de amonio en el plasma, de forma aguda o crónica. Frecuentemente, se presenta en diversos tipos de errores innatos del metabolismo, enfermedades que deben diagnosticarse y manejarse de manera inmediata y adecuada, debido a que el retraso en su manejo genera secuelas neurológicas graves y permanentes, así como desenlaces fatales. El objetivo del artículo es aportar herramientas al clínico para la sospecha, el abordaje diagnóstico y el manejo del recién nacido con hiperamonemia primaria, teniendo en cuenta la correlación entre fisiopatología, etiología, aproximación clínica y de laboratorio, así como recomendaciones de manejo farmacológico y no farmacológico.

### Palabras clave

hiperammonemia; coma; encefalopatías; error innato del metabolismo; recién nacido.

### ABSTRACT

Hyperammonemia is defined as an acute or chronic increase in plasma ammonia levels. Hyperammonemia frequently occurs in various types of inborn errors of metabolism, diseases that must be diagnosed and managed immediately and adequately because the delay in its management generates severe and permanent neurological sequelae and

fatal outcomes. These recommendations aim to provide tools to the clinician for the suspicion, diagnostic approach, and management of the newborn with primary hyperammonemia, correlating pathophysiology, etiology, clinical and laboratory approaches with pharmacological and non-pharmacological management recommendations.

**Keywords**

hyperammonemia; coma; brain diseases; metabolism; inborn errors; infant; newborn.

## Introducción

En la población pediátrica, la hiperamonemia (HA) conlleva graves consecuencias clínicas, como edema cerebral, deterioro neurológico grave, coma e incluso la muerte (1). Las causas de la HA se derivan de diversas etiologías, por ejemplo, errores innatos del metabolismo (EIM), incluyendo los defectos del ciclo de la urea (DCU), defectos de transporte de intermediarios del ciclo de la urea, déficit de betaoxidación de ácidos grasos y acidemias orgánicas (AO) (2). Así mismo, en el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta las HA adquiridas, como las derivadas de medicamentos, las insuficiencias hepáticas y el aporte insuficiente de arginina, así como las HA relacionadas con la prematurez o con trastornos como el síndrome de Reye, entre otros (3-6).

La importancia de la identificación de la HA, especialmente en el neonato, radica en que es una urgencia médica que debe tratarse a la mayor celeridad, para evitar o disminuir las secuelas neurológicas y mejorar el pronóstico a largo plazo (7).

Las recomendaciones descritas en este artículo buscan apoyar a los profesionales de la salud en los procesos de toma de decisiones durante la práctica clínica y se elaboraron con la intención de optimizar el cuidado de los pacientes y la atención en salud. Las recomendaciones de manejo de las HA aquí descritas, de manera específica para el neonato, son una guía práctica y actualizada, útil para realizar un enfoque etiológico, intervenciones en el manejo agudo y seguimiento posterior.

## Objetivos de las recomendaciones

El propósito de estas recomendaciones es definir las estrategias diagnósticas y terapéuticas para recién nacidos con sospecha de HA, tendientes a proveer el mejor manejo posible en los pacientes y minimizar o evitar secuelas neurológicas. Estas recomendaciones deben ser aplicadas de manera flexible, a pacientes individuales, por profesionales con experiencia en el manejo de estas patologías, con un juicio clínico racional.

Así mismo, las recomendaciones pretenden sensibilizar al personal de salud respecto a los factores de riesgo y signos clínicos que pueden hacer sospechar la HA en neonatos, orientar el abordaje etiológico del paciente con sospecha de HA primaria o secundaria dentro de un EIM y la categorización de riesgo de acuerdo con la severidad.

Se sugiere, además, un flujograma de análisis de laboratorio para la aproximación de los diagnósticos diferenciales relacionados y se plantean directrices prácticas que orienten el manejo prioritario y la estabilización del paciente con HA grave, para minimizar el riesgo neurológico y desenlaces fatales.

## Definiciones

La HA en el neonato se define como la elevación en las concentraciones de amonio ( $\text{NH}_4$ ) plasmático. La acumulación de  $\text{NH}_4$  resulta del desbalance entre la producción y la eliminación del metabolito (8). En los neonatos se considera normal una concentración sanguínea de  $\text{NH}_4$  de hasta  $110 \mu\text{mol/L}$  ( $<190 \mu\text{g/dl}$ ). En los niños mayores de 30 días de vida, se considera la HA a valores de  $\text{NH}_4$  mayores de  $50 \mu\text{mol/L}$  ( $>90 \mu\text{g/dl}$ )<sup>1</sup> (9).

La HA transitoria del recién nacido corresponde a la elevación del  $\text{NH}_4$  en la sangre, que se presenta entre las primeras 24 y 36 horas de vida y es más frecuente en los neonatos prematuros o en quienes cursan con dificultad respiratoria (10). El aumento de los valores de  $\text{NH}_4$  se resuelve generalmente entre 4 y 5 días;

pero si los valores de amonio son mayores de 250  $\mu\text{mol/L}$  o el paciente cursa con alteraciones neurológicas, requiere tratamiento (11).

La HA primaria (HAP) es aquella que se genera por alteraciones genéticas del grupo de los EIM; la HA adquirida corresponde a una HA secundaria a condiciones diferentes a los EIM. La clasificación completa y otras etiologías de HA se pueden apreciar en la tabla 1.

**Tabla 1**  
Clasificación y etiología de la Hiperamonemia

<b>Hiperamonemia</b>		
Neonatos: hasta 110 $\mu\text{mol/L}$ (<190 $\mu\text{g/dl}$ )		
>30 días de edad: 50 $\mu\text{mol/L}$ (>90 $\mu\text{g/dl}$ )		
<b>Hiperamonemia</b>	<b>Etiología</b>	<b>Condición</b>
<b>Transitoria</b>	HA transitoria	HA transitoria del recién nacido
<b>EIM</b>	Primaria	Defectos del ciclo de la urea
		Defectos de transporte de intermediarios del ciclo de la urea
	Secundaria	Acidemias orgánicas
		Defectos de la $\beta$ -oxidación
<b>Adquirida</b>	Anatómicas	Persistencia del conducto venoso
		<i>Shunt</i> porto-cavo
	Falla órgano o falla sistémica	Falla cardíaca
		Falla hepática
		Sangrado intestinal
		Asfixia perinatal
	Nutricionales	Desnutrición
		Ayuno prolongado
		Dieta hiperproteica
	Infeciosa	Microrganismos productores de ureasa
	Medicamentos	Acido valproico
		Haloperidol
		Corticosteroides
	Mixtas	Síndrome de Reye
Fiebre		
Anestesia		
Cirugía		

## Epidemiología

La frecuencia de la HA depende de su causa específica. En general, las HA adquiridas son más frecuentes que las originadas en EIM. Ozanne et al. (12) señalan que, en pacientes admitidos a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y que presentaron HA aguda, esta se originó de falla hepática de diversas etiologías en el 64 % de los casos; por DCU, en el 23 %, y por otras causas adquiridas, en el 13 % de los pacientes (12). Para el conjunto de EIM, como etiología de HA, su frecuencia varía de estudio en estudio: Savy et

al. (13) describen que los EIM explican entre el 19 % y el 34 % de los casos de HA aguda (13): mientras que la etiología infecciosa, incluyendo hepatitis virales, explica entre el 16 % y el 22 % de la HA. Así mismo, otras patologías hepáticas no infecciosas originan la HA entre el 3 % al 14 % de los casos (14).

Como se mencionó, alrededor de un tercio de las HA agudas se deben a un EIM. Dentro de este grupo, se destacan los DCU, las AO y los defectos de la  $\beta$ -oxidación. Los primeros tienen una frecuencia estimada de 2,8 casos por cada 100 000 recién nacidos, de los cuales dos tercios de los casos presentan sintomatología en el periodo neonatal (15,16). Las AO tienen una frecuencia que varía entre 4,6 y 27 casos por cada 100 000 recién nacidos (17,18); mientras la frecuencia de los defectos de la  $\beta$ -oxidación oscila entre los 8 y 15 casos por cada 100 000 recién nacidos (19,20). Se debe considerar que dentro de cada uno de los grupos de EIM que causan HA, hay varias enfermedades y que el subregistro señala prevalencias que subestiman la verdadera frecuencia de estas enfermedades.

## Fisiopatología

Las proteínas, a diferencia de los carbohidratos y los lípidos, no se almacenan, sino que son parte constitutiva de las estructuras de los tejidos o son parte activa del metabolismo de la fisiología celular en forma de enzimas. Esta condición de estructura y función (21) implica un recambio constante, el cual debe mantenerse en un estado de balance, entre los procesos de anabolismo y catabolismo proteico (22).

Las proteínas se originan de la ingesta o del desdoblamiento de proteínas endógenas. Cuando hay un desequilibrio en estos procesos, tal como sucede con el exceso en la ingesta, por el aumento de los procesos catabólicos o secundario a situaciones de estrés fisiológico (infección, deshidratación, trauma o cirugía), se incrementa la disposición de proteínas para su catabolismo (23). Así, las proteínas entran en un proceso de desaminación oxidativa en el hígado, los

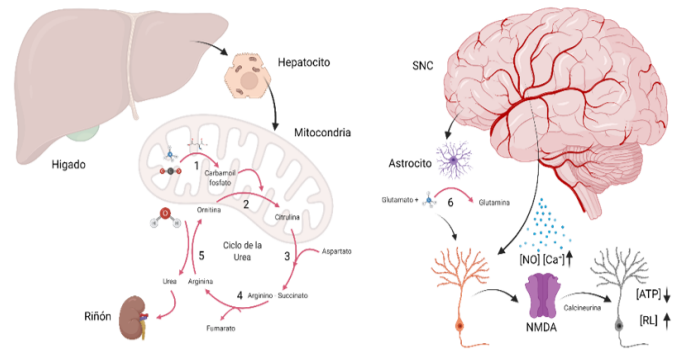
músculos y los riñones, lo que resulta en un incremento en la producción de  $\text{NH}_4$  (24).

El  $\text{NH}_4$  resultante ingresa al ciclo de la urea, lo que ocurre primordialmente en el hígado. Como resultado de este ciclo, se produce un metabolito soluble, la urea, que luego se excreta a través de la orina (25). El proceso de detoxificación a través del ciclo de la urea no sucede en sistema nervioso central (SNC), donde el amonio es incorporado y detoxificado a través del grupo amino de la glutamina. La glutamina sintetasa está localizada principalmente en los astrocitos, la enzima cataliza la condensación de glutamato y  $\text{NH}_4$  para formar glutamina (26).

En la HA se produce un exceso de  $\text{NH}_4$  que lleva a la encefalopatía, que se produce por diversos mecanismos que se describen a continuación. La barrera hematoencefálica es impermeable a la forma iónica del amonio ( $\text{NH}_4^+$ ); sin embargo, es permeable a la forma gaseosa ( $\text{NH}_3$ ). Así, la alcalosis incrementa la concentración de amonio en el SNC. En el astrocito, en condiciones fisiológicas, la glutamina sintetasa funciona cerca de su capacidad máxima, de tal modo que puede saturarse rápidamente y perderse así el sistema de detoxificación de amonio en el SNC (27). Por otra parte, el glutamato se libera en la hendidura sináptica estimulando los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). La activación del NMDA conduce a la liberación de calcio y con ello se incrementa la producción de óxido nítrico. Esto aumenta la toxicidad neuronal mediada por óxido nítrico y genera, además, un estado hiperexcitatorio que predispone a un mayor estrés oxidativo. La hiperactivación de los receptores NMDA también activa las vías neurotóxicas que conducen a la degeneración axonal y muerte celular (28,29). A su vez, la glutamina es un agente osmótico y su acumulación lleva a edema cerebral y liberación de citocinas proinflamatorias (30).

Otros mecanismos que contribuyen a la encefalopatía por  $\text{NH}_4$  incluyen la capacidad de alterar la permeabilidad mitocondrial, lo que provoca edema y disfunción del organelo. Además, la activación de la calcineurina

incrementa el consumo de adenosina trifosfato en un 80 %, a través de la desfosforilación de  $\text{Na}/\text{K}$  ATPasa, que induce aún más estrés oxidativo y la generación de radicales libres (figura 1).



**Figura 1**  
Fisiopatología de la hiperamonemia y su efecto sobre sistema nervioso central

Sistemas de depuración en el hígado y SNC. Enzimas del ciclo de la urea, 1: carbamoil fosfato sintetasa (CFS) cataliza la conversión del  $\text{NH}_4$ , en presencia de  $\text{CO}_2$  y N-acetil glutamato a carbamoil fosfato (CBF). El CBF ingresa al ciclo de la urea. 2: la enzima ornitincarbamoil transferasa (OCT) en presencia de ornitina cataliza la conversión de CBF a citrulina. 3: la enzima argininosuccinato sintasa (AST) completa el paso de citrulina a argininosuccinato, en presencia del aspartato. 4: El argininosuccinato, a través de la argininosuccinato liasa (ASL), se transforma a arginina, liberando fumarato. 5: La arginasa completa el ciclo, transformando la arginina en ornitina, en presencia de agua, produce urea, que es excretada en la orina. En el SNC la depuración depende del sistema del glutamato. 6: la glutamina sintetasa transforma el  $\text{NH}_4$  junto al glutamato en glutamina. La glutamina es un agente osmótico que contribuye al edema cerebral, el glutamato estimula el receptor de NMDA, liberando calcio e incrementado la concentración de óxido nítrico, generando aún más excitación y toxicidad neuronal. La activación de la calcineurina incrementa el consumo de adenosina trifosfato ATP e

incrementa la concentración de radicales libres (RL).

La HA crónica induce cambios a través de mecanismos diferentes a la lesión aguda, dentro de los cuales se han descrito: alteraciones en el crecimiento axonal y dendrítico, inflamación, disfunción de la vía glutamato-óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico y aumento del tono de los receptores de ácido gamma-aminobutírico tipo A en el cerebelo (2). Estos pueden derivar en sintomatología como déficit cognitivo y trastorno conductual, independientemente de la lesión aguda.

## Identificación y diagnóstico

### Sintomatología

La HA en el neonato suele presentarse en un recién nacido normal que a las pocas horas de vida presenta: succión débil, respiración irregular, hipotonía, letargia progresiva, convulsiones y progresión hacia el coma. Esta sintomatología puede acompañarse de vómito persistente, rechazo al alimento, irritabilidad, taquipnea y alcalosis respiratoria, esta última usualmente presente en los DCU. También se debe pensar este diagnóstico ante un neonato con sospecha de sepsis neonatal con mala respuesta al tratamiento farmacológico.

### Diagnóstico

Ante la sospecha clínica, el abordaje diagnóstico, incluye la anamnesis completa, factores de riesgo, alimentación, historia familiar y el estudio de comorbilidades. En la tabla 2 se listan las manifestaciones agudas de la HA y los exámenes paraclínicos básicos que se deben solicitar en el abordaje diagnóstico.

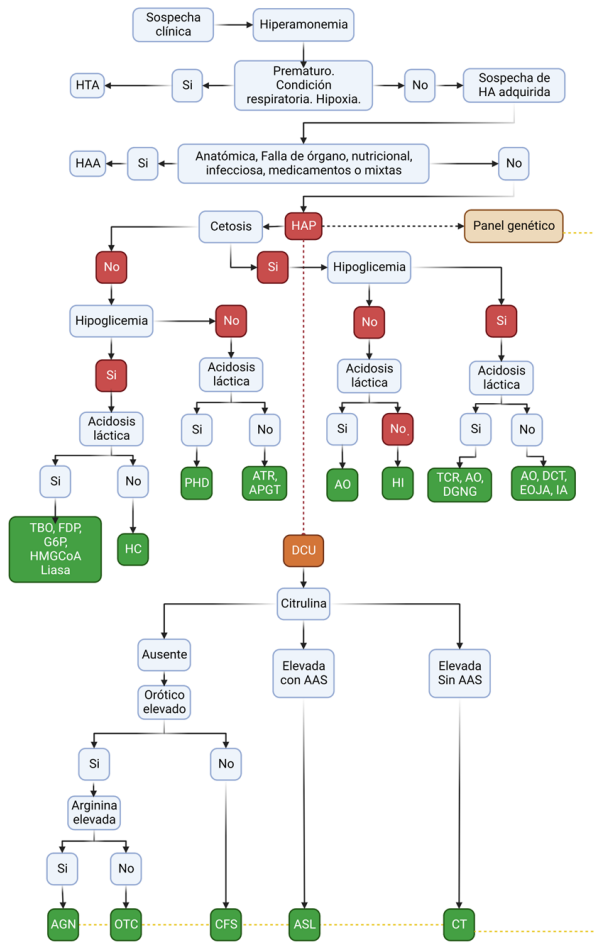
**Tabla 2**

*Aproximación diagnóstica clínica y paraclínica básica en el estudio diagnóstico de hiperamonemia*

Sospecha de hiperamonemia neonatal	Presentación clínica	
Sintomatología de hiperamonemia	Sugestiva	Succión débil, respiración irregular, hipotonía, letargia progresiva, convulsiones, coma
	Concomitante	Vómito persistente, rechazo al alimento, irritabilidad y taquipnea
Exámenes paraclínicos	Laboratorios	
Paralínicos básicos	Amonio	
	Glucometría/glucemia central	
	Ácido láctico	
	Electrolitos	
	Gasimetría	
	Función hepática	
	Función renal	
	Uroanálisis (cuerpos cetónicos)	
	Hemograma, tiempos de coagulación	
	Urocultivo y hemocultivo	
	Líquido cefalorraquídeo (LCR)*	
	Ecografía transfontanelar	
	Creatina fosfocinasa (CPK)	
Exámenes paraclínicos dirigidos al diagnóstico de errores innatos del metabolismo relacionados con hiperamonemia	Aminoácidos cuantitativos en plasma	
	Ácidos orgánicos en orina	
	Perfil de acilcarnitinas	
	Ácido orótico en orina	

\*Según criterio médico estos pacientes tienen mayor riesgo de edema cerebral

Es importante destacar que la muestra de amonio en sangre periférica debe tomarse sin torniquete y con el menor trauma posible. El volumen recomendado de la muestra es de, al menos, 2 ml. Se debe recolectar en tubo con heparina de sodio como anticoagulante, garantizando que entre la recolección de la muestra y la centrifugación de esta no pasen más de 15 min, y se recomienda que sea transportado con pilas de hielo. En caso de no ser posible su procesamiento inmediato, una vez se centrifuga, se debe separar el suero y congelar a  $-20^{\circ}$ . La muestra se mantiene estable en esta condición hasta 24 h; sin embargo, no es la condición ideal de análisis. Las muestras siempre se deben tomar antes de iniciar el manejo farmacológico. El algoritmo diagnóstico se aprecia en la figura 2.



**Figura 2**  
 Algoritmo diagnóstico. A partir de la sospecha de HAP se pueden inferir etiologías de acuerdo con los resultados de los exámenes paraclínicos básicos que definen, cetosis, concentraciones de glucemia y acidosis láctica. La hiperamonemia de los DCU es mayor que la originada en otros EIM; sin embargo, siempre debe considerarse dentro los diagnósticos iniciales. La línea roja punteada simboliza que, a pesar del estado metabólico del paciente, se debe incluir en el estudio de HAP el análisis de aminoácidos en orina, perfil que además define con relativa facilidad el tipo de DCU. El estado metabólico del neonato en crisis de HAP es dinámico, de tal modo que diferentes combinaciones de perfiles metabólicos, asociados a HAP pueden también sugerir TCU. Los cuadros rojos representan esas alertas que además de sugerir AO, no descartan DCU, por ejemplo, un paciente con HAP, cetosis e hipoglucemia, no descarta una DCU, siendo la hipoglucemia y la cetosis secundarias a una baja ingesta o intolerancia la vía oral. El panel genético puede ser dirigido a DCU. La línea amarilla representa un panel que solicitado de manera temprana confirma molecularmente el perfil metabólico que surge del perfil de aminoácidos en plasma y AO en orina. El panel solicitado tempranamente es de gran utilidad, dado el dinamismo con que el perfil metabólico cambia y que, en ocasiones por las intervenciones terapéuticas, su resultado es inespecífico.

HTA: hiperamonemia transitoria. HAA: hiperamonemia adquirida. HAP: hiperamonemia primaria. PHD: déficit de piruvato deshidrogenasa. ATR: acidemia tubular renal. APGT: acidemia piroglutámica. AO: acidemia orgánica. HI: hiperinsulinismo. TCR: trastornos de la cadena respiratoria. DGNG: defectos de gluconeogénesis. DCU: defectos de cetólisis. EOJA: enfermedad orina olor a jarabe de arce. IA: insuficiencia adrenal. TBO: trastornos de la  $\beta$ -oxidación. FDP: déficit de fructosa difosfatasa. G6P: déficit de glucosa 6-fosfatasa. HMGCa liasa: deficiencia de hidroximetil-glutaril coenzima A liasa. DCU: defectos del ciclo de la urea. AGN: argininemia. OTC: déficit de ornitina transcarbamilasa. CFS: déficit de carbamoil fosfato sintetasa. AAS: aciduria argininosuccínica. ASL: déficit de argininosuccinato liasa CT: citrulinemia.

Cabe anotar que, aun cuando la mayoría de los diagnósticos de EIM se pueden inferir por pruebas bioquímicas, la prueba molecular comienza a tener un papel cada más relevante. De tal modo, se debe considerar el uso de paneles genéticos dirigidos a HA que puedan dilucidar la etiología genética, aun antes de los resultados bioquímicos (31). Además, el estudio exómico temprano permite determinar la etiología de la HA en casos con desenlace fatal temprano y permite completar la asesoría genética pertinente, así como optimizar tratamientos y establecer el pronóstico (32).

## Manejo del episodio agudo

### Manejo general

En el manejo general de la HA en el neonato se deben incluir las medidas de atención de un paciente críticamente enfermo (33). El paciente debe internarse en una unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) para manejo crítico, implementar monitorización cardiorrespiratoria, acceso vascular (idealmente catéter central o epicutáneo), instaurar líquidos endovenosos (aporte hídrico basal o mayor si hay signos de hipovolemia), control estricto de líquidos administrados y eliminados, control neurológico, evitar ayuno y la administración de medicamentos que incrementen la posibilidad de

HA adquirida, como el ácido valproico y los corticoides (34). Se recomienda el monitoreo con electroencefalograma (EEG), dado que la severidad de los cambios registrados se correlaciona con mortalidad y con la etiología de la HA (35). El monitoreo con EEG permite, además, la detección de crisis subclínicas y optimizar el manejo anticonvulsivante (36). De observarse discordancia entre los hallazgos clínicos y los resultados del amonio, se recomienda repetir la prueba y asegurar el adecuado proceso preanalítico y analítico.

#### *Manejo específico: medidas nutricionales*

Se debe suspender el aporte exógeno de proteínas durante el tiempo necesario para disminuir las concentraciones de amonio; sin embargo, no debe ser durante un periodo mayor a 48 h. Para disminuir el catabolismo de proteínas endógenas se recomienda iniciar aporte hipercalórico pleno con carbohidratos con la infusión de dextrosa en agua destilada (DAD) al 10 % para aportar un flujo metabólico mayor que el requerido en condiciones basales de normalidad. Se recomienda iniciar con una infusión mayor o igual a 8 mg/kg/min con ajuste de acuerdo con la respuesta clínica y paraclínica (9), utilizando un acceso vascular central y, de ser necesario, administrar un flujo metabólico mayor de 12 mg/kg/min.

Se debe tomar glucometría horaria, y en caso de hiperglucemia confirmada (glucemia > 140 mg/dl) se deben evaluar los factores asociados y considerar el inicio de insulina a dosis 0,05-0,2 UI/kg/h, continuando con los controles de glucometría.

Se adicionan electrolitos según las necesidades basales y los resultados de los exámenes paraclínicos (sodio: 2-5 meq/kg/día; potasio: 1-3 meq/kg/día; calcio: 100-200 mg/kg). Se pueden aportar también lípidos, excepto en los pacientes en que se sospeche que la HA puede ser secundaria a defectos de  $\beta$ -oxidación (11).

#### *Manejo específico: medidas farmacológicas*

Estas medidas deben ser instauradas de manera inmediata, posterior a la toma de las muestras críticas para el abordaje diagnóstico.

Los medicamentos utilizados para el manejo de la HA tienen diversas categorías. Se encuentran los quelantes de amonio, como el benzoato sódico (sal sódica del ácido benzoico), el fenilacetato y el fenilbutirato.

También está disponible el N-carbamil glutamato, un análogo estructural del N-acetil glutamato. Este último es el activador natural de la carbamil fosfato sintetasa, que es la primera enzima del ciclo de la urea. En el manejo de la HA también se incluyen suplementos como la L-arginina y la L-citrulina, intermediarias importantes en el ciclo de la urea; la L-carnitina, y coenzimas.

El benzoato de sodio interactúa con la glicina para formar hipurato. La posterior excreción renal de hipurato da como resultado la pérdida de iones de amonio (37). El fenilacetato se conjuga con la glutamina en hígado y riñones, forma fenilacetilglutamina, la cual se excreta en la orina (38). El fenilbutirato es un profármaco que sufre  $\beta$ -oxidación en el hígado y forma fenilacetato, el cual se conjuga con la glutamina en el hígado y el riñón, para formar fenilacetilglutamina, que se excreta en la orina (39). Dado que la vía de excreción de los medicamentos en estos pacientes es renal, siempre se debe asegurar la adecuada hidratación y diuresis. La suplencia de intermediarios del ciclo de la urea como la L-arginina y L-citrulina son indispensables para el funcionamiento del ciclo (40).

La suplencia de L-carnitina se justifica por su papel en el incremento de producción de adenosina trifosfato, lo cual es esencial en el ciclo de la urea y, a su vez, por estimular el ciclo a través de la producción de N-acetilglutamato (41). El uso de cofactores está indicado ante la sospecha de un paciente con acidemia orgánica. Las especificaciones de presentación y dosis de estos medicamentos se aprecian en la tabla 3. (Se incluyen las presentaciones disponibles en nuestro medio actualmente)

**Tabla 3**  
Intervenciones farmacológicas para el manejo de la hiperamonemia

Medicamento	Presentación	Dosis		
		De carga en 90 minutos	De mantenimiento en 24 horas	Dosis máxima diaria
Benzoato de sodio*	Solución intravenosa 2 g/10 ml	250 mg/kg	10 mg/kg/día	500 mg/kg
Benzoato de sodio	Solución oral, al 5 % y al 20 %	250 mg/kg	250 mg/kg/día	500 mg/kg
Fenilbutirato de glicerol ***	Solución oral, 1,1 g/ml	-	5-12,4 g/m <sup>2</sup> /día	19 g
Fenilbutirato de sodio***	Gránulos recubiertos 483 mg/g	-	450-600 mg/kg/día	20 g
L-arginina	Solución oral 10 y 50 %	250 mg/kg->30 kg: 4 g/m <sup>2</sup>	300 mg/kg/día	500 mg/kg
Carbamilglutamato	Tableta dispersable de 200 mg	Bolo 100 mg/kg	100-200 mg/kg/día	---
Biotina**	10 mg, oral	-	30 mg/día, oral	30 mg/ día oral
Hidroxibalamina**	1 mg, intramuscular	-	1 mg/día	1 mg/día

\*La preparación requiere 1 g en 50 ml de glucosa al 5 % o 10 % en un frasco de vidrio protegido de la luz.

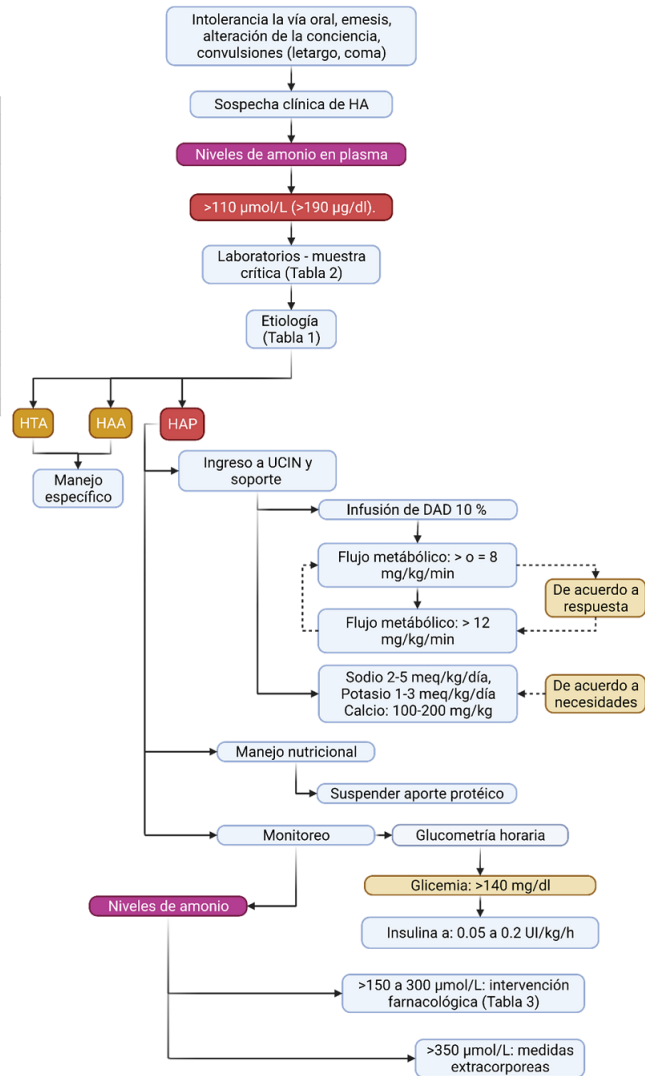
\*\*En caso de sospecha de AO, en caso de ser confirmado un DCU, retirar inmediatamente.

\*\*\*No requiere dosis de carga. Administrar tres, cuatro o más dosis divididas en partes iguales, actualmente sin registro Invima.

### Manejo específico: depuración extrarrenal de amonio

El manejo específico se debe considerar cuando haya cantidades de amonio >350  $\mu\text{mol/L}$ , si no se consigue una disminución significativa del amonio luego de instaurar las medidas nutricionales y farmacológicas o cuando no hay disponibilidad de medicamentos (42). Según la evaluación individual de cada caso, se tienen en cuenta el peso del paciente, el protocolo institucional y disponibilidad, la hemodiafiltración venovenosa/arteriovenosa continua, la oxigenación por membrana extracorpórea con hemodiafiltración, hemodiálisis, hemodiálisis con ultrafiltración, diálisis peritoneal y la exanguinotransfusión, esta última como medida transitoria antes de iniciar otras técnicas de depuración extrarrenal (9,43), siendo la más utilizada en esta población, la diálisis peritoneal.

Una guía rápida de manejo que resume los principales aspectos de la intervención terapéutica se aprecia en la figura 3.



**Figura 3**  
Guía rápida de manejo

### Evolución y severidad

Las secuelas de la HA dependen de la gravedad de los valores de amonio y del tiempo de exposición del SNC a las concentraciones elevadas de  $\text{NH}_4$ . Son más susceptibles los recién nacidos, dada su inmadurez neurológica (35). La concentración de  $\text{NH}_4$  por encima de 300  $\mu\text{mol/L}$  se considera un parámetro de gravedad; sin embargo, sobrepasar los 200  $\mu\text{mol/L}$  dentro de las 48 h posteriores al ingreso a la UCIN



es un umbral que predice mejor la mortalidad a los 28 días (OR: 5,07; IC95 %: 1,22-21,02) (44). Se ha descrito que la mortalidad en neonatos con HA por DCU es del 20 % al 30 % (45,46) y que la deficiencia específica de carbamoil fosfato sintetasa está asociada con un incremento significativo de muerte (OR: 1,13; IC95 %: 1,02-1,27) (47). En pacientes con HA por DCU, las secuelas se correlacionan con el tipo de defecto enzimático; no obstante, se ha reportado que hasta el 60 % de los casos de DCU con manejo temprano alcanzan un desarrollo intelectual normal (35). Por otra parte, se ha documentado que el riesgo de mortalidad es de 8,3 veces más para los pacientes con DCU que para los afectados por AO (48).

La respuesta a los tratamientos y el pronóstico a largo plazo varía entre las series reportadas; sin embargo, estos desenlaces dependen de la rapidez de la instauración del manejo, de la adecuada monitorización, de la etiología de la HA y de la disponibilidad de recursos terapéuticos, que incluyen medicamentos específicos para el manejo de la HA, así como la posibilidad de depuración extrarrenal de  $\text{NH}_4$  (49,50).

La HA conduce a cambios conductuales y cognitivos con secuelas a largo plazo. La HA aguda conduce a la degeneración neuronal inducida por el NMDA; mientras que la HA crónica afecta la homeostasis del óxido nítrico, del  $\text{GMP}_c$  cerebral y genera neuroinflamación (51), lo cual contribuye al deterioro cognitivo (52,53). La HA es subdiagnosticada, dado que se detecta ante sintomatología neurológica florida (54); por tanto, se debe tener en cuenta la hiperamonemia subclínica, con picos de  $\text{NH}_4$  no detectados y que deterioran paulatinamente las funciones neuronales de los pacientes, por lo cual es imperativo continuar haciendo controles periódicos de  $\text{NH}_4$  (55).

## Egreso del paciente

El egreso del paciente solo es posible si se alcanza la normalización de las concentraciones de amonio y la estabilización de los parámetros clínicos, si se han completado los estudios de

abordaje etiológico y se cuenta con diagnóstico, si se han resuelto los síntomas neurológicos o se han modulado las convulsiones y si se ha garantizado la disponibilidad de medicamentos y soporte nutricional para el manejo ambulatorio.

## Comunicación a familiares

Se debe tener claridad sobre la severidad de la enfermedad y el pronóstico reservado de la condición. Se debe educar a los familiares y cuidadores del paciente sobre los signos y síntomas de la HA, como letargo, confusión, anomalías en la marcha y vómitos, lo cual permite identificar de manera temprana recaídas y nuevos episodios. Se debe ser enfático en la importancia del tratamiento y que su cumplimiento es imperativo para evitar la encefalopatía, que puede ser letal y que el tratamiento estricto está encaminado a evitar o disminuir las secuelas neurológicas y las descompensaciones (56). Se deben realizar planes dietéticos individualizados para cada paciente y se deben clarificar las restricciones dietéticas importantes en cada visita. Adicionalmente, los pacientes y sus padres deben recibir información sobre suplementos dietéticos específicos (57).

## Manejo a largo plazo

El tratamiento a largo plazo es un desafío para los pacientes y sus familias, especialmente en el caso de las HAP, dado que son condiciones genéticas que acompañarán al paciente durante toda su vida. La adherencia a los tratamientos es un reto, debido por ejemplo a la mala palatabilidad de los suplementos de aminoácidos esenciales, el volumen y frecuencia de la dieta y la administración concomitante de medicamentos (58).

Los objetivos del tratamiento son mantener un control metabólico estable, evitar las complicaciones crónicas y los desencadenantes del catabolismo (infección, trauma) así como alcanzar un desarrollo y crecimiento normales. Los pacientes necesitarán control estricto de neurodesarrollo y crecimiento, así como la

medición periódica de las concentraciones de amonio. Se debe individualizar la prescripción de medicamentos para aumentar la excreción del nitrógeno residual (13).

Instaurar una dieta baja en proteínas, sin que se pierda el aporte base para los requerimientos nutricionales según la edad. Suplementos como L-arginina, L-citrulina y L-carnitina o ciertos aminoácidos esenciales y coenzimas dependerá de cada caso según etiología de la HA (34).

El equipo tratante debe darle a padres o acudientes un plan de manejo detallado por escrito que incluya las intervenciones farmacológicas, nutricionales y un régimen de emergencia para el tratamiento de enfermedades intercurrentes, en caso de cirugías, vacunación o traumas, descripción de banderas rojas sobre estado neurológico y consulta al servicio de urgencias. El plan de manejo debe incluir instrucciones sobre cuándo y cómo comunicarse con el equipo de errores innatos del metabolismo tratante y debe tener disponible información de la enfermedad que padece el paciente para que sea consultada en caso de atención por urgencias (59).

### Manejo integral de la hiperamonemia

Todo paciente con HA debe ser manejado en la UCIN, donde debe haber la disponibilidad de los servicios de neonatología, neurología pediátrica, nutrición clínica, nefrología pediátrica, genética clínica y grupo de manejo de los EIM. Es importante también la intervención por cuidado paliativo pediátrico y el acompañamiento de psicología para cuidadores. Posterior al egreso, debe continuar seguimiento estricto y especializado por el grupo de EIM, especialmente en el caso de la HAP.

### Referencias

1. Ali R, Nagalli S. Hyperammonemia. StatPearls. Treasure Island (FL); 2021.
2. Summar ML, Mew NA. Inborn errors of metabolism with

hyperammonemia: urea cycle defects and related disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):231-46.

3. Woo PYM, Woo AWY, Lam SW, Ko NMW, Ho JWK, Chu ACH, et al. Incidence, presentation, and risk factors for sodium valproate-associated hyperammonemia in neurosurgical patients: a prospective, observational Study. *World Neurosurg.* 2020;144:e597-e604.

4. Kaneko M, Ogasawara K, Go H, Imamura T, Momoi N, Hosoya M. Continuous hemodialysis therapy for an extremely low-birthweight infant with hyperammonemia. *Pediatr Int.* 2013;55(5):656-8.

5. Zhu X, Li X, Zhang T, Zhao L. Risk factors for valproic acid-induced hyperammonemia in chinese paediatric patients with epilepsy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(5):628-34.

6. Wu G, Jaeger LA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem.* 2004;15(8):442-51.

7. Abily-Donval L, Dupic L, Joffre C, Brassier A, Arnoux JB, Grimaud M, et al. Management of 35 critically ill hyperammonemic neonates: role of early administration of metabolite scavengers and continuous hemodialysis. *Arch Pediatr.* 2020;27(5):250-6.

8. Pérez M, Ibarra-González I, Fernández-Laínez C, Ruiz-García M, Vela-Amieva M. Hiperamonemia en la edad pediátrica: estudio de 72 casos. *Arch Pediatr Mex.* 2013;34:268-74.

9. Grupo de Consenso de Lisboa 2006 y Madrid 2007. Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos

- y de más de 30 días de vida. Madrid: Ergon; 2009.
10. Stojanovic VD, Doronjski AR, Barisic N, Kovacevic BB, Pavlovic VS. A case of transient hyperammonemia in the newborn transient neonatal hyperammonemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(4):347-50.
  11. Couce M, Bustos G, García-Alix A, Lazaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr.* 2009;70(2):183-8.
  12. Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G, et al. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. *J Hepatol.* 2012;56(1):123-8.
  13. Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Jouvét P. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies. *Hepat Med.* 2018;10:105-15.
  14. Devictor D, Tissieres P, Durand P, Chevret L, Debray D. Acute liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(6):717-29.
  15. Leung-Pineda V. Inherited disorders of the urea cycle 2019 [internet]. Disponible en: <https://www.aacc.org/science-and-research/clinical-chemistry-trainee-council/trainee-council-in-english/pearls-of-laboratory-medicine/2019/inherited-disorders-of-the-urea-cycle>.
  16. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):179-80.
  17. Najafi R, Hashemipour M, Mostofizadeh N, Ghazavi M, Nasiri J, Shahsanai A, et al. Demographic and clinical findings in pediatric patients affected by organic acidemia. *Iran J Child Neurol.* 2016;10(2):74-81.
  18. Golbahar J, Al-Jishi EA, Altayab DD, Carreon E, Bakhiet M, Alkhayyat H. Selective newborn screening of inborn errors of amino acids, organic acids and fatty acids metabolism in the Kingdom of Bahrain. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):98-101.
  19. Rocha H, Castineiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, Gonzalez Y, et al. Birth prevalence of fatty acid beta-oxidation disorders in Iberia. *JIMD Rep.* 2014;16:89-94.
  20. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care.* 2020;26(7 Suppl):S147-S54.
  21. Zaretsky JZ, Wreschner DH. Protein multifunctionality: principles and mechanisms. *Transl Oncogenomics.* 2008;3:99-136.
  22. Mann G, Mora S, Madu G, Adegoke OAJ. Branched-chain amino acids: catabolism in skeletal muscle and implications for muscle and whole-body metabolism. *Front Physiol.* 2021;12:702826.
  23. Gurina TS, Mohiuddin SS. Biochemistry, protein catabolism. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021.
  24. Schutz Y. Protein turnover, ureagenesis and gluconeogenesis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011;81(2-3):101-7.
  25. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1444-58.
  26. Limon ID, Angulo-Cruz I, Sánchez-Abdón L, Patricio-Martínez A. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage, compromises

- memory function. *Front Neurosci.* 2021;15:578922.
27. Albrecht J, Dolinska M. Glutamine as a pathogenic factor in hepatic encephalopathy. *J Neurosci Res.* 2001;65(1):1-5.
28. Llansola M, Rodrigo R, Monfort P, Montoliu C, Kosenko E, Cauli O, et al. NMDA receptors in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007;22(3-4):321-35.
29. Chen Y, Vartiainen NE, Ying W, Chan PH, Koistinaho J, Swanson RA. Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by a glutathione-dependent mechanism. *J Neurochem.* 2001;77(6):1601-10.
30. Llansola M, Montoliu C, Cauli O, Hernandez-Rabaza V, Agusti A, Cabrera-Pastor A, et al. Chronic hyperammonemia, glutamatergic neurotransmission and neurological alterations. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):151-4.
31. Gubbels CS, VanNoy GE, Madden JA, Copenheaver D, Yang S, Wojcik MH, et al. Prospective, phenotype-driven selection of critically ill neonates for rapid exome sequencing is associated with high diagnostic yield. *Genet Med.* 2020;22(4):736-44.
32. Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of Exome sequencing for infants in intensive care units: ascertainment of severe single-gene disorders and effect on medical management. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):e173438.
33. Haberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192-230.
34. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, Jouvett P, Picca S, Mew NA, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(8):471-82.
35. Pontoizeau C, Roda C, Arnoux JB, Vignolo-Diard P, Brassier A, Habarou F, et al. Neonatal factors related to survival and intellectual and developmental outcome of patients with early-onset urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2020;130(2):110-7.
36. Wiwattanadittakul N, Prust M, Gaillard WD, Massaro A, Vezina G, Tsuchida TN, et al. The utility of EEG monitoring in neonates with hyperammonemia due to inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab.* 2018;125(3):235-40.
37. Misel ML, Gish RG, Patton H, Mendler M. Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(4):219-27.
38. De Las Heras J, Aldamiz-Echevarría L, Martínez-Chantar ML, Delgado TC. An update on the use of benzoate, phenylacetate and phenylbutyrate ammonia scavengers for interrogating and modifying liver nitrogen metabolism and its implications in urea cycle disorders and liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(4):439-48.
39. Burrage LC, Jain M, Gandolfo L, Lee BH, Members of the Urea Cycle Disorders C, Nagamani SC. Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched-chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):131-5.
40. Schrettl V, Felgenhauer N, Rabe C, Fernando M, Eyer F. L-Arginine in the treatment of valproate overdose - five clinical cases. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(4):260-6.

41. Nakanishi H, Hayakawa Y, Kubota Y, Kurosaki M, Osawa L, Inada K, et al. Impaired brain function improved by L-carnitine in patients with cirrhosis: evaluation using near-infrared spectroscopy. *Sci Rep.* 2020;10(1):13566.
42. Robinson JR, Conroy PC, Hardison D, Hamid R, Grubb PH, Pietsch JB, et al. Rapid resolution of hyperammonemia in neonates using extracorporeal membrane oxygenation as a platform to drive hemodialysis. *J Perinatol.* 2018;38(6):665-71.
43. Ikeri K, Cardona VQ, Hagan-Brown A, Young M, Schneider M, Menkiti O. ECMO as a platform for rapid ammonia removal in a neonate with multienzyme urea cycle disorder. *J Extra Corpor Technol.* 2020;52(1):58-62.
44. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1660-70.
45. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):116.
46. Hediger N, Landolt MA, Díez-Fernández C, Huemer M, Haberle J. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(4):689-98.
47. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(5):839-47.
48. Celik M, Akdeniz O, Ozgun N. Efficacy of peritoneal dialysis in neonates presenting with hyperammonaemia due to urea cycle defects and organic acidaemia. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(3):330-5.
49. Karam PE, Habbal MZ, Mikati MA, Zaatari GE, Cortas NK, Daher RT. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: a twelve-year experience. *Clin Biochem.* 2013;46(18):1787-92.
50. Porta F, Peruzzi L, Bonaudo R, Pieretti S, Busso M, Cocchi E, et al. Differential response to renal replacement therapy in neonatal-onset inborn errors of metabolism. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(10):957-61.
51. Balzano T, Dadsetan S, Forteza J, Cabrera-Pastor A, Taoro-Gonzalez L, Malaguarnera M, et al. Chronic hyperammonemia induces peripheral inflammation that leads to cognitive impairment in rats: Reversed by anti-TNF-alpha treatment. *J Hepatol.* 2020;73(3):582-92.
52. Monfort P, Cauli O, Montoliu C, Rodrigo R, Llansola M, Piedrafita B, et al. Mechanisms of cognitive alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy: therapeutical implications. *Neurochem Int.* 2009;55(1-3):106-12.
53. Montoliu C, Rodrigo R, Monfort P, Llansola M, Cauli O, Boix J, et al. Cyclic GMP pathways in hepatic encephalopathy. Neurological and therapeutic implications. *Metab Brain Dis.* 2010;25(1):39-48.
54. Gil Campos M, Blasco-Alonso J, Sierra Corcoles C, Cuevas Cervera JL, Arrabal Fernández L, Aldamiz Echevarria L, et al. [Spanish multicenter study: hyperammonemia not associated with inborn errors of metabolism in children]. *Nutr Hosp.* 2017;34(4):814-9.

55. García-García R, Cruz-Gómez AJ, Urios A, Mangas-Losada A, Forn C, Escudero-García D, et al. Learning and memory impairments in patients with minimal hepatic encephalopathy are associated with structural and functional connectivity alterations in hippocampus. *Sci Rep.* 2018;8(1):9664.
56. Haberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr.* 2011;170(1):21-34.
57. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):880-7.
58. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 Suppl):S56-60; discussion S-1.
59. Galal NM, Fouad HM, Saied A, Dabnon M. Hyperammonemia in the pediatric emergency care setting. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26(12):888-91.

## Notas

- 1 Conversión:  $\text{NH}_4: \mu\text{mol}/L = \mu\text{g}/\text{dl} \times 0,59$