



<http://dx.doi.org/10.18233/APM43No5pp293-3132253>

# Actualización para el tratamiento de la hiperamonemia aguda en pacientes con errores innatos del metabolismo

## Update for the diagnosis and treatment of acute hyperammonemia in patients with inborn errors of metabolism

Lizbeth López-Mejía,<sup>1</sup> Nuria Francisco-Revilla Estivill,<sup>2</sup> Sara Guillén-López,<sup>1</sup> Itzel Carrillo-Nieto,<sup>1</sup> Cynthia Fernández-Lainez,<sup>1</sup> Isabel Ibarra-González,<sup>3</sup> Marcela Vela-Amieva,<sup>1</sup> Leticia Belmont-Martínez<sup>1</sup>

### Resumen

La hiperamonemia aguda (HAA) es una urgencia médica que causa daño neurológico y puede conducir a daño neurológico o incluso la muerte. En los pacientes con errores innatos del metabolismo (EIM) se presenta con mayor frecuencia, sobre todo en eventos de descompensación metabólica, ameritando atención de terapia intensiva. Los EIM que principalmente causan HAA incluyen los defectos del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, defectos de oxidación de ácidos grasos y los defectos del ciclo de la carnitina. Ante un evento de HAA el objetivo primordial es preservar la vida y la integridad del sistema nervioso central, disminuyendo los niveles sanguíneos de amonio hasta valores normales, mediante tratamiento médico urgente, soporte vital y nutrición individualizada. El conocer los medicamentos y métodos disponibles para la remoción del amonio, así como las necesidades energéticas, proteicas, suplementos, cofactores y vitaminas, es muy importante para la correcta toma de decisiones médicas y nutricionales en cada paciente tomando en cuenta su condición clínica, bioquímica y enfermedad de base. El objetivo de este trabajo es presentar conceptos actuales sobre el tratamiento de la HAA en pacientes con EIM.

**PALABRAS CLAVE:** hiperamonemia, defectos del ciclo de la urea, aminoácidos, errores innatos del metabolismo, acidemias orgánicas, defectos de la beta oxidación, enfermedades raras.

### Abstract

Acute hyperammonemia (HAA) is a medical emergency, that cause neurological damage, complications or even death. HAA occurs most frequently in patients with inborn errors of metabolism (IEM), especially in events of metabolic decompensation, and require intensive care. The IEM that mainly cause HAA include; urea cycle defects, organic acidemias, fatty acid oxidation disorders and carnitine cycle defects. In HAA, the primary aim is to preserve life and the integrity of the central nervous system, decreasing blood ammonia levels to normal, with urgent medical treatment, individualized life support and nutrition. Knowledge of the available drugs, the ammonium removal methods, as well as the energy and protein requirements, supplements, cofactors and vitamins; is very important for individualize the medical and nutritional treatment according to their biochemical, clinical profiles and underlying disease. The objective of this work is to present current concepts regarding the treatment of HAA in patients with inborn errors of metabolism.

**KEYWORDS:** hyperammonemia, urea cycle disorders, amino acids, inborn errors of metabolism, organic acidemias, fatty acid oxidation defects, carnitine cycle defects

<sup>1</sup> Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México

<sup>2</sup> Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM-Instituto Nacional de Pediatría, México

<sup>3</sup> Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

**Recibido:** 10 de marzo de 2021

**Aceptado:** 26 de septiembre de 2022

### Correspondencia:

Leticia Belmont-Martínez  
leticia.belmont@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** López-Mejía L, Revilla Estivill NF, Guillén-López S, Carrillo-Nieto I, Fernández Lainez C, Ibarra González I, Vela Amieva M, Belmont Martínez L. Acta Pediatr Mex 2022; 43 (5): 293-313.

## INTRODUCCIÓN

### Patofisiología de la hiperamonemia

El amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) es una molécula que se produce del catabolismo de las proteínas. El  $\text{NH}_4^+$  se produce en gran cantidad en el intestino delgado por deaminación de la glutamina y en el hígado es eliminado a través del ciclo de la urea. Todos los días, un individuo que consume una dieta rica en proteínas, produce cerca de 1,000 mmol de  $\text{NH}_4^+$ ; esta cantidad incluye al  $\text{NH}_4^+$  que proviene del metabolismo de los alimentos (proteínas exógenas) y al originado por el catabolismo del organismo, especialmente del músculo (proteína endógena). El catabolismo endógeno de las proteínas aumenta cuando hay fiebre, ayuno, desnutrición, infecciones o estrés.<sup>1</sup> Una pequeña proporción de  $\text{NH}_4^+$  se reutiliza para sintetizar proteínas, creatinina, poliaminas, arginina, nucleótidos y otros compuestos, y el resto es un producto de desecho neurotóxico que debe ser eliminado de manera rápida y eficiente.<sup>1,2</sup> La principal forma de eliminación del  $\text{NH}_4^+$  es el ciclo de la urea, que se lleva a cabo en los hepatocitos periportales, el remanente es removido por la glutamina sintetasa que es una enzima localizada en los hepatocitos perivenosos que le incorpora una molécula de  $\text{NH}_4^+$  al glutamato para formar glutamina.<sup>2,3</sup>

La hiperamonemia (HA) se define como la elevación de las concentraciones de  $\text{NH}_4^+$  en la sangre. Las concentraciones sanguíneas normales de  $\text{NH}_4^+$  varían según la edad<sup>4</sup> (**cuadro 1**). En los neonatos las concentraciones de  $\text{NH}_4^+$  son mayores que en los adultos y pueden variar según la edad gestacional.

El objetivo de este escrito es brindarle al personal médico conocimientos actualizados y prácticos para el tratamiento de la hiperamonemia aguda (HAA) en pacientes con errores innatos del metabolismo (EIM).

**Cuadro 1.** Valores de referencia de amonio venoso por método enzimático, de acuerdo a distintas edades

Intervalo de edad	Valor de referencia de amonio ( $\mu\text{mol/L}$ )*
Neonatos pre-término en los primeros 7 días	45 – 97
Recién nacidos de término	80 – 90
Lactantes de 1 a 11 meses	21 – 50
Niños de 1 a 17 años	11-35
Adultos	< 30

\*Los valores de referencia pueden variar de acuerdo con la metodología y la población.

La HAA causa edema cerebral, altera las sinapsis e induce muerte neuronal y de las células de la glía. El cerebro en desarrollo es más susceptible al daño por HAA, aunque en los individuos mayores en los que las suturas craneales ya están cerradas, el edema cerebral puede tener consecuencias más graves tales como hernia cerebral.<sup>4</sup>

El  $\text{NH}_4^+$  se difunde libremente del torrente sanguíneo al cerebro, pasando con facilidad la barrera hematoencefálica. Puede perturbar la homeostasis del potasio y el transporte de agua a través de las acuaporinas. La HAA produce inflamación de los astrocitos y edema cerebral citotóxico,<sup>5</sup> puede liberar el calcio e inhibir al transportador glutamato-aspartato, provocando un exceso de glutamato en los espacios sinápticos y una excesiva despolarización de las neuronas glutaminérgicas mediada por el receptor N-metil-D-aspartato glutamato, lo que altera el metabolismo del óxido nítrico y de la Na/K-ATPasa. En consecuencia, hay disminución del trifosfato de adenosina, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y aumento de la apoptosis.<sup>6</sup> La HAA también perturba los sistemas colinérgico y serotoninérgico. En modelos animales la HA inhibe el crecimiento axonal y dendrítico en el cerebro en desarrollo y altera las vías de transducción, lo cual puede explicar la discapacidad cognitiva, las dificultades conductuales y la epi-

leptia observada en los individuos con defectos del ciclo de la urea (DCU).<sup>7</sup>

### Etiología y factores desencadenantes de HA

La HAA se presenta en muchas entidades nosológicas, además de los EIM. Las causas pueden ser primarias, siendo las más frecuentes los DCU, o secundarias, como las acidemias orgánicas (AO), algunos defectos de la oxidación de ácidos grasos (DOAG) y defectos del ciclo de la carnitina, entre otros. Puede existir HA por factores no relacionados con un EIM, como la exposición a ciertos medicamentos, la nutrición parenteral o la falla hepática. Las principales causas de HA se presentan en el **Cuadro 2**.<sup>8,9,10,11</sup>

En los pacientes con EIM, la transgresión dietética, falta de adherencia al tratamiento, infecciones, estreñimiento, fiebre, procedimientos quirúrgicos, aplicación de vacunas, ayuno, menstruación, embarazo y estrés pueden desencadenar la HAA.<sup>12</sup>

### Epidemiología de la HA

No se conocen los datos exactos. En USA se estima que la HA se presenta en 1:25,000 recién nacidos vivos.<sup>6</sup> En pacientes con diagnóstico de EIM, en una muestra de 72 pacientes, la HA se presentó en el 34.7%.<sup>13</sup>

### Manifestaciones clínicas de HAA

Las manifestaciones son consecuencia de la neurotoxicidad del  $\text{NH}_4^+$  y pueden variar según la edad y el tipo de defecto enzimático. Las principales manifestaciones clínicas de HAA, se muestran en el **Cuadro 3**.

### Toma de muestra para la determinación de $\text{NH}_4^+$

La determinación bioquímica de  $\text{NH}_4^+$  en sangre es un procedimiento delicado que debe realizarse con cuidado para tener resultados confiables. La muestra debe extraerse con el paciente lo más relajado posible y de preferencia sin llanto, ya

**Cuadro 2.** Causas de HAA<sup>10</sup>

	Condición	Gen	Mecanismo
Hiperamonemia primaria defectos del ciclo de la urea	<b>Deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea</b>		
	Deficiencia de N-acetilglutamato sintasa	NAGS	Bloqueo enzimático en el ciclo de la urea
	Deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa	CPS1	
	Deficiencia de Ornitina transcarbamilasa	OTC	
	Deficiencia de Argininosuccinato sintetasa	ASS1	
	Deficiencia de Arginocucinato liasa	ASL	
Deficiencia de Arginasa	ARG-1		

Defectos del trasportador de ciclo de la urea			
	Síndrome Hiperamonemia- hiperornitonemia- homocitrulinuria	SLC25A15	Falta de ornitina mitocondrial de los sustratos de OTC
	Citrulinemia tipo II	SCL25A13	Falta de ácido aspártico como uno de los sustratos de ASS
Acidemias orgánicas			
Hiperamonemia secund- aria con inhibición del ciclo de la urea	Aciduria metilmalónica	MUT	Inhibición de NAGS por metilcitrato
	Aciduria propiónica	PCCB PCCA	Inhibición de NAGS por metilcitra- to, propionil-CoA, depleción del glutamato
	Aciduria Isovalérica	IVA	Inhibición de NAGS por isovaleril- CoA, depleción de acetil-CoA
Hiperamonemia secund- aria con insuficiencia funcional del ciclo de la urea	Defectos de la oxidación de ácidos grasos y del ciclo de la carnitina		
	Deficiencia de Acil-CoA deshidro- genasa de cadena media	ACADM	Falta de acetil-CoA, acilación grasa de CPS1
	Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa	ETFHDH ETF A, ETFB	Falta de acetil-CoA, acilación grasa de CPS1
	Deficiencia de carnitin palmitoil- transferasa II	CPT2	Falta de acetil-CoA, inhibición de CPS1
	Carnitina acilcarnitna traslocasa	SLC25A20	Falta de acetil-CoA, inhibición de CPS1
Deficiencias de sustrato			
	Intolerancia a la proteína lisinúrica	SLC7A7	Falta de sustratos arginina y ornitina del ciclo de la urea
	Deficiencia de pirrolina-5-carboxi- lato sintetasa	ALDH18A1	Falta de sustratos arginina y ornitina del ciclo de la urea
	Deficiencia de Piruvato carboxi- lasa	PC	Falta de ácido aspártico como uno de los sustratos de ASS
	Deficiencia de ornitina amino- transferasa	OAT	Falta de ornitina como uno de los sustratos de OTC
	Deficiencia de anhidrasa carbóni- ca Va	CA5A	Falta de HCO <sub>3</sub> como uno de los sustratos de CPS1
Otras			
	Síndrome hiperinsulinismo-hipera- monemia	GLUD1	Mayor producción de amonio, me- nor disponibilidad de glutamato
	Desordenes mitocondriales	TMEM70	Producción alterada de ATP
	Deficiencia de Glutamina sintetasa	GLUL	Desintoxicación insuficiente de amonio
Condiciones adquiridas que inducen hiperamo- nemia	Falla hepática aguda o crónica		Reducción de la capacidad del ciclo de la urea, disminución de la función de GS debido a la inhibición por nitración de tirosina, derivaciones portosistémicas

Tratamiento con ácido valpróico	Inhibición de NAGS por metabolitos del ácido valproico, depleción de carnitina
Tratamiento con L-asparaginasa	Aumento de la producción de amonio debido a la hidrólisis de asparagina
Organismos productores de ureasa	Aumento de la producción de amonio en el tracto urinario o el intestino
Nutrición parenteral (NPT)	Composición desequilibrada de la NPT con deficiencia relativa de arginina
Deficiencia nutricional de carnitina	Deterioro de la oxidación de los ácidos grasos que conduce a la falta de acetil-CoA
Cistoscopia con soluciones con glicina	Mayor producción de amonio por sobrecarga de nitrógeno
Postrasplante de pulmón y médula ósea	Actividad disminuida de la glutamina sintetasa y expresión de proteínas de causa desconocida
Malformaciones vasculares	Derivación portosistémica
Hiperamonemia transitoria del recién nacido	Derivación portosistémica ( no probado)

<sup>10</sup> Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. Arch Biochem Biophys. 2013;536(2):101-108. doi:10.1016/j.abb.2013.04.009.

que la tensión muscular y el uso de torniquetes pueden incrementar el valor hasta en un 10-15%; este incremento se debe a la liberación de  $\text{NH}_4^+$  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 bien ajustado, con anticoagulante específico (heparina libre de  $\text{NH}_4^+$ ), mezclarse suavemente por inversión; se debe colocar en un recipiente con hielo picado para mantener fría la muestra. El transporte al laboratorio debe ser inmediato y debe centrifugarse y analizarse lo más pronto posible. El  $\text{NH}_4^+$  se puede determinar en sangre arterial o venosa,<sup>14</sup> pero en la práctica y considerando que generalmente se tienen que tomar muestras seriadas, es preferible la sangre venosa, puesto que las punciones arteriales son difíciles, dolorosas y pueden tener mayores complicaciones, tales como hematomas y aneurismas de la arteria radial o isquemia de la extremidad, entre otras.<sup>15</sup>

Los valores de referencia de  $\text{NH}_4^+$  y las unidades en las que se expresa su concentración varían dependiendo de la metodología utilizada para su cuantificación, sin embargo, en la mayoría de los textos se refiere el  $\text{NH}_4^+$  en  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>16</sup>

Para la interpretación de los valores de  $\text{NH}_4^+$  se puede utilizar la siguiente fórmula de conversión:

Para convertir de:	Multiplicar por el factor de conversión:
$\mu\text{g/dL}$ a $\mu\text{mol/L}$	0.5872

Ejemplo: Para convertir un resultado de 50  $\mu\text{g/dL}$ , multiplicar por el factor de conversión para obtener el resultado en  $\mu\text{mol/L}$ :

$$50 \mu\text{g/dL} * 0.5872 = 29.36 \mu\text{mol/L}$$

**Cuadro 3.** Manifestaciones clínicas de la hiperamonemia aguda.<sup>1,7,10,16</sup>

Nivel de amonio	Datos clínicos
100-200 $\mu\text{mol/L}$	Vómito Hiporexia Rechazo al alimento Irritabilidad Alteración de la marcha Reacción lenta al estímulo verbal Disartria Somnolencia Letargo Cuadro clínico similar a la sepsis
200-400 $\mu\text{mol/L}$	Mareo Confusión mental Obnubilación Alteración de conducta Desorientación Reacción lenta al estímulo físico Ataxia Agitación Alucinaciones Síntomas psiquiátricos Convulsiones Dificultad respiratoria (hiperventilación) Hipo/Hipertermia Pérdida de la visión
> 400 $\mu\text{mol/L}$	Apnea Edema cerebral Falla hepática Falla circulatoria Coma Falla multiorgánica
>1000 $\mu\text{mol/L}$	Decorticación Muerte cerebral

## TRATAMIENTO DE LA HAA

Los niveles elevados de  $\text{NH}_4^+$  ameritan acciones inmediatas, ya que pueden comprometer la vida y dejar secuelas neurológicas irreversibles. Los principales medicamentos y métodos de remoción de  $\text{NH}_4^+$  se detallan en el **Cuadro 4**.

El manejo farmacológico de la HA debe ser individualizado de acuerdo con la etiología, las condiciones generales del paciente, niveles de  $\text{NH}_4^+$  y disponibilidad de los medicamentos. La recomendación es utilizar los fármacos de

primera línea, sin embargo, se pueden combinar para optimizar su acción.

Es importante considerar que cuando el paciente presenta valores de  $\text{NH}_4^+ > 100 \mu\text{mol/L}$  se elimina el aporte de proteína por un máximo de 48 horas o hasta que el  $\text{NH}_4^+$  se encuentre por debajo de  $100 \mu\text{mol/L}$ . El monitoreo debe realizarse según la evolución clínica, cada 6 a 24 horas, hasta tener niveles normales.

## 1. Agentes reductores de la producción de amonio

### 1.1 Disacáridos no absorbibles

#### Lactulosa y lactitol

**Mecanismo de acción:** la lactulosa, conocida como 1,4  $\beta$  galactósido-fructosa, es un disacárido sintético compuesto de galactosa y fructosa. El lactitol también es un disacárido, formado por galactosa y sorbitol.<sup>2,17,18</sup> La mucosa del intestino delgado no posee las enzimas para degradar estos disacáridos, por lo que llegan al colon intactos. En el colon, la  $\beta$ -galactosidasa metaboliza la lactulosa en ácido láctico, ácido metanóico y ácido acético, y el lactitol en ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, lo que provoca acidificación en el colon y un aumento de la presión osmótica.<sup>17,19</sup>

La reducción del pH intestinal favorece la conversión del amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) producido por las bacterias intestinales, en  $\text{NH}_4^+$ , el cual es incapaz de atravesar membranas biológicas. Además, el pH ácido destruye las bacterias productoras de ureasa involucradas en la producción de amonio. La lactulosa también inhibe la actividad de la glutaminasa intestinal, evitando la absorción intestinal de glutamina y su conversión a  $\text{NH}_4^+$ .<sup>17,20,21</sup>

**Administración:** La solución estándar vía oral (v.o.) de la lactulosa es de 10 g/15 ml. Dosis en

**Cuadro 4.** Fármacos utilizados en el tratamiento de HA

Fármacos de 1ª. línea	Dosis	Fármacos de 2ª. línea	Dosis	Fármacos complementarios	dosis
Benzoato de sodio	<20 kg: 250-500 mg/kg/día v.o. en 2-3 dosis, > 20 kg 5.5 g/m <sup>2</sup>	Lactulosa	lactantes 0.30.4/kg/día, niños 40-90 ml/día, adultos 30-45 ml cada 2-3 horas v.o.	L-carnitina	400 mg/kg/día v.o., mantenimiento 100-400 mg/kg/día en 3-4 dosis.
Fenilbutirato de sodio	250-600 mg/kg/día v.o. ó 10-13 g/m <sup>2</sup> SC/día, en 4-6 tomas. Dosis máxima 20 g/día	Lactitol	0.5 a 0.7 g/kg/día v.o. en 3 tomas diarias. Por v.r 500 ml de solución al 40% 4-6 veces al día	biotina	10-40 mg/día i.v ó v.o.
Ácido carglúmico	HA aguda 100-250 mg/kg/día. tratamiento a largo plazo 10-100 mg/kg/día v.o.	Polietilenglicol	1-1.5 mg/kg/día v.o. Adultos 190-280 gr. en 3-4 litros de agua, durante 2-4 horas	hidroxocobalamina	1mg/día i.v ó intramuscular
		Neomicina	50-100 mg/kg/día o 2.5-7 g/m <sup>2</sup> SC/día cada 4-6 horas, sin exceder 12 g/día v.o.		
		Rifaximina	niños de 2 a 12 años 20-30 mg/kg/día en 2-4 dosis v.o.		
		Metronidazol	<12 años 20-30 mg/kg/día, por v.o., cada 8 h. >12 años 500 mg c/8 h.		
		Arginina	En HA. 250-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) i.v Mantenimiento 250 mg/kg/d.		
		L-Citrulina	100-200 mg/kg/d v.o		

lactantes 0.3-0.4/kg/día, divididos en 3-4 dosis al día,<sup>18</sup> niños 40-90 ml/día en 3-4 dosis y adultos 30-45 ml cada 2-3 horas.<sup>22</sup>

Las dosis deben ser suficientes para acidificar las heces (pH menor a 6), pero no necesariamente causar diarrea, el objetivo es obtener de 2-3 evacuaciones blandas al día.<sup>17</sup>

Si existe riesgo de broncoaspiración se puede administrar vía rectal (v.r.). Se sugiere administrar en niños los enemas a 10ml/kg de agua y retenerlo en el colon durante una hora, repetirlo cada 2 horas hasta que se resuelva el episodio de HAA. La posición del paciente debe ser en decúbito lateral para optimizar la distribución intestinal.<sup>17</sup>

La dosis inicial de lactitol en polvo es de 0.5 a 0.7 g/kg/día v.o. dividido en 3 tomas diarias y se ajusta según la respuesta del paciente. Por v.r. se pueden administrar 500 ml de solución al 40% 4-6 veces al día.<sup>19</sup>

**Contraindicaciones:** pacientes con galactosemia, obstrucción o patología intestinal que contraindique la vía enteral, o con desequilibrio hidroelectrolítico, inmunosupresión y/o con riesgo de traslocación bacteriana.<sup>17,19</sup>

**Efectos adversos:** calambres abdominales, flatulencia, distensión abdominal, náuseas, desequilibrio electrolítico, diarrea. La presencia de diarrea depende de la dosis, al disminuirla, este efecto debe ceder.<sup>17,2,23</sup> Ambos disacáridos

tienen efectos adversos similares, sin embargo, el lactitol tiene mejor tolerancia produciendo menos episodios de diarrea y flatulencias.<sup>24</sup>

**Interacciones:** los antibióticos orales pueden disminuir bacterias del colon necesarias para la degradación de la lactulosa. Los antiácidos no absorbibles pueden evitar la disminución de pH deseada.<sup>22</sup>

### Polietilenglicol (PEG)

**Mecanismo de acción:** el PEG es un polímero no absorbible por el tracto gastrointestinal, que se caracteriza por su biocompatibilidad, anfifilicidad (capacidad de ser hidrofílica e hidrofóbica a la vez) y alta capacidad de hidratación.<sup>25</sup> Debido a estas propiedades, actúa como un laxante osmótico muy eficaz.<sup>26</sup> En un estudio realizado por Rahimi RS y cols. se observó que pacientes con HA a quienes se les administró PEG, tuvieron niveles más bajos de amonio después de 24 horas en comparación a los que se les administró lactulosa.<sup>27</sup>

**Administración:** existen distintas presentaciones disponibles dependiendo del peso molecular, las más comunes son PEG 3350 y PEG 4000.<sup>25</sup> Algunas formulaciones de PEG contienen electrolitos añadidos, como cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio.<sup>27</sup> En niños se sugiere de 1-1.5 mg/kg/día v.o. dividido en 2 dosis y en adultos con encefalopatía, a dosis de 190-280 gramos disueltos en 3-4 litros de agua, administrado durante 2-4 horas.<sup>28,29</sup> Realizaron un estudio en el que compararon la administración de PEG con lactulosa y lactulosa sola, en pacientes con encefalopatía, encontrando más efectivo el tratamiento de PEG con lactulosa.<sup>28</sup>

**Contraindicaciones:** pacientes alérgicos o con obstrucción intestinal. En alteraciones hidroelectrolíticas, se debe prescribir con precaución. En niños con alteraciones en la mecánica de

la deglución, se debe manejar con cuidado y administrar mediante una sonda nasogástrica bien colocada, ya que al ser el PEG un material no absorbible, su aspiración puede causar complicaciones pulmonares graves.<sup>26</sup>

**Efectos adversos:** flatulencia, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea e incontinencia fecal. En un estudio que compara la administración de lactulosa y de PEG, se observó que la lactulosa causa más distensión abdominal, mientras que el PEG más episodios de diarrea.<sup>29</sup> En ocasiones, puede ocasionar desequilibrios hidroelectrolíticos y deshidratación.<sup>27</sup>

**Interacciones:** no se ha demostrado tener interacciones con otros medicamentos.<sup>26</sup>

## 1.2 Antibióticos

### Neomicina

**Mecanismo de acción:** es un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos, de amplio espectro con baja absorción a nivel sistémico (3-5%), su principal acción es disminuir la carga bacteriana a nivel intestinal, con la consecuente disminución de la producción de  $\text{NH}_4^+$  y sustancias nitrogenadas.<sup>30</sup>

**Administración:** por v.o. la dosis es de 50-100 mg/kg/día o 2.5-7 g/m<sup>2</sup>SC/día cada 4-6 horas, sin exceder 12 g/día. La duración de la terapia no debe sobrepasar los 3 días. La dosis se debe ajustar en pacientes con insuficiencia renal.<sup>22</sup>

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad al fármaco, alteración de motilidad intestinal, patología intestinal que contraíndique la vía enteral miastenia grave, enfermedad inflamatoria intestinal o ulcerativa.

**Efectos adversos:** con frecuencia náusea, vómito, diarrea, malabsorción, eritema cutáneo, urticaria, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se encuentran



reportados: bloqueos neuromusculares, alteración de transaminasas y sobreinfecciones por candida en tratamientos prolongados.

**Interacciones:** potencia efecto de anticoagulantes orales, disminuye la absorción de digoxina y metotrexate. Su efecto ototóxico y nefrotóxico se potencia en combinación con otros fármacos que comparten estos efectos.

### Rifaximina

**Mecanismo de acción:** es un fármaco no absorbible, ya que solo puede detectarse en sangre menos del 1% de la dosis administrada. Tiene actividad específica a nivel intestinal, funcionando como un antibiótico de amplio espectro que disminuye la actividad de las endotoxinas bacterianas a nivel intestinal, disminuyendo la producción de  $\text{NH}_4^+$ .<sup>31</sup>

**Administración:** la dosis v.o. en niños de 2 a 12 años es de 20-30 mg/kg/día en 2-4 dosis.<sup>22</sup>

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad, obstrucción, patología intestinal que contraindique la vía enteral y úlceras intestinales severas.

**Efectos adversos:** diarrea, dolor abdominal, alteraciones hidroelectrolíticas (hipernatremia e hipercalcemia), urticaria, mareo, cefalea, distensión abdominal, vómitos y tenesmo rectal.

**Interacciones:** dado que incrementa la actividad enzimática de CYP3A4, interfiere con anticoagulantes como la warfarina.<sup>32</sup>

### Metronidazol

**Mecanismo de acción:** pertenece a un grupo de fármacos llamados 5-nitro-imidazoles, de amplio espectro que tiene efecto sobre bacterias anaerobias a nivel intestinal, modificando la distribución de la flora, reduciendo la producción endógena de amonio a nivel intestinal.<sup>30</sup>

**Administración:** la dosis en menores de 12 años es de 20-30 mg/kg/día, por v.o., dividido cada 8 horas. En mayores de 12 años es de 500 mg c/8 horas. En caso de disfunción hepática se recomienda una disminución de dosis del 50 al 67%.<sup>22</sup> Hay que ajustar la dosis en pacientes con disminución de filtración glomerular menor de 10 ml/min.

**Contraindicaciones:** no se debe de administrar en caso de hipersensibilidad a este fármaco o a derivados nitroimidazólicos y en patología intestinal que contraindique la vía enteral.

**Efectos adversos:** dolor epigástrico, náuseas, vómito, diarrea, rash, urticaria, y menos frecuente cefalea, neuropatía sensorial periférica, vértigo, diplopía y miopía.

**Interacciones:** incrementa la eliminación de metronidazol en uso conjunto con fenitoína y fenobarbital, puede potenciar el efecto anticoagulante aumentando el riesgo de hemorragia. Se han reportado efectos secundarios psicóticos en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

### 1.3 Benzoato de sodio

**Indicaciones:** encefalopatía en EIM especialmente en DCU, encefalopatía hepática y cirrosis.<sup>33</sup>

**Mecanismo de acción:** el benzoato de sodio se conjuga con la coenzima A para formar benzoil CoA, éste se acila con la glicina en la mitocondria del hígado y los riñones con ayuda de la enzima glicina N-aciltransferasa para formar hipurato (ácido hipúrico), el cual es rápidamente excretado por los riñones a través de la secreción tubular por la filtración glomerular. Un mol de hipurato contiene una mol de nitrógeno. Por lo tanto, 1 mol de nitrógeno es removida por 1 mol de benzoato cuando es conjugada con la glicina, el hipurato formado puede servir como un vehículo alternativo para remover el nitrógeno y disminuir las concentraciones de  $\text{NH}_4^+$ .<sup>33,34,35</sup>

**Administración:** en menores de 20 kg: 250-500 mg/kg/día v.o. dividido en 2-3 dosis,<sup>35,36</sup> en niños mayores de 20 kg: 5.5 g/m<sup>2</sup> S. C. como primera dosis o primer bolo, pasar en 90 min, posteriormente 5.5 g/m<sup>2</sup> S. C./día.<sup>37,38</sup> En recién nacidos a 7 meses, la actividad de la glicina N-aciltransferasa va de 5-40%, el pico de la actividad se da a partir de los 18 meses de edad.<sup>39</sup>

**Contraindicaciones:** su uso en algunos DOAG está controvertido,<sup>36</sup> insuficiencia renal, conjugación hepática afectada, hipernatremia, edema, falla congestiva cardiaca y patología intestinal que contraindique la vía enteral.<sup>34</sup>

**Efectos adversos:** náusea, vómito, sabor salado, sensación de quemadura al tragar, dolor epigástrico, (para mejor tolerancia se diluye al 10% en una solución con hidratos de carbono), hipocalemia e hipernatremia. En pacientes con deshidratación o diarrea hay que considerar que 1 g de benzoato de sodio contiene 160 mg de sodio.<sup>34,35,38</sup> Puede ser nefrotóxico y hepatotóxico a largo plazo.<sup>36</sup>

**Interacciones:** la penicilina compite con el hipurato para la secreción activa en los túbulos renales.<sup>34</sup>

**Precauciones:** se debe considerar el contenido de sodio por gramo de benzoato al calcular el aporte diario de sodio por otras vías y monitorizar su concentración sérica, especialmente en desnutridos y cardiópatas.

#### 1.4 Fenilbutirato de sodio

**Mecanismo de acción:** el fenilbutirato es una prodroga que se transforma en fenilacetato de sodio, al combinarse con glutamina, forma fenilacetilglutamina, consiguiéndose la eliminación urinaria de 2 moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato.

**Administración:** 250-600 mg/kg/día v.o. o 10-13 g/m<sup>2</sup> S.C./día, dividido en 4-6 tomas. Dosis máxima 20 g/día.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad, sospecha de AO, hipertensión arterial grave o no controlada, falla cardiaca, falla renal y patología intestinal que contraindique la vía enteral.

**Efectos adversos:** puede ocurrir hipernatremia dado que cada gramo de fenilbutirato contiene 125 mg de sodio. La excreción de fenilacetilglutamina y de hipurato, aumentan la pérdida urinaria de potasio provocando hipocalemia y alcalosis metabólica. 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:** iguales que el benzoato de sodio.<sup>16,40</sup>

## 2. Agentes que incrementan la remoción de amonio

### 2.1 Ácido carglúmico

El ácido carglúmico o N-carbamilglutamato se ha utilizado en humanos desde 1981 en pacientes con deficiencia de NAGS, y ha demostrado gran utilidad en tratamiento agudo y a largo plazo en algunas AO, al disminuir los niveles de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> rápidamente y al reducir los episodios de HA.

**Indicaciones:** en HA debida a una deficiencia primaria de N-acetilglutamato sintasa. HA secundaria en acidemias isovalérica, metilmalónica, propiónica y en algunos casos de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (maple).<sup>41</sup>

**Mecanismo de acción:** el ácido carglúmico es un análogo sintético del N-acetilglutamato (NAG). Este compuesto activa a la carbamoil-fosfato sintasa (CPS-I), que es la primera enzima del ciclo de la urea. El ácido carglúmico es capaz de entrar en la mitocondria, con la ventaja de

que no es inactivado por las acilasas citosólicas que naturalmente inactivan al NAG.<sup>42</sup>

**Administración:** la presentación comercial del ácido carglúmico (Carbaglu®) es en comprimidos dispersables de 200 mg. La dosis inicial para HA aguda es de 100-250 mg/kg/día. Para optimizar la administración se debe cuantificar el  $\text{NH}_4^+$  antes de cada dosis. Para tratamiento a largo plazo se suelen utilizar entre 10-100 mg/kg/día v.o.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a los componentes. No se debe usar en madres lactantes.

**Efectos adversos:** aumento de la sudoración, bradicardia, diarrea, fiebre, aumento de las enzimas hepáticas, vómito y erupción cutánea.

**Vía de administración:** únicamente por v.o., por sonda o gastrostomía, de preferencia antes de las comidas dividida en 3-4 dosis.

**Interacciones:** no existe información al respecto.

## 2.2 L-arginina y L-citrulina

**Mecanismo de acción:** el ciclo de la urea es la vía metabólica por la cual, el  $\text{NH}_4^+$  es transformado en urea para posteriormente ser eliminado a través de la orina.<sup>42</sup> En este ciclo, se sintetizan los aminoácidos citrulina y arginina. La citrulina es precursora de arginina, que al ser hidrolizada forma urea y ornitina, necesaria para reiniciar el ciclo.<sup>43</sup> En los DCU, con excepción de la deficiencia de arginasa (ARG1), la síntesis de la arginina se encuentra alterada, convirtiéndose en un aminoácido esencial. La arginina por lo tanto se suplementa como tal o como su precursor L-citrulina, para maximizar la excreción de amonio, activando el ciclo de la urea.<sup>44</sup>

**Administración:** se puede suplementar arginina por infusión i.v. o por v.o.<sup>43</sup> En episodios de HA

se sugiere administración inicial de arginina i.v. a una dosis de 250-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) como un bolo infundido en 90-120 minutos. La dosis de mantenimiento se sugiere 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d). La dosis máxima de forma i.v. es de 12 g/día.<sup>44</sup> La administración de clorhidrato de arginina requiere acceso central y en dosis de mantenimiento no debe superar los 150 mg/kg/hr.<sup>43</sup> Dosis superiores a 30 g/día v.o. son bien toleradas.<sup>45</sup>

La biodisponibilidad de la L-citrulina es mayor a la de la L-arginina,<sup>46</sup> lo que apoya la idea de que es preferible utilizar L-citrulina para pacientes con deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa I, de ornitina transcarbamilasa y síndrome HHH.<sup>44</sup> La dosis sugerida es de 100-200 mg/kg/d v.o, con un aporte máximo de 6 g/d.<sup>45,47,48</sup>

**Contraindicaciones:** pacientes con deficiencia de ARG1 y con hipersensibilidad a los suplementos.<sup>45</sup>

**Efectos adversos:** la L-arginina no ha mostrado toxicidad. Cuando se toma v.o. en forma de bolo, pueden producirse molestias gastrointestinales y diarrea.<sup>45</sup> Algunos autores han reportado casos de esofagitis por el consumo de cápsulas de arginina.<sup>49,50</sup> La administración parenteral de L-arginina parece ser segura administrada por vía central, ya que la vía periférica puede ocasionar necrosis cutánea grave.<sup>43,51</sup> La suplementación de L-citrulina se considera segura por vía oral. En comparación con la L-arginina no se han reportado efectos secundarios gastrointestinales en dosis de hasta 15 g/día.<sup>44</sup>

**Interacciones:** debido a su efecto vasodilatador, la L-arginina debe prescribirse con cuidado en pacientes que tomen antihipertensivos o cualquier patología que condicione hipotensión o inestabilidad hemodinámica.<sup>52</sup>

### 3. Otros medicamentos útiles para la HA

#### 3.1. Levo-carnitina (L-carnitina)

**Mecanismo de acción:** transporta ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial desde el citosol hasta la matriz mitocondrial para la beta oxidación, producción y almacenamiento de energía, principalmente en el músculo cardíaco y esquelético, modula la homeostasis de la CoA intracelular, regula la actividad de las enzimas mitocondriales, mejora la resistencia a la insulina y tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

**Administración:** la dosis inicial en deficiencia de carnitina 400 mg/kg/día v.o., mantenimiento 100-400 mg/kg/día en 3-4 dosis. En enfermedad de orina con olor a jarabe de arce es de 50-100 mg/kg/día y la de mantenimiento es de 100-200 mg/kg/día en 3-4 dosis. En deficiencias secundarias iniciar con 50 mg/kg/día y aumentar gradualmente a 100 mg/kg/día, ameritando en algunas ocasiones 300 mg/kg /día o más 3-4 dosis. Se puede iniciar con la administración i.v. dependiendo de la gravedad a 50 mg/kg/día y continuar con v.o. ya que esté estabilizado el paciente. En neonatos y prematuros considerar niveles de creatinina e iniciar con 10-20 mg/kg/día en 3-4 dosis.

**Indicaciones:** trastornos de la biosíntesis de carnitina, (deficiencia de 6-N-trimetilisina dioxigenasa (TMLD), defecto del transporte de carnitina (deficiencia primaria de carnitina), trastorno del metabolismo de los ácidos grasos, trastornos del ciclo de carnitina-acilcarnitina mitocondrial (Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I y II (CPT I, CPT II), deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), AO, algunas enfermedades mitocondriales, prematuros, pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, uso prolongado de nutrición parenteral en neonatos.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la L-carnitina, DOAG de cadena larga durante las crisis metabólicas agudas.

**Efectos adversos:** rabdomiólisis, hipertensión, hipotensión, anemia, taquicardia ventricular, debilidad muscular, trastornos gastrointestinales (vómito, dolor abdominal, diarrea, gastritis), crisis convulsivas, mareo, fiebre, cefalea, parestesias,

**Interacciones:** anticonvulsivos (ácido valproico, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína), antibióticos con ácido piválico, omeprazol, levofloxacina, etopósido, vinblastina y actinomicina D.<sup>53,54</sup>

#### 3.2 Biotina e hidroxicobalamina

**Mecanismo de acción:** los defectos del propionato (acidemia metilmalónica (AMM) y acidemia propiónica (AP)), pertenecen al grupo de los EIM de los ácidos orgánicos que pueden cursar con HA. La AMM es causada por la deficiencia de la enzima metilmalonil-CoA mutasa o por una deficiencia en las vías de síntesis y regeneración de su cofactor la adenosilcobalamina, y la AP es consecuencia de la deficiencia de la propionil-CoA carboxilasa, cuyo cofactor es la biotina.<sup>55</sup>

En los defectos del propionato, los metabolitos acumulados (propionil-CoA y metilmalonil-CoA) compiten con la acetil-CoA para inhibir la actividad de la N-acetilglutamato sintasa, la cual cataliza la formación de N-acetilglutamato, que es un activador esencial de la primera enzima en el CDU (carbamil fosfato sintetasa 1). Durante las descompensaciones metabólicas de los pacientes con defectos del propionato, hay una disminución en la síntesis de esta enzima lo cual puede causar HA.<sup>56</sup> Por otro lado, en los defectos del propionato hay una disminución en la síntesis de succinil-CoA, por lo que los intermedios del ciclo de Krebs deben derivarse

de otras vías.<sup>57</sup> Por ejemplo, a partir de glutamina se forma 2-oxoglutarato, que puede ingresar al ciclo de Krebs, un subproducto de esta reacción es el  $\text{NH}_3^+$ , que puede contribuir a la HA.<sup>56</sup>

Algunos pacientes con AMM se consideran respondedores a la administración de vitamina B12, su suplementación optimiza la vía metabólica afectada, evitando la HA. En AP, no se ha documentado que haya pacientes respondedores a la suplementación de biotina, sin embargo, al ser cofactor de la enzima deficiente puede mejorar la función de su vía metabólica.<sup>57</sup>

**Administración:** en pacientes que cursen HAA sin diagnóstico confirmado o que ya cuenten con diagnóstico de AMM o AP. La biotina puede administrarse i.v. o v.o. 10-40 mg/día y la vitamina B12 se administra 1mg/día i.v o vía intramuscular (i.m.) preferentemente en forma de hidroxicoalamina, que es un precursor de la metilcobalamina y adenosilcobalamina, formas activas de la vitamina B<sub>12</sub>. La cianocobalamina es menos eficaz, sin embargo, puede utilizarse temporalmente.<sup>57-60</sup>

**Contraindicaciones:** no existen contraindicaciones para la administración de vitamina B12 o biotina. Solamente en caso de hipersensibilidad al compuesto, se debe suspender su administración.<sup>58</sup>

**Efectos adversos:** la hidroxicoalamina es un suplemento generalmente bien tolerado. Se han reportado algunos casos de exantema, náuseas y dolor al momento de la aplicación.<sup>58</sup> No se han reportado efectos adversos por la suplementación de biotina.<sup>61</sup>

**Interacciones:** la vitamina B<sub>12</sub> no ha reportado ninguna interacción. La biotina puede interferir con las pruebas de diagnóstico clínico que utilizan el método de "estreptavidina- biotina", como los inmunoensayos que utilizan esta tecnología para la medición de hormonas y que

son comunes en algunas plataformas analíticas. En pacientes que toman anticonvulsivos como carbamazepina o fenobarbital, los requerimientos de biotina aumentan debido a que interfieren con su absorción.<sup>60</sup>

#### 4. Diálisis peritoneal y hemodiálisis

Las terapias de reemplazo renal como la diálisis peritoneal (DP), la hemodiálisis intermitente (HDI), la terapia de reemplazo renal continua (TRRC), la hemofiltración veno-venosa continua (HVVC) y la hemodiafiltración veno-venosa continua (HDVVC), son útiles cuando los pacientes presentan niveles de  $\text{NH}_4^+$  >400 $\mu\text{mol/L}$  o de 100-300  $\mu\text{mol/L}$  acompañados de crisis convulsivas, alteraciones electroencefalográficas, deterioro neurológico rápido, datos clínicos de encefalopatía y coma. Dichos tratamientos tienen el objetivo de disminuir el daño neurológico y el riesgo de muerte.

La DP ha sido el método más utilizado para disminuir el  $\text{NH}_4^+$ , su eficacia es limitada por la lenta eliminación de las sustancias tóxicas que demora varios días, en comparación con otros métodos. No debe colocarse catéter rígido para evitar riesgo de infecciones o trombosis. La DP es una alternativa cuando no se dispone de los métodos extracorpóreos.<sup>62</sup>

La hemodiálisis intermitente (HDI) es un método muy eficiente para remover sustancias tóxicas, puede reducir el 50% del  $\text{NH}_4^+$  en menos de 2 horas, sin embargo, hay que tener en cuenta que las múltiples sesiones ocasionan hipotensión con riesgo de incrementar edema cerebral y causar compromiso hemodinámico. En recién nacidos y lactantes de bajo peso, disminuye rápidamente el  $\text{NH}_4^+$ , sin embargo, el tiempo entre cada sesión puede ocasionar rebote en los niveles de  $\text{NH}_4^+$ .<sup>63</sup>

La TRRC se sugiere en pacientes más inestables con sobrecarga de volumen y riesgo de inestabilidad hemodinámica, no presenta cambios

osmóticos que aumenten la presión intracraneal, mejora las condiciones, el reemplazo de electrolitos y revierten las crisis metabólicas en más del 70% de los pacientes, permite remover de forma programada y continúa los metabolitos tóxicos de 2 a 14 horas. Presenta menos complicaciones vasculares y requiere menor transfusión de plasma y sangre.<sup>64</sup> La HVVC que es eficaz y segura, y la HDVVC presenta una mayor tasa de filtración que la HVVC, por lo que se ha convertido en el tratamiento de primera línea.<sup>65</sup>

Estos métodos ameritan colocación de catéter venoso de preferencia de doble lumen, iniciar con 5 L/1.73 m<sup>2</sup> S. C./h, disminuyendo a 3 L/1.73m<sup>2</sup> S. C./h, con un flujo bifásico se puede iniciar hasta con 40 L/1.73m<sup>2</sup> S. C./h, en caso de flujo alto. En recién nacidos y menores de 5 kg, hay limitaciones por la dificultad de conseguir catéteres de medida adecuada, difícil acceso venoso, riesgo de sangrado, hipotensión por flujo disminuido y síndrome de liberación de bradicinina.<sup>60</sup>

Se puede recurrir a la terapia híbrida combinando la HD para disminución rápida del NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, seguida de TRRC para evitar el rebote y reponer los electrolitos o la HD con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en neonatos de bajo peso, hipotensión e insuficiencia cardiorrespiratoria para mejorar el volumen sanguíneo.<sup>66,67</sup> La exanguinotransfusión es poco efectiva y solo se indica como medica temporal.

## 6. Tratamiento del coma hiperamonémico y descompensaciones agudas

El coma es una condición que genera una incapacidad de respuesta a estímulos externos y a mantener las necesidades internas. El coma por HAA es una urgencia médica que debe tratarse de forma rápida y agresiva. El objetivo del tratamiento en el coma hiperamonémico es

reestablecer las funciones y el estado de alerta lo más pronto posible para disminuir el riesgo de complicaciones, secuelas y muerte.

El primer paso es iniciar con medidas de soporte vital para obtener estabilización y enseguida las medidas generales encaminadas a disminuir los niveles de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, las secuelas neurológicas y mantener adecuada oxigenación y presión. En pacientes con discapacidad motora e intelectual, los trastornos de conciencia afectan la percepción y reacción, y hay que considerar las capacidades de las funciones en forma individual.<sup>68</sup>

Se debe investigar la enfermedad de base y la exposición a factores desencadenantes. El coma hiperamonémico es una urgencia médica los niveles de amonio, tiempo de coma, duración de HA impactan en el deterioro neurológico y llegar a una condición mortal.

### 6.1. Exploración física

Signos vitales (frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura, presión arterial, saturación de O<sub>2</sub>), nivel de conciencia (escala de Glasgow), exploración general completa, exploración neurológica con búsqueda intencionada de signos meníngeos, datos de hipertensión intracraneal (HIC) y búsqueda de signos de alarma, triada de Cushing (espiración irregular, bradicardia e hipertensión arterial), niveles de glucosa. La búsqueda de la causa de HA y la estabilización se deben hacer de forma simultánea evaluando las funciones vitales: vía aérea, patrón respiratorio, circulación, además de evaluar movimientos espontáneos, tono muscular, postura, reflejos tendinosos y plantares, reflejos del tronco encefálico control de crisis convulsivas o estado epiléptico, y dar inicio al control del equilibrio metabólico ácido-base e hidroelectrolítico y glucemia.<sup>69</sup>

## 6.2 Medidas de estabilización o soporte vital:

- a. Asegurar vía aérea. En pacientes con deterioro neurológico grave (pérdida de los reflejos de protección de la vía aérea, escala de coma de Glasgow  $\leq 8$  o deterioro mayor a 2 puntos durante su observación, se debe realizar intubación bajo secuencia rápida neurológica para iniciar ventilación controlada.
- b. Asegurar adecuada ventilación y oxigenación. Los pacientes con EIM son especialmente vulnerables a la hipoxemia y a los cambios vasculares por  $\text{CO}_2$ , ameritan una ventilación adecuada, la cual puede verse afectada por el deterioro neurológico secundario al acumulo de toxinas, mismo que puede generar, en casos graves, diversos grados de hipercapnia por hipoventilación central, especialmente en ausencia de dificultad respiratoria. Cuando se utilice apoyo ventilatorio en un paciente con HA severa, se debe evitar la alcalosis, ya que un grado leve de acidosis reduce la cantidad de  $\text{NH}_4^+$  que traspasa la barrera hematoencefálica en dirección al sistema nervioso central, al mantener una baja relación  $\text{NH}_3$ :  $\text{NH}_4^+$ . Mantener saturaciones de 92-98%,  $\text{PaO}_2$  mayores a 60mmHg sin hiperoxemia,  $\text{PaCO}_2$  36-38 mmHg
- c. Establecer y asegurar una adecuada perfusión. Evaluar y estabilizar la perfusión del paciente es una prioridad ya que, en ocasiones, los datos de deshidratación pueden ser subclínicos. En caso de deshidratación, hay que iniciar la corrección preferentemente por vía enteral, si no hay evidencia de hipoperfusión o alguna otra contraindicación, o por gastroclisis. En presencia de datos de choque, se deben administrar cargas de cristaloides

así como el uso de aminos si está indicado. Además, el paciente con EIM y el tratamiento para el mismo tiene factores de riesgo agregados de vasodilatación y disminución de la presión de perfusión cerebral por disminución de la presión arterial media (PAM) y aumento de la presión intracraneal (PIC). Una vez asegurada o reestablecida la perfusión adecuada, se administran líquidos de mantenimiento en rangos normales considerando siempre la coexistencia de edema cerebral.

- d. Medidas de neuroprotección: sedación y analgesia específica para tratamiento de edema cerebral, ajustando las dosis con la función renal y hepática, y escogiendo los agentes acorde con el estado hemodinámico y las comorbilidades como la sepsis; se recomienda fentanilo por su acción corta, excepto en HIC y la clonidina que inhibe la hiperexcitabilidad por ser un agente agonista alfa-2,<sup>70</sup> dar posición neutra de la cabeza a 30 grados, para que la vena yugular interna no se comprima, reducir la flexión o rotación excesiva del cuello. En caso de requerir una segunda línea de tratamiento, se recomienda el uso de soluciones de sodio hipertónico al 3%, con una carga inicial de 3-5ml/kg e infusión continua a 0.1-1ml/kg/hora titulando para mantener un sodio sérico 150-155mEq/L, o manitol 0.5-1gr/kg/d dividido en 4 dosis y monitorización de la perfusión cerebral con ecografía Doppler transcraneal.<sup>71</sup> En estado epiléptico se recomienda evitar medicamentos hepatotóxicos y que favorezcan la elevación de los niveles de  $\text{NH}_4^+$ . Las convulsiones pueden aumentar la tasa metabólica cerebral de oxígeno, se sugiere iniciar con benzodiacepinas para yugular el evento agudo y posteriormente levetiracetam de 40-60mg/kg/día intravenoso. En el daño cerebral por HA la clínica debe guiar el

manejo ya que generalmente no existe una adecuada correlación con la imagen por tomografía simple.

En el tratamiento de la HIC se deben considerar los datos clínicos de edema cerebral y los datos inespecíficos de edema debido a manifestaciones metabólicas y repercusión de los cambios osmolares, que pueden ser indistinguibles. Se requieren controles bioquímicos frecuentes cuando el paciente se encuentra en DP y con el uso de fármacos con alto aporte de sodio como el benzoato y fenilbutirato que pueden complicar el manejo de la HIC. La medición de la presión intracraneana (PIC) se debe realizar con métodos no invasivos de preferencia, y restringir en la medida de lo posible los métodos invasivos, considerando siempre al paciente con EIM como inmunosuprimido.<sup>72</sup>

- e. Urgencia metabólica: en los pacientes con EIM, se deben evitar situaciones que generen catabolismo y condicionar hipoglucemia e iniciar aporte alto de glucosa en forma temprana.
- 1. Glucosa. Para evitar el catabolismo, iniciar un aporte de energía suficiente, mínimo 40-60 kcal/kg/día, equivalentes a 7-10 mcg/kg/min de glucosa en solución de 10 a 25% de concentración según requerimientos y vía de aporte. En ayuno de más de 8-12 horas, debe considerarse el inicio temprano de nutrición parenteral total (NPT), empezando con glucosa y lípidos a la brevedad posible. Si por el tratamiento o la propia generación endógena de glucosa se presenta hiperglucemia, se debe iniciar insulina a 0.03 U/kg/hr titulando en forma estrecha para mantener glicemias séricas entre 120 y 180mg/dl, sin disminuir el aporte ener-

gético a partir de glucosa. La insulina, favorece también el anabolismo en dosis altas (0.2-0.3 U/kg/hora).

- 2. Acidosis. La acidosis se debe corregir para mantener equilibrio ácido-base después de reestablecer una adecuada perfusión y diuresis, soporte calórico y eliminación de toxinas. Sin embargo, en los pacientes con HA, se puede mantener un pH sérico entre 7.30 y 7.35 para disminuir el paso de  $\text{NH}_4^+$  a través de la barrera hematoencefálica. En la acidosis grave con depresión miocárdica, se recomienda bicarbonato de sodio, bolo inicial de 1-2 mEq/kg/dosis, y 1/3 a 1/2 del déficit de base calculado para una hora, si la severidad del cuadro lo amerita. Los métodos dialíticos se indican cuando no hay respuesta al tratamiento médico, especialmente cuando se ha corregido la hiperlactatemia y con bicarbonato.
- 3. Osmolaridad y electrolitos séricos. Mantener niveles normales de electrolitos séricos y azoados para controlar la osmolaridad sérica y mantener homeostasis especialmente monitorizando en forma estrecha el sodio, ya que éste puede alterarse por múltiples causas que incluyen pero no se limitan a: alteraciones de volemia (por deshidratación clínica y subclínica propia de estos pacientes, sepsis, medicamentos catárticos, alteraciones neurológicas -síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, diabetes insípida, síndrome cerebral perdedor de sal), uso de medicamentos altamente osmóticos, administración de medicamentos con alto contenido de sodio (benzoato o fenilbutirato). De igual forma, se debe controlar el nivel sérico de fósforo ya que los pacientes con EIM generalmente cursan per sé con alteraciones de la producción de energía celular.



### 6.3 Medidas generales.

1. Hay que mantener la eutermia ya que tanto la hipotermia como la fiebre causan aumento del catabolismo.
2. Búsqueda intencionada y control agresivo de focos infecciosos, valorar en forma temprana uso de antibióticos
3. Monitorización y control de fallas orgánicas (función renal, hematológica, especialmente coagulación)
4. Nutrición temprana.

Las principales medidas farmacológicas se resumen en el **Cuadro 5**.

### 7. Tratamiento nutricional en la HAA

El objetivo del tratamiento nutricional en la HAA es disminuir los niveles de  $\text{NH}_4^+$  y controlar las complicaciones como es el edema cerebral y la HIC. El tratamiento dependerá de la enfermedad que presente el paciente.<sup>4,8</sup> (**Cuadro 6**)

### CONCLUSIONES

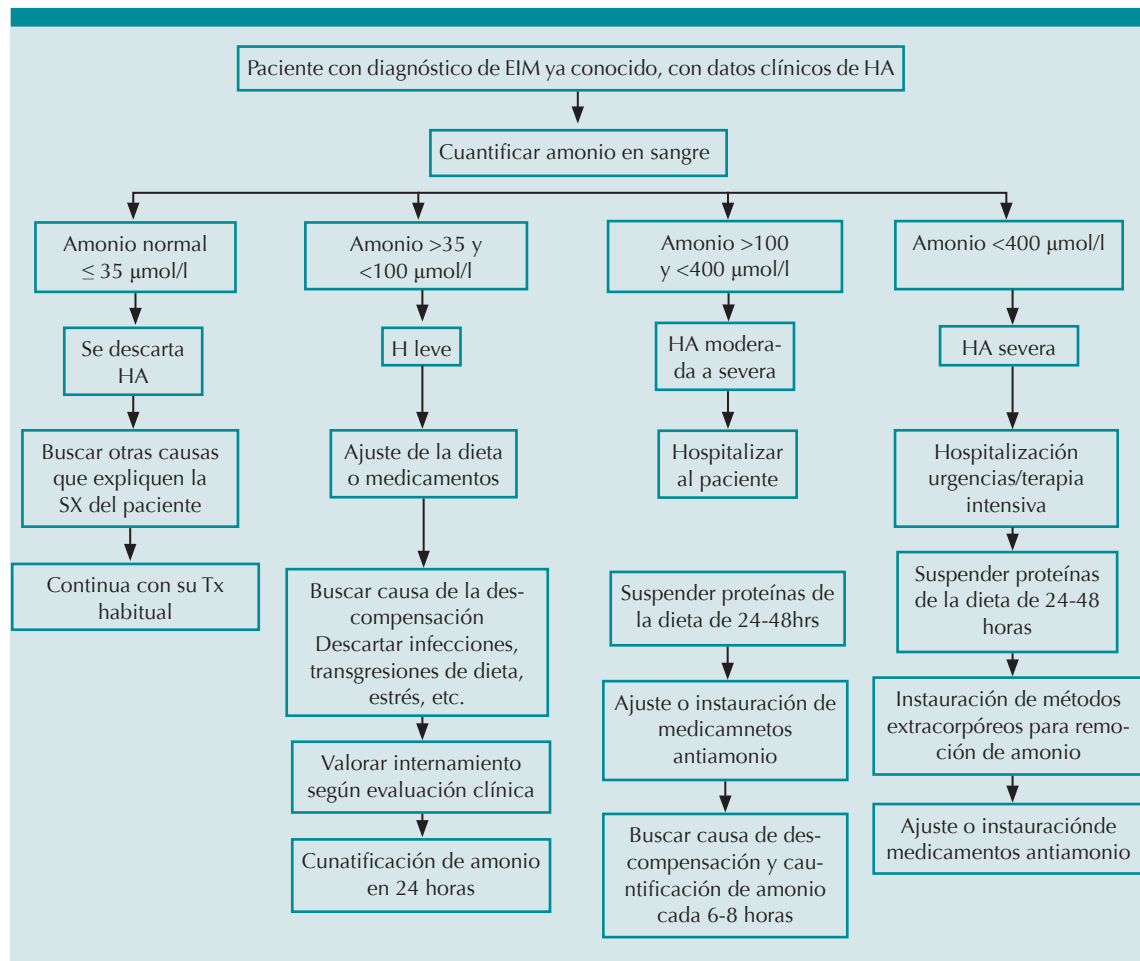
La HAA es una condición médica compleja que requiere ser sospechada clínicamente y tratada de manera urgente para evitar daño neurológico permanente. El tratamiento de la HAA ha cambiado a lo largo del tiempo y en la actualidad existen nuevos medicamentos que el médico debe conocer (**Figura 1**).

**Cuadro 5.** Fármacos y procedimientos para remoción de amonio en coma hiperamonémico

Fármacos	Dosis	Medidas de remoción de amonio
Benzoato de sodio	<20 kg: 250-500 mg/kg/día v.o. dividido en 2-3 dosis, en > 20 kg: 5.5 g/m <sup>2</sup> como primera dosis o primer bolo, pasar en 90 min, posteriormente 5.5 g/m <sup>2</sup> /día	Diálisis Peritoneal y Hemodiálisis
Fenilbutirato	250-600 mg/kg/día v.o. ó 10-13 g/m <sup>2</sup> SC/día, dividido en 4-6 tomas. Dosis máxima 20 g/día	Terapia de reemplazo renal continua
Ácido carglúmico	Dosis inicial para HA aguda es de 100-250 mg/kg/día.	Hemofiltración veno-venosa continua
Carnitina	100-400 mg/kg/día en 4 dosis i.v.	hemodiafiltración veno-venosa continua

**Cuadro 6.** Intervención nutricional de acuerdo con la etiología de la Hiperamonemia<sup>18,19</sup>

Etiología de la Hiperamonemia	Intervención nutricional
Error innato del metabolismo	En neonatos es necesario eliminar aporte proteico de inmediato, el objetivo es disminuir el aporte de nitrógeno vía enteral. La proteína se debe eliminar por un máximo de 48 horas. Es necesario proporcionar un aporte energético elevado para frenar el catabolismo y promover en anabolismo, este debe ser dado en su mayoría, a través de hidratos de carbono.
Encefalopatía hepática	El objetivo es disminuir la producción de amonio en el intestino, por lo que la restricción de proteína dependerá del estado nutricional del paciente, si este se encuentra muy desnutrido NO se recomienda limitar este aporte, solamente seguir con su ingestión diaria recomendada. Aumentar el aporte energético con hidratos de carbono y lípidos.



**Figura 1.** Esquema de toma de decisiones para el tratamiento de la hiperamonemia en pacientes con errores innatos del metabolismo.

## REFERENCIAS

- Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Adv Clin Chem.* 2014;67:73-150. doi:10.1016/bs.acc.2014.09.002.
- Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;90:55-68. doi:10.1016/j.addr.2015.04.009.
- Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int.* 2011;31(2):163-175. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02302.x
- Ali R, Nagalli S. Hyperammonemia. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. PMID: 32491436.
- Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2007;30(6):865-79.
- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1420-5.
- Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):231-246. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.004.
- 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;10:105-115. doi:10.2147/HMER.S140711.

9. Khalessi N, Khosravi N, Mirjafari M, Afsharkhas L. Plasma Ammonia Levels in Newborns with Asphyxia. *Iran J Child Neurol*. 2016;10(1):42-46.
10. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2013;536(2):101-108. doi:10.1016/j.abb.2013.04.009.
11. Kenzaka T, Kato K, Kitao A, Kosami K, Minami K, Yahata S, et al. (2015) Hyperammonemia in Urinary Tract Infections. *PLoS ONE* 10(8):e0136220. doi:10.1371/journal.pone.0136220.
12. McGuire PJ, Lee HS; members of the Urea Cycle Disorders Consortium, Summar ML. Infectious precipitants of acute hyperammonemia are associated with indicators of increased morbidity in patients with urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2013;163(6):1705-1710.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.08.029.
13. Jiménez PM, Ibarra GI, Fernández LC, Ruiz GM, Vela AM. Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. *Acta Pediatr Mex*. 2013;34(5):268-274.
14. Couce ML, Bustos A, García-Alix A, Lázaro M, Martínez-Pardo M, Molina A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(2):183-188.
15. Dev SP, Hillmer MD, Ferri M. Videos in clinical medicine. Arterial puncture for blood gas analysis. *N Engl J Med*. 2011;364(5):e7. doi: 10.1056/NEJMvcm0803851. PMID: 21288091.
16. Arnold K, Olivares Z, Revilla N, Ibarra I, Belmont L, Vela M. Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2005; 26(6):313-24.
17. Mukherjee S, John S. Lactulose. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536930/>
18. Dara N, Sayyari AA, Imanzadeh F. Hepatic encephalopathy: early diagnosis in pediatric patients with cirrhosis. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(1):1-11.
19. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/lactitol>. Consultado el 09/09/2020.
20. Liu J, Lkhagva E, Chung H-J, Kim H-J, Hong S-T. The Probiotic Approach to Treat Hyperammonemia. *Nutrients* 2018;10:140. doi:10.3390/nu10020140.
21. Wijdicks EFM. Lactulose: A Simple Sugar in a Complex Encephalopathy. *Neurocrit Care*. 2018;28(2):154-156. doi:10.1007/s12028-017-0494-4.
22. Taketomo CK. *Manual de Prescripción pediátrica y neonatal*. 18va edición. Editorial: INTERSISTEMAS; 2013. México ISBN:9786074432756.
23. Morgan MY. Current state of knowledge of hepatic encephalopathy (part III): non-absorbable disaccharides. *Metab Brain Dis*. 2016;31(6):1361-1364. doi: 10.1007/s11011-016-9910-2.
24. Acharya C, Bajaj JS. Current Management of Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1600-1612. doi:10.1038/s41395-018-0179-4.
25. D'souza AA, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(9):1257-1275. doi:10.1080/17425247.2016.1182485.
26. Koppen IJN, Broekaert IJ, Wilschanski M, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C, Thapar N, et al. Role of Polyethylene Glycol in the Treatment of Functional Constipation in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017;65:361-3. doi:10.1097/mpg.0000000000001704.
27. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte Solution for Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:1727. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4746.
28. Naderian M, Akbari H, Saeedi M, Sohrabpour AA. Polyethylene Glycol and Lactulose versus Lactulose Alone in the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *Middle East Journal of Digestive Diseases* 2017;9:12-9. doi:10.15171/mejdd.2016.46.
29. Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, Soliman SM, Elkhoully RA, Hawash NI, et al. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018;30:1476-81. doi:10.1097/meg.0000000000001267
30. Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1685-95. doi: 10.1517/14656566.2014.931372. PMID: 25032885.
31. Kaji K, Takaya H, Saikawa S, Furukawa M, Sato S, Kawaratani H, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8355-8366. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8355. PMID: 29307995; PMCID: PMC5743506.
32. Zullo A, Hassan C, Ridola L, Lorenzetti R, Campo SM, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(4):62-7. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62. PMID: 22966484; PMCID: PMC3437447.
33. Misel LM, Gish RG, Patton H, Mendler M. Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol*; 2013 :9(4): 219- 227.
34. Temblay GC, Qureshi IA. The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen. *Pharmacol Ther*. 1993; 60(1):63-90.
35. Jalan AB: Treatment of inborn errors of metabolism. *Molecular Cytogenetics*. 2014; 7(Suppl 1): 142.
36. Antunes H, Cabral A, Belanger A, Couce ML, Blanco D, Bueno M, et al. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las Hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. Grupo de consenso reunido