

**HIPERAMONIEMIA NO DIAGNOSTICADA.
ACTUACIÓN URGENTE**

Fecha revisión v1: 2-11-16
Fecha revisión v2: 23-2-2024

1.-DEFINICIÓN DE HIPERAMONIEMIA

2.- ACTITUD A SEGUIR SEGÚN EL NIVEL DE AMONIO

2.1. ANALITICA PARA REALIZAR DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

2.2. TRATAMIENTO URGENTE

A.-CUIDADOS DE SOPORTE VITAL SI PRECISA:

B.-APORTE DE ENERGIA POR VIA IV

C.-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

C.1.ESTIMULANTES DEL CICLO DE LA
UREA

C.2.QUELANTES DE AMONIO

C.3.COFACTORES

C.4. MEDICAMENTOS PROHIBIDOS EN PACIENTES CON
HIPERAMONIEMIA

D.-MEDIDAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

2.3. FACTORES DE MAL PRONOSTICO NEUROLÓGICO

1.-DEFINICIÓN DE HIPERAMONIEMIA

Niveles de AMONIO (NH₄) en plasma:

- Superiores a 50 μmoles/L en lactantes > 30 días, niños y adultos
- Superiores a 110 μmoles/L en el NEONATO.

$$\mu\text{mol/L NH}_4 = 0,55 \times \mu\text{g/dl NH}_4$$

INTERPRETACIÓN

- La interpretación de los valores de amonio debe hacerse en conjunción con la clínica. Actividad muscular (convulsión) hemólisis o retraso en el transporte de la muestra pueden elevar falsamente el valor de amonio.
- En trastornos del ciclo de la urea (TCU) valores de hasta 80 μmoles/L son comunes incluso con buen control metabólico. En las descompensaciones los valores suelen ser mayores de 100 μmoles/L

2.- ACTITUD A SEGUIR SEGÚN EL NIVEL DE AMONIO

Grado	Niveles NH ₄ (μmol/L)	Síntomas clínicos	Tratamiento
I.- Leve	110 – 150 (neonatos) 50- 150 (niños y adultos)	Somnolencia, rechazo de tomas, hipotonía, irritabilidad, discreta ataxia	<i>Dietético + L arginina + Fluidos i.v</i> <i>+/- Acido carglúmico</i>
II.- Moderado	>150 (neonatos, niños y adultos) > 100 con síntomas (adultos)	A: Letargia, pupilas poco reactivas, no midriasis. Convulsiones B: Coma con respuesta al dolor, pupilas medias, hipotonía	<i>Dietético + L arginina + Fluidos i.v</i> <i>+ Acido carglúmico</i> <i>+ Quelantes (Benzoato sódico +</i> <i>Fenilacetato sódico iv, Fenilbutirato</i> <i>de glicerol/sodio oral)</i>
III.- Grave	>300 (neonatos y niños) >200 (adultos)	Coma sin respuesta a dolor, hipotonía, midriasis, movimientos de decorticación	Depuración extrarrenal + todo lo anterior

2.1. ANALITICA PARA REALIZAR DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

A) ¡No hacer punción lumbar hasta ver niveles de NH_4 ! (edema cerebral)

B) Poner una bolsa de recogida de orina.

- La primera ORINA (10 - 20 ml) permitirá dos tipos de análisis:
 - ANALITICA URGENTE
 - pH y cuerpos cetónicos (tira reactiva)
 - ANALITICA PARA ESTUDIO METABOLICO
 - Se congelará y remitirá a laboratorio de Metabolopatías, para estudio de aminoácidos, ácidos orgánicos, uracilo y ácido orótico.

C) Canalizar vía (sin presión, hipoxia ni manguito) y sacar SANGRE para

- ANALITICA URGENTE
 - Amonio (muestra en hielo)
 - Láctico
 - Gasometría
 - Bioquímica : SMAC y CPK
 - Glucemia.si hipoglucemia... protocolo de hipoglucemia no diagnosticada.
 - Coagulación
 - Hemograma
- 1 gota de sangre para: cuerpos cetónicos (30Hbutirato), en aparato para valoración de 3-OH-butirato ("Optium Xceed ©") y otra gota para glucemia en aparato reflectante.
 - Si hay hipoglucemia: 3cc en tubo seco con gel para Insulina, Cortisol y GH
- ANALITICA QUE SE EXTRAE PARA ESTUDIO METABOLICO
 - Muestra biológica de sangre (suero) para diagnóstico
 - ⊖ 3 cc en tubo seco con gel,, centrifugar EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS , separar el suero (1,7 ml) y congelar el suero para: aminoácidos, láctico, pirúvico. acetoacetato,3-OH-butirato
 - ⊖ Este suero se remitirá a laboratorio de Metabolopatías
 - Papel seco de screening metabólico...estudio de carnitina y acilcarnitinas

2.2. TRATAMIENTO URGENTE

A.- CUIDADOS DE SOPORTE VITAL si precisa:

- a) Respiración asistida
- b) Tratamiento de sepsis
- c) Tratamiento de convulsiones (evitar valproato y midazolam).
- d) Vía IV del calibre más grueso posible
 - I) Controles de amonio c/4-6 horas según el estado clínico
 - II) Líquidos
 - III) Medicación

B.- APOORTE DE ENERGIA POR VIA IV

*Si hipoglucemia: Bolo de **suero glucosado al 10 %** 2 ml/Kg

*Si Deshidratación: Bolo de **suero fisiológico** 10 ml/kg

(Si shock, repetir otro bolo de 10 ml/Kg)

1º) **Glucosa al 10 % iv** , aportes para lograr anabolismo:

EDAD	GLUCOSA	RITMO
1-12 meses	8-10 mg/kg/min	5-6 cc/kg/h
1-3 años	7-8 mg/kg/min	4-5 cc/kg/h
4-6 años	6-7 mg/kg/min	3,5-4 cc/kg/h
7-12 años	5-6 mg/kg/min	3-3,5 cc/kg/h
Adolescentes	4-5 mg/kg/min	2,5-3 cc/kg/h
Adultos	3-4 mg/kg/min	2-2,5 cc/kg/h

*La mayoría de fármacos (ver después) van diluidos con glucosado al 10 %, por lo que se debe tener en cuenta el aporte total de líquidos.

-Si hiperglucemia, no bajar ritmo glucosado sino añadir insulina IV (0,05-0,1 UI/Kg/h) para mantener glucemias entre 100 – 140 mg/dl

2º) **iones** según analítica

C.-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

C.1. ESTIMULANTES DEL CICLO DE LA UREA

- En todos los casos....Arginina iv u oral

Dosis de choque 0-90 minutos< 20 kg: 200-400 mg/Kg

>20 kg: 200 mg/Kg o 4,5 g/m²

Dosis máxima 12 g/día

Dosis de mantenimiento: 90 min a 24 h.....< 20 kg: 200-400 mg/kg/día

>20 kg: 200 mg/kg/día o 4,5 g/m²

En perfusión continua o discontinua cada 6 h, Dosis máxima 6-8-g/día

*La arginina en ampollas IV se puede disolver con glucosado al 10% (concentración ideal de Arginina 20 mg/ml con glucosado al 10 %).

Concentración máxima de perfusión 100 mg/ml

Ejemplo: 1.000 mg de arginina en 50 ml de glucosado al 10%

*En caso de precisar se diluye junto al Benzoato/Fenilacetato en 25 ml/kg de SG10%

(FM Arginina + Ammonul, Ver Botiquín Metabolopatías intranet)

- Acido carglúmico (N-carbamil-glutamato) oral/SNG (útil también en hiperamoniemias secundarias):

Dosis inicial 100 mg/Kg (a pasar en 10-15 minutos)

Mantenimiento....100-250 mg/Kg/día en 2-4 dosis

**Comprimidos de 200 mg disgregables con agua

C.2. QUELANTES DE AMONIO:

c.2.1 Benzoato sódico + Fenilacetato sódico (profármaco del fenilbutirato sódico)

(AMMONUL® iv ampollas de 5 g/50 ml) (Requiere vía central)

Dosis de choque (0-90 min)..... < 20 kg: 250 mg (2,5 ml) /Kg

(diluir en 25 ml/kg de SG 10%)

> 20 kg: 5,5 g/m²

Después 90 min hasta 24 horas...< 20 kg: 250 mg (2,5-5 ml)/Kg/día en perfusión continua

Máximo 12 g/día

(diluir en 25 ml/Kg de SG 10%)

>20 kg: 5,5 g/m²/día

5 ml/Kg supone 1.000 mg/Kg (500 de fenilacetato sódico y 500 de Benzoato sódico)

**Ammonul 1 ml contiene 30,5 mg de Na (1,3 mEq Na)

c.2.2 Si no disponemos de vía central:

a) Benzoato sódico IV (se diluye con glucosado al 10 %)

Dosis de choque: 0-90 minutos< 20 kg: 250 mg/Kg (máximo 500 mg)
>20 Kg: 5,5 g/m²

Dosis mantenimiento< 20 Kg: 250-500 mg/Kg
> 20 Kg: 5,5 g/m²

*Benzoato sódico 20 mg/ml se puede disolver con glucosado al 10 %.

Debe estar protegido de la luz

Concentración máxima de perfusión 50 mg/ml

*1.000 mg de Benzoato sódico contienen 160 mg de Na (6,9 mEq)

b) Fenilbutirato sódico (Comprimidos Ammonaps®, Granulado o suspensión Pheburane®)

-Por vía oral o sonda NG

<20 kg: 450-600 mg/kg/día (4 dosis)

>20 kg y adultos: 9,9-13 g/m²/día (máx 20 g)

*1.000 mg de Fenilbutirato sódico contienen 124 mg de Na (5,4 mEq)

c) Fenilbutirato de Glicerol (1,1 g/ ml , Líquido, Ravicti®)

4,5 –11,2 ml/m²/día (5,3-12,4 g/m²/día) en cada 4-6-8 horas, con las tomas

- Pacientes que no han recibido previamente fenilbutirato:

SC <1,3 m²: 8,5 ml/m²/día (9,4 g/m²/día)

SC ≥1,3 m²: 7 ml/m²/día (8 g/m²/día)

- Pacientes que cambian de BZ/Fenilbutirato de sodio iv a Fenilbutirato de glicerol, una vez el

amonio está estable < 100 µmol/L: empezar por el rango superior de dosis 11,2 ml/m²/día

Paso 1: 100% de la dosis de BZ/FB iv y 50% de la dosis de Ravicti® durante 4 a 8 horas

Paso 2: 50% de la dosis de BZ/FB iv y 100% de la dosis de Ravicti® durante 4 a 8 horas

Paso 3: Interrupción del BZ/FB iv y 100% de la dosis de Ravicti®

Ej: SC 0,24=2,7 ml/día

8h: Ammonul 100% dosis en perfusión ivc + Ravicti (1,4 ml dosis única)

16h: Ammonul 50% (bajar perfusión ivc a la mitad) + Ravicti 2,7 ml

24h: STOP Ammonul + Ravicti dosis diaria dividida en 3-4 dosis (si 4 dosis 0,7 ml cada 6 h)

C.3 -TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON COFACTORES

Se emplean todos excepto carnitina que se debe evitar si se sospecha trastorno de betaoxidación de ácidos grasos (ver tabla página 8).

C.4.-MEDICAMENTOS PROHIBIDOS en pacientes con HIPERAMONIEMIA:

PROHIBIDOS: Ácido valproico

CON PRECAUCIÓN: fenitoína, carbamazepina, topiramato, Midazolam, fenobarbital, Ácido acetilsalicílico, Pivampicilina, MCT (hasta diagnóstico).

Los corticoides aumentan el catabolismo endógeno.

D.-MEDIDAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Valorar siempre con niveles de amonio > 300 $\mu\text{mol/L}$ (o >200 $\mu\text{mol/L}$ en adultos) cuando no se dispone de la medicación inmediatamente ó no se consigue un descenso significativo de los niveles de amonio en 2-4 h con las medidas previamente descritas.

2.3.FACTORES DE MAL PRONOSTICO NEUROLÓGICO

Ante la presencia de los siguientes signos se deberá valorar la indicación de continuar con el tratamiento:

- Amonio al diagnóstico > 1000 $\mu\text{mol/L}$, sobre todo si se mantiene o se eleva en las siguientes 12h a pesar del tratamiento. Niveles >2000 $\mu\text{mol/L}$ hay daño neurológico grave seguro.
- Coma hiperamoniémico mantenido más de 48-72h.
- Presión intracraneal >300mmHg de forma mantenida más de 24h.
- Movimientos de decorticación. Signos EEG y/o de ECO DOPPLER de muerte cerebral.

Tabla.-Terapia con cofactores en hiperamoniemia de causa desconocida

COFACTOR	Modo de acción	Enfermedad o Deficiencia enzimática en la que ayuda	Dosis	Observaciones
CARNITINA Carnicor® Amp iv 1g/5ml (20%) Amp vo 1g/10ml (10%) Sol vo 300mg/ml (30%)		Trastornos del ciclo de la urea Acidemias orgánicas 200-400 mg/Kg/d IV	100 mg/Kg/día en 4-6dosis dosis máx 6 g	NO EMPLEAR en sospecha de alteración de BETA- OXIDACIÓN MITOCONDRIAL
BIOTINA, Vitamina H Medebiotin Forte ®: Ampollas de 5mg/ ml Comprimidos 5 mg	Cofactor de las carboxilasas	(MCD) Deficiencia múltiple de carboxilasas y de biotinidasa. Acidemia propiónica	20-80 mg/día	Muy efectiva
RIBOFLAVINA (B2) Fórmula magistral	Cofactor de deshidrogenasas	Deficiencia múltiple de deshidrogenasas : (MADD)	100-300 mg/día oral	Muy efectiva en pacientes con MADD fenotipo moderado
VITAMINA B12 (Megamilbedoce®)		Acidemia metilmalónica	1 mg/día IM	Ampolla 10mg /2 ml Caja con 10
GLICINA		Acidemia isovalérica	250 mg/Kg/día oral	
TIAMINA (B1) Benerva ® Ampollas 100 mg/ml Comprimidos 300 mg	Cofactor de las decarboxilasas	Jarabe de Arce (MSUD)	300 mg/día oral/Im/Iv	El 20% puede responder

Anexo: Causas de hiperamoniemia

Inherited disorders: Urea cycle enzyme defects

- Carbamyl phosphate synthetase deficiency (CPS def)
- Ornithine carbamyl transferase deficiency (OTC or OCT def)
- Argininosuccinate synthetase deficiency (Citrullinaemia, ASS def)
- Argininosuccinate lyase deficiency (Arginosuccinic aciduria, ASA or ASL def)
- Arginase deficiency
- N-acetylglutamate synthetase deficiency (NAGS def)

Transport defects of urea cycle intermediates

- Lysinuric protein intolerance (LPI)
- Hyperammonaemia- hyperornithinaemia-homocitrullinuria syndrome (HHH syndrome)
- Citrin deficiency (citrullinaemia type II)

Organic acidurias

- Propionic acidaemia
- Methylmalonic acidaemia
- Isovaleric acidaemia and other organic acidaemias

Miscellaneous inherited disorders

Many metabolic disorders may cause mild- moderate hyperammonaemia.

Fatty acid oxidation disorders, congenital lactic acidoses (including pyruvate carboxylase deficiency) and hyperinsulinism- hyperammonaemia (HI-HA - increased glutamate dehydrogenase activity) can all cause hyperammonaemia, although other features usually predominate (e.g. hypoglycaemia) and severe hyperammonaemia is unusual.

Acquired disorders.

- Transient hyperammonaemia of the newborn (usually severe hyperammonaemia)
- ‘Reyes’ syndrome. (This is an acute metabolic encephalopathy and if this diagnosis is considered rule out inborn errors.)
- Liver failure from any cause, both acute and chronic
- Valproate therapy
- Infection with urease positive bacteria (particularly associated with stasis in the urinary tract)
- Leukaemia therapy including treatment with asparaginase
- Any severe systemic illness particularly in neonates
- Systemic herpes simplex in neonates (often severe hyperammonaemia)

Bibliografía

- Bueno MA, Muñoz A, Aldámiz-Echevarría L. Tratamiento de urgencia en los errores innatos del metabolismo. En: Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, García-Jiménez MC, González-Lamuño D, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 5ª ed. Madrid: Ergon; 2022.p.233-48.
- Protocolos de Diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo AECOM. 2ª edición. 2018
- Protocolos de emergencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BMIDG) Disponible en <https://bimdg.org.uk/emergency-guides/>