

**HIPERAMONIEMIA NO DIAGNOSTICADA.
ACTUACIÓN URGENTE**

Fecha revisión 2-11-16

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.ARGININA

C.2.FENILBUTIRATO/BENZOATO SODICO

C.3ACIDO CARGLUMICO

C.4-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON COFACTORES

C.5.-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 (NH_4) en plasma:

- Superiores a 50 - 70 $\mu\text{moles/L}$ en lactantes > 30 días y niños
- Superiores a 110 $\mu\text{moles/L}$ 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 $\mu\text{moles/L}$ son comunes incluso con buen control metabólico. En las descompensaciones los valores suelen ser mayores de 100 $\mu\text{moles/L}$

2.- ACTITUD A SEGUIR SEGÚN EL NIVEL DE AMONIO

Grado	Niveles NH_4 ($\mu\text{mol/L}$)	Síntomas clínicos	Tratamiento
I.- Leve	110 – 150 (< 30 días) 50-70 a 150 (>30 días)	Somnolencia, rechazo de tomas, hipotonía, irritabilidad, discreta ataxia	<i>Dietético + L arginina + Fluidos i.v</i>
II.- Moderado	> 200 (< 30 días) > 150 (> 30 días)	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> Carbamil glutamato +Fenilbutirato
III.- Grave	>300	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*
 - *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 30Hbutirato ("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

-Tipo y cantidad de líquidos

- 1º) Bolo de **suero glucosado al 10 %**2 ml/Kg
- 2º) Bolo de **suero fisiológico**10 ml/kg
 - Si shock, repetir otro bolo de 10 ml/Kg
- 3º) Continuar con glucosa al 10 % a 5 ml/kg/h hasta preparar la solución IV siguiente
- 4º) Solución IV

Aporte de glucosa para lograr anabolismo:

RN: 10 mg/Kg/min....150 ml/Kg/d de Glucosado al 10 %

Niño mayor: 5-7 mg/Kg/min

*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.

5º) Tipo de líquido

...glucosado al 10 %

...valorar **iones** según analítica pues fenilbutirato sódico y benzoato sódico suponen un aporte extra de sodio.

-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

C.-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

	Enfermedad	Arginina (mg/Kg/día)	Benzoato sódico* (mg/Kg/día)	Fenilbutirato sódico* (mg/Kg/día)	Acido carglúmico (mg/Kg/día)
Sospecha	Trastorno del ciclo de la urea (TCU) (alcalosis respiratoria, hipertransamiasemia leve, urea baja,...)	300	500	500	200-300
	Beta-oxidación ácidos grasos (miocardiopatía, miopatía, CPK elevada, hipoglucemia, hipertransaminasemia leve,...)				
	Aciduria orgánica (acidosis metabólica con anión GAP elevado)				

*Ammonul contiene Fenilacetato (metabolito del fenilbutirato) + Benzoato

C.1.En todos los casos....Arginina

0-90 minutos.....150 mg/Kg

Después...90 minutos a 24 horas..... 300 mg/Kg

Dosis máxima diaria.....500 mg/Kg/día

A partir del segundo día.....150-500 mg/Kg/día (según diagnóstico etiológico)

*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%

C.2.Hiperamoniemia con sospecha de trastorno del ciclo de la urea

C.1.1.Si es grave y se puede canalizar vía central.....Ammonul

- AMMONUL I.V. (Fenilacetato sódico más benzoato sódico al 10 %)

Dosis: 0-90 minutos.....2,5 ml/Kg (diluir con s. glucosado al 10 % a 10-25 ml/Kg)

Dosis hasta 24 horas.....2,5 ml/Kg (diluir con suero glucosado al 10 % a 25 ml/Kg)

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

*Ammonul IV ampollas de 5g/50 ml. Se administra preferentemente por vía central.

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

C.1.2.En el resto de casos

a) Fenilbutirato sódico

-Por vía oral o sonda NG

Dosis: 0-90 minutos.....250 mg/Kg a diluir en 30 ml con agua o suero glucosado

Dosis hasta 24 horas.....250 mg/Kg repartir la dosis final en 4 tomas (c/6 horas). Por ejemplo, 1000 mg/día (para un niño de 3,9 Kg) son 4 dosis de 250 mg..

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

b) Benzoato sódico IV.

-Por vía IV (se diluye con glucosado al 10 %)

Dosis: 0-90 minutos.....250 mg/Kg

Dosis hasta 24 horas.....250 mg/Kg

*El benzoato sódico en ampollas IV se puede disolver con glucosado al 10%

Benzoato sódico 20 mg/ml 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)

C.3.Hiperamoniemia con sospecha de acidemia orgánica

Acido Carglúmico(N-carbamil glutamato)(NCG)

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

Dosis en 24 horas....200 mg/Kg

**Carbaglu compr 200 mg disgregables con agua.

C.4-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON COFACTORES

Se emplean todos excepto carnitina hasta conocer etiología (ver tabla página 6).

C.5.-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 µmol/L 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 µmol/L, sobre todo si se mantiene o se eleva en las siguientes 12h a pesar del tratamiento. Niveles >2000 µmol/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	NO EMPLEAR en sospecha de alteración de BETA-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL
BIOTINA, Vitamina H Medebiotin Forte ®: Ampollas de 5 mg/ ml Comprimidos 5 mg	Cofactor de las carboxilasas	(MCD) Deficiencia múltiple de carboxilasas y de biotinidasa. Acidemia propiónica	30-80 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	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

- Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. (editors) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th Edition. Springer 2012
- Protocolos de emergencia del British Inherited Metabolic Diseases Group (BMIDG) Disponible en [enlace](#)