

Eficacia de las diversas medidas terapéuticas en la hiperamoniemia de origen metabólico

M.J. Pérez Rodríguez, J.L. Vázquez Martínez, M. Martínez-Pardo Casanova, I. Martos Sánchez, C. Lozano Jiménez, N. Gallego Cobos¹

Resumen. *Objetivos:* Describir las opciones terapéuticas existentes para el tratamiento de la hiperamoniemia severa en el niño, cuando las cifras de amonio son tan elevadas que pueden comprometer su futuro neurológico, e incluso su vida. Así mismo, se pretende comparar la eficacia relativa de cada una de ellas.

Material y métodos: Presentamos 6 pacientes, cinco de ellos afectados de errores innatos del metabolismo, y un síndrome de Reye en el sexto, que debutan o desarrollan evolutivamente coma metabólico por hiperamoniemia. Sus cifras iniciales de amonio oscilaron entre 300 y más de 2.000 microgramos/decilitro. El tratamiento se llevó a cabo con: exanguinotransfusión (ET), ET y diálisis peritoneal (DP) conjuntamente, o hemodiálisis (HD).

Resultados: La DP fue la técnica que logró un mayor porcentaje de reducción de amonio plasmático. Sin embargo, la mayor velocidad de reducción de amonio se obtuvo con ET y HD. No hubo complicaciones significativas con ninguna de las técnicas, salvo un episodio transitorio de deterioro hemodinámico en un caso durante la realización de HD.

Conclusiones: Pensamos que la HD es el procedimiento inicial de elección para el tratamiento de estos pacientes, ya que logra un aclaramiento rápido y mantenido del amonio sanguíneo. No obstante, es una técnica no siempre disponible y con la que existe poca experiencia en niños muy pequeños. En estos casos puede ser de gran utilidad el uso combinado de ET y DP.

An Esp Pediatr 1997;46:460-463.

Palabras clave: Hiperamoniemia; Tratamiento; Hemodiálisis; Diálisis peritoneal; Exanguinotransfusión.

EFFICACY OF VARIOUS THERAPEUTIC MEASURES IN METABOLIC HYPERAMMONEMIA

Abstract. *Objective:* The aims of this work were to describe the therapeutic options available for severe hyperammonemia in children when ammonium levels are so high that the child's neurologic future or even their life is compromised. In addition, a comparison of the relative efficacy of each therapeutic method is made.

Patients and methods: We present six cases, five of which suffered from inborn errors of metabolism and a six which presented with Reye's syndrome, all of whom presented or developed hyperammonemic coma. Their initial ammonium levels fluctuated between 300 and more than 2000 micrograms per deciliter. The treatment was made with exchange transfusion (ET), ET and peritoneal dialysis (DP) together or hemodialysis (HD).

Results: Peritoneal dialysis was the method that obtained the greatest reduction in plasma ammonium levels. However, the quickest

reduction was observed with ET and HD. There were no significant complications with any of the methods except for hemodynamic deterioration in one patient during HD.

Conclusions: We believe that HD is the treatment of choice for these patients because it is able to obtain a quick and lasting clearance of plasma ammonium. However, this method is not always available and has not been used very often in small babies. In these cases, the combined use of ET and DP can be very useful.

Key words: Hyperammonemia. Treatment. Hemodialysis. Peritoneal dialysis. Exchange transfusion.

Introducción

Los trastornos congénitos del ciclo de la urea y acidemias orgánicas cursan frecuentemente con hiperamoniemia severa⁽¹⁾. Su pronóstico, tanto en lo referente a la supervivencia como al posterior desarrollo neurológico, va a depender muy estrechamente de la reducción rápida de los niveles plasmáticos de amonio. Para ello es necesario actuar a dos niveles: por un lado, disminuyendo la producción de amonio y, por otro, aumentando su eliminación mediante exanguinotransfusión (ET), diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) o hemofiltración (HF)⁽²⁾. La eficacia relativa de cada una de estas técnicas continúa siendo objeto de controversia, no existiendo resultados uniformes que apoyen el empleo de uno de estos métodos con preferencia sobre los demás. En cualquier caso, el tratamiento será eficaz cuando la tasa de eliminación supere a la de producción⁽³⁾.

En nuestro trabajo comparamos la rapidez y eficacia de la ET, DP y HD en base a la experiencia de nuestra unidad en los últimos diez años.

Pacientes y métodos

Pacientes

Paciente 1. Niña de 7 días de vida, remitida a nuestro centro por presentar, desde las 72 horas de vida, inactividad progresiva, rechazo del alimento, polipnea e hipotonía global. Presentaba un amonio plasmático de 800 microgramos por decilitro ($\mu\text{g}/\text{dl}$). Se practicaron, previo a su traslado, dos ET. Al ingreso mantenía un amonio de 300 $\mu\text{g}/\text{dl}$ siendo su estado neurológico de coma grado III-IV (escala de encefalopatía hepática)⁽⁴⁾. Fue sometida a DP durante 70 horas, con la que se logró una notable mejoría tanto clínica, como analítica. El diagnóstico definitivo fue de acidemia metilmalónica.

Paciente 2. Recién nacida remitida con el diagnóstico prenatal de acidemia metilmalónica. A los siete días de vida, su-

Servicio de Pediatría. ¹Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia: M^a José Pérez Rodríguez. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Km 9. 28034 Madrid.

Recibido: Junio 1996

Aceptado: Diciembre 1996

Tabla I Resultados: reducción de amonio plasmático con exanguinotransfusión; pacientes 2 y 5

	Caso 2		Caso 5			Media
	1ª ET	2ª ET	1ª ET	2ª ET	3ª ET	
Amonio pre	400	600	2.315	2.300	1.870	
Amonio post	36	90	1.432	1.864	987	
Duración	2	2	2	2	2	
%*	91	85	38,15	18,9	47,2	56,06%
D. amonio/h**	182	255	441,5	218	441,5	307,6

* Porcentaje de reducción de amonio plasmático respecto al valor inicial. ** Disminución de amonio plasmático por hora de duración de la técnica, en µg/dl/h

fre descompensación metabólica en relación con cuadro infeccioso, ascendiendo las cifras de amonio hasta 400 µg/dl. El estado neurológico en ese momento era de coma grado II⁽⁴⁾. Se realizó una primera ET que consiguió la normalización de las cifras de amonio, pero sólo de forma transitoria, precisando una segunda ET 20 horas después de finalizar la primera. La recuperación neurológica fue completa.

Paciente 3. Niña de 12 años de edad, diagnosticada de déficit de ornitín-transcarbamilasa (OTC)(heterocigoto) que sufre una descompensación metabólica en el contexto de una infección de vías respiratorias altas y hepatitis por citomegalovirus (diagnóstico postmortem). Al ingreso presentaba un amonio de 808 µg/dl y un estado neurológico de coma grado IV⁽⁴⁾. Se realizaron 4 series de HD, al ser las reducciones de amonio objetivadas, incompletas y transitorias, separadas por intervalos de 5, 9 y 6 horas. Finalmente la paciente falleció. Se comprobó una adecuada depuración de amonio por el dializador, debiéndose la refractariedad del cuadro a la elevada producción de amonio que mostraba la paciente.

Paciente 4. Niña de 3 años de edad, previamente sana, que ingresa por cuadro de vómitos, estupor progresivo e hipertransaminasemia. Al ingreso presentaba un amonio plasmático de 596 µg/dl y coma grado I-II⁽⁴⁾. Se inicia tratamiento conservador con benzoato sódico y carnitina, no objetivándose mejoría clínica ni bioquímica, decidiéndose entonces un tratamiento más agresivo, con la realización de 2 HD separadas por un intervalo de 12 horas, ya que el amonio que había descendido tras la primera HD, volvió a elevarse posteriormente hasta 674 µg/dl. La recuperación neurológica fue completa. El diagnóstico definitivo fue de déficit de OTC (heterocigoto).

Paciente 5. Niña de 2 meses de edad, ingresada por sospecha de sepsis y coma grado II[4], remitida por hiperamonemia severa. A su ingreso presenta estado muy grave con coma grado IV⁽⁴⁾ y unas cifras de amonio plasmático superiores a 2.000 µg/dl. Se realizaron 3 ET, separadas por intervalos de 8 y 1 hora, que lograron sólo descensos parciales y transitorios del amonio. Al finalizar la tercera ET se inició inmediatamente una

Tabla II Resultados: reducción de amonio plasmático con diálisis peritoneal; pacientes 1 y 5

	Caso 1	Caso 5	Media
Amonio pre	300	987	
Amonio post	117	107	
Duración	9 h.	24 h.	
%*	61	98,1	75,08%
D. amonio/h**	20,33	36,66	28,5

* Porcentaje de reducción de amonio plasmático respecto al valor inicial. ** Disminución de amonio plasmático por hora de duración de la técnica, en µg/dl/h

DP de 24 horas de duración con normalización de las cifras de amonio. La recuperación neurológica fue lenta aunque bastante completa. El diagnóstico fue de acidemia propiónica.

Paciente 6. Niña de 8 años de edad previamente sana, que tras un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas por virus *Influenzae A* tratado con ácido acetilsalicílico durante 6 días, desarrolla un síndrome de Reye. Al ingreso presenta un amonio de 488 que asciende a 1.000 µg/dl en las tres horas siguientes con deterioro neurológico hasta presentar coma grado IV⁽⁴⁾. Fue sometida a una HD de 2 horas de duración, objetivándose una rápida mejoría neurológica y normalización de los valores plasmáticos de amonio.

Métodos

Determinamos el amonio plasmático mediante una adaptación del método enzimático de la glutamato deshidrogenasa. El aparato utilizado fue "ACA IV de du Pont". La unidad de medida fue µg/dl.

La exanguinotransfusión se realizó mediante recambio de dos volemias: se utilizó sangre total en un caso, y sangre reconstituida en otro.

La diálisis peritoneal se realizó utilizando volúmenes de líquido dializador de 30 cc/kg (mililitros por kilo de peso), con intercambios horarios.

La hemodiálisis se llevó a cabo con baño con bicarbonato y dializador con membrana de Cuprapham de superficie adaptada a la superficie corporal del enfermo; la duración media fue de 3 horas.

La técnica fue elegida en función del peso del paciente: en nuestro medio, y debido a limitaciones técnicas, la HD sólo se realizó en niños mayores de 15-20 kg.

Resultados

Resumimos los resultados en las tablas I, II y III. Se recogen las cifras de amonio antes y después de cada técnica, la duración de cada una de ellas, el porcentaje de reducción de amonio plasmático (calculado con respecto al valor inicial), y la disminución de amonio en µg/dl por hora de tratamiento (veloci-

Tabla III Resultados: reducción de amonio plasmático con hemodiálisis; pacientes 3, 4 y 6

	Caso 3				Caso 4		Caso 6	Media
	1ª HD	2ª HD	3ª HD	4ª HD	1ª HD	2ª HD	HD	
Amonio pre	800	400	510	624	340	674	1.000	
Amonio post	135	200	418	400	120	120	360	
Duración	3h.	3h.	3h.	5h.	3h.	4h.	2h.	
%*	83,1	50	18	35,9	64,7	82,2	64	58,3%
D. amonio/h**	221,6	66,66	30,66	44,8	73,33	138,5	320	127,9

* Porcentaje de reducción de amonio plasmático respecto al valor inicial. ** Disminución de amonio plasmático por hora de duración de la técnica, en µg/dl/h

dad de reducción). Esta última cifra se obtuvo dividiendo el valor total en que se redujo el amonio entre el número de horas que duró la técnica. Lo hemos hecho así porque en la mayoría de los casos los controles analíticos no se realizaron con intervalos de tiempo definidos.

Respecto al porcentaje de reducción de amonio, la DP se muestra muy superior a las demás técnicas, con una media de un 75% frente a un 56% para ET y un 58,3% para HD. Sin embargo, al comparar la velocidad de reducción de amonio, la ET es la técnica que logra mejores resultados, seguida por la HD, y en último lugar por la DP.

Todas las técnicas resultaron ser bastante seguras, si bien se precisó suspender la HD en la sexta paciente por hipotensión aguda y bradicardia severa. Como complicaciones metabólicas se presentaron hiperglucemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipoproteinemia con la DP, e hipopotasemia con HD.

Discusión

Dado que no están bien definidas las cifras de hiperamonemia severa, no está claro cuándo iniciar un tratamiento más agresivo con cualquiera de las técnicas descritas. Batshaw y cols⁽⁵⁾ consideran que es necesario dicho tratamiento cuando las cifras de amonio son al menos tres veces superiores al valor normal y se acompañan de algún grado de coma. Sin embargo, la mayoría de autores^(2,3,6,7) no definen la amoniemia por encima de la cual se debe indicar el tratamiento con ET, DP, HD o HF.

En nuestra experiencia, recomendamos un tratamiento intensivo con ET, DP, HD o HF cuando: el amonio plasmático es superior a 400 µg/dl, o siendo superior a 300 µg/dl, si además se producen incrementos progresivos en el tiempo a pesar del tratamiento medicamentoso, o se acompaña de deterioro neurológico manifiesto, o no es posible realizar controles seriados en el tiempo de las cifras de amonio.

No existe acuerdo en cuanto al procedimiento inicial que debe utilizarse en estos casos. Algunos autores^(2,5) postulan que la DP es el procedimiento inicial de elección, mientras que otros^(3,7,8) piensan que es la HD. Estudios más recientes valoran también la HF (arteriovenosa o venovenosa continua)^(6,9,10) concluyendo que es el procedimiento que logra reducciones más rápidas y mantenidas de las cifras de amonio. Semama y cols⁽⁶⁾, mediante

un estudio experimental realizado en ratones, obtienen un aclaramiento de amonio significativamente mayor con hemodiafiltración arteriovenosa que con DP.

El hallazgo más constante de todos estos estudios es que la ET no es útil o sólo lo es de manera transitoria^(3,5,7,8).

Nuestros resultados coinciden con este hallazgo, ya que aunque la ET fue el método que consiguió reducciones de amonio más rápidas, se siguió de rebote la mayoría de las veces. En cuanto a la DP, aunque logró reducciones importantes de amonio, requirió un mayor número de horas para este fin. Esto supone un gran inconveniente; no olvidemos que el grado de atrofia cerebral está en relación no sólo con los niveles de amoniemia, sino también con la duración de la misma⁽¹¹⁾.

Pensamos que la HD es el procedimiento inicial de elección para el tratamiento de los niños con hiperamonemia severa, ya que logra reducciones rápidas, y en general, mantenidas de las cifras de amonio plasmático. Sin embargo, es un procedimiento que requiere una dotación técnica y de personal, no siempre disponible; así mismo, está claramente limitada en niños de poco peso. En estos casos, la alternativa puede ser el uso combinado de ET y DP.

Bibliografía

- Batshaw ML. Hyperammonemia. *Curr Probl. Pediatr.* 1984; **14**: 1-69.
- Gortner L, Leupold D, Pohlandt T and Bartmann P. Peritoneal dialysis in the treatment of metabolic crisis caused by inherited disorders of organic and amino acid metabolism. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; **78**: 706-711.
- Wiegand C, Thompson T, Bock GH, Mathis RK, Kjellstrand CM and Mauer M. The management of life-threatening hyperammonemia: a comparison of several therapeutic modalities. *J. Pediatr.* 1980; **96**: 142-144.
- Rogers EL, Rogers MC. Fulminant hepatic failure and hepatic encephalopathy. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1980; **27**: 701.
- Batshaw ML and Brusilow SW. Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis. *J. Pediatr.* 1980; **97**: 893-900.
- Semama DS, Huet F, Gouyon JB, Lallemand C and Desgres J. Use of peritoneal dialysis, continuous arteriovenous hemofiltration and continuous arteriovenous hemodiafiltration for removal of ammonium chloride an glutamine in rabbits. *J. Pediatr.* 1995; **126**: 742-746.

- 7 Donn SM, Swartz RD and Thoene JG. Comparison of exchange transfusion, peritoneal dialysis, and hemodialysis for the treatment of hyperammonemia in an anuric newborn infant. *J. Pediatr.* 1979; **95**: 67-69.
- 8 Petrowski S, Nyhan WL, Reznik V, Sweetman L, Kulovich S, Wolff J and Jones G. Pharmacologic amino acid acylation in the acute hyperammonemia of propionic acidemia. *J. Neurogenet.* 1987; **4**: 87-96.
- 9 Ring E and Zobel G. Hemofiltration in acute neonatal metabolic crisis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1992; **104**: 674-677.
- 10 Falk MC, Knifhit JF, Roy LP et al. Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. *Pediatr. Nephrol.* 1994; **8**: 330-333.
- 11 Bruton CJ, Corsellis JA and Russell A. *Hereditary hyperammonemia.* *Brain* 1970; **93**: 423-434.