

Amonio e hiperamonemia. Su significado clínico

Raúl Carrillo Esper,* María Fernanda Noriega Iriondo,** Rogelio Sánchez García***

Resumen

El amonio es un producto tóxico derivado del metabolismo proteico, con un metabolismo complejo que involucra diferentes órganos, en especial el hígado en donde se lleva a cabo el ciclo de la urea, que es fundamental para su eliminación. La hiperamonemia tiene etiología multifactorial y se asocia a diversos efectos deletéreos, de los cuales el edema cerebral y la hipertensión intracraneana son los más graves. Su diagnóstico temprano y oportuno así como el conocimiento de su ciclo metabólico y mecanismos fisiopatológicos son fundamentales para establecer el tratamiento más adecuado.

Palabras clave: Amonio, hiperamonemia, ciclo de la urea, glutamina.

Abstract

Ammonia is a toxic product of protein metabolism, involving a complex metabolism within different organs, specially the liver where the urea cycle takes place for its elimination. Hyperammonemia has diverse causes and it is associated with deleterious effects, the most serious being cerebral edema and intracranial hypertension. An early and opportunist diagnosis, as well as knowledge of its metabolic cycle and pathophysiologic mechanisms are essential to establish the most appropriate treatment.

Key words: Ammonia, hyperammonemia, urea cycle, glutamine.

El amonio es producto del metabolismo nitrogenado, es altamente tóxico y está constituido por nitrógeno e hidrógeno. (Figura 1). En condiciones fisiológicas su tasa de producción y eliminación es estable y se mantienen estrechamente reguladas. En un gran número de situaciones a las que nos enfrentamos en la práctica clínica cotidiana sus concentraciones séricas se incrementan, lo que es deletéreo ya que esta disregulación aumenta de manera significativa la morbimortalidad. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión puntual sobre el amonio, la hiperamonemia y su abordaje clínico.

Ciclo metabólico del amonio

En el metabolismo del amonio intervienen el riñón, músculo, intestino, hígado y cerebro. A nivel renal el amonio se sintetiza en el túbulo proximal a partir de la glutamina y posteriormente se concentra en el intersticio medular de donde es liberado a la circulación sistémica o es utilizado para facilitar la excreción de protones. La síntesis renal es un proceso dinámico dependiente del pH y del aporte de nitrógeno, el cual se incrementa de manera significativa en la hemorragia de tubo digestivo, crisis convulsivas y ejercicio intenso.¹

El hígado juega un papel fundamental en la degradación del amonio a través del ciclo de la urea. La arginina es un aminoácido esencial indispensable en el ciclo de la urea, en especial cuando la ingesta de nitrógeno es deficiente o cuando hay alteraciones de este ciclo (Figura 2).

Las enzimas limitantes del ciclo de la urea son:

1. Carbamoil fosfatosintetasa (CPS)
2. Ornitina tranascarbamilasa (OTC)
3. Argininosuccinato sintetasa (ASS)
4. Liasa de ácido argininosuccínico y arginasa

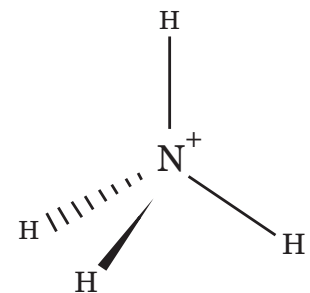
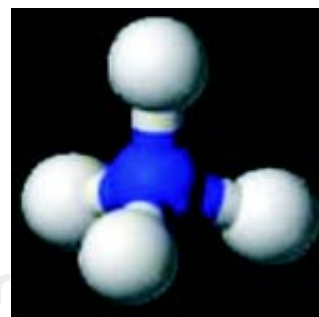


Figura 1. Estructura química del amonio.

* Jefe de UTI Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

** Residente de tercer año de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

*** Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur.

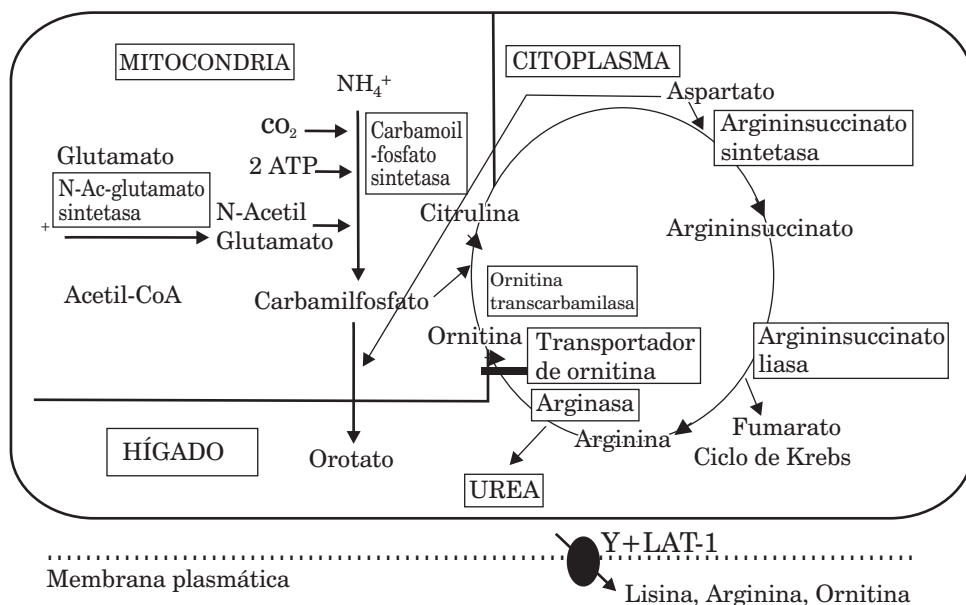


Figura 2. Ciclo de la urea.

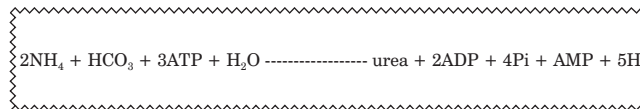
El ciclo de la urea se inicia en el interior de las mitocondrias de los hepatocitos y tiene las siguientes rutas metabólicas.²

1. El primer grupo amino que ingresa al ciclo proviene del amoníaco libre intramitocondrial. El amoníaco sintetizado en las mitocondrias se utiliza junto con el bicarbonato (producto de la respiración celular), para producir carbamoil-fosfato. Reacción dependiente de ATP y catalizada por la **carbamoil-fosfato-sintetasa I**. Enzima alostérica y modulada de manera positiva por el N-acetilglutamato.
2. El carbamoil-fosfato cede su grupo carbamoilo a la ornitina, para formar citrulina y liberar fósforo. Reacción catalizada por la **ornitina transcarbamoilasa**. La citrulina se libera al citoplasma.
3. El segundo grupo amino procedente del aspartato (producido en la mitocondria por transaminación y posteriormente exportado al citosol) se condensa con la citrulina para formar argininosuccinato. Reacción catalizada por la **argininosuccinato sintetasa** citoplasmática. Enzima que requiere ATP y produce como intermediario de la reacción citrullil-AMP.
4. El argininosuccinato se hidroliza por la argininosuccinato liasa, para formar arginina libre y fumarato.
5. El fumarato ingresa en el ciclo de Krebs y la arginina libre se hidroliza en el citoplasma por la arginasa citoplasmática para formar urea y ornitina.
6. La ornitina puede ser transportada a la mitocondria para iniciar otra vuelta del ciclo de la urea.

En resumen, el ciclo de la urea consta de dos reacciones mitocondriales y cuatro citoplasmáticas.

Energética del ciclo

El ciclo de la urea reúne dos grupos amino y un bicarbonato, para formar una molécula de urea:³



1. La síntesis de la urea requiere 4 fosfatos de alta energía. 2 ATP para formar el carbamoil - P y un ATP para producir argininosuccinato. En la segunda reacción el ATP se hidroliza a AMP y difosfato que puede ser nuevamente hidrolizado para ceder dos fósforos.
2. Se ha calculado que se pierde cerca del 15% de la energía procedente de los aminoácidos en la producción de urea. La conexión entre ambos ciclos, de la urea y de los ácidos tricarboxílicos, reduce el costo energético de la síntesis de urea. En el ciclo de la urea la conversión de oxalacetato en fumarato y la posterior conversión del fumarato hasta oxalacetato producirán un NADH, que podrá generar 3 ATP en la respiración mitocondrial.

Etiología de la hiperamonemia

La hiperamonemia es secundaria a:

1. Aumento en la producción de amonio.⁴
 - a) Hemorragia digestiva
 - b) Uso de corticosteroides
 - c) Trauma
 - d) Nutrición parenteral total
 - e) Infecciones por microorganismos degradadores de ureasa
 - f) Mieloma múltiple
2. Disminución en la eliminación de amonio.⁵
 - a) Insuficiencia hepática fulminante
 - b) Cortocircuitos porto-sistémicos
 - c) Fármacos: dentro de los que destacan salicilatos, glicina, valproato, carbamacepina, ribavirina y pirimetamina
 - d) Errores innatos del metabolismo: dentro de las que se encuentran deficiencia de ornitín transcarbamilasa, deficiencia de la síntesis de carbamil, acidurias orgánicas, alteraciones de la oxidación de ácidos grasos.

Amonio y fisiopatología cerebral

En condiciones fisiológicas los astrocitos aportan a las neuronas adyacentes adenosina-5 trifosfato, glutamina y colesterol. Las neuronas metabolizan la glutamina a glutamato, neurotransmisor que activa los receptores N-metil D-aspartato. Posterior a su liberación sináptica, el glutamato es reciclado por los astrocitos a glutamina. Cuando los niveles de amonio se elevan de forma aguda en el cerebro, la conducción de los astrocitos y de las neuronas se afecta. Los astrocitos metabolizan el amonio a glutamina, como consecuencia se presenta elevación de la osmolaridad intracelular que causa edema y pérdida de los astrocitos liberando citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), Interleucina-1 y 6 e interferón. En los astrocitos remanentes se presenta inhibición de la deshidrogenasa alfa cetoglutarato, mediada por amonio y depleción del ácido carboxílico necesarios para la síntesis de la glutamina causando por consiguiente parálisis del ciclo de Krebs. La disminución de la expresión de los receptores de glutamato en los astrocitos induce aumento en sus concentraciones y pueden presentarse crisis convulsivas, aumento en el flujo sanguíneo cerebral, pérdida de la autorregulación cerebral efectiva y desarrollo de edema cerebral e hipertensión intracraneana.⁶

El edema cerebral y la herniación generalmente se presentan cuando los niveles arteriales de amonio son mayores de 200 $\mu\text{mol/litro}$. En los pacientes que presentan hiperamonemia crónica el amonio se metaboliza de manera eficiente en el músculo y el lecho esplácnico, con menor efecto deletéreo en el cerebro ya que no hay aumento agudo de la osmolaridad lo que se asocia a regulación a la baja de los receptores N-metil-D-aspartato y menor neurotoxicidad por glutamato.⁷

Diagnóstico

La evaluación inicial de los pacientes en quienes se sospecha hiperamonemia consiste en la determinación sérica de amonio.

Una vez confirmado que existe hiperamonemia, deberán realizarse estudios para determinar su etiología, entre los que se encuentran:⁸

1. Pruebas de funcionamiento hepático
2. Pruebas de coagulación
3. Ultrasonido hepático
4. Tomografía axial computada de abdomen

Si con estos estudios no fuese suficiente para determinar la etiología, deberán sospecharse errores innatos del metabolismo y para ello deberán realizarse las siguientes determinaciones en suero y orina:

1. Citrulina
2. Glutamina
3. Ácido arginosuccínico

En la *figura 3* se representa el algoritmo diagnóstico de los trastornos más frecuentes del ciclo de la urea.¹

Tratamiento

El manejo de la hiperamonemia deberá enfocarse en los siguientes puntos:⁹⁻¹¹

1. Tratar la causa desencadenante.
2. Favorecer la eliminación de nitrógeno a base de fenilacetato de sodio, benzoato de sodio y arginina.
3. L-carnitina, cuyo efecto metabólico es la reducción de los niveles de lactato cerebral por estimulación indirecta de la piruvato-deshidrogenasa.
4. Manejo del edema cerebral e hipertensión intracraneana a base de manitol, propofol, indometacina y N-ace-

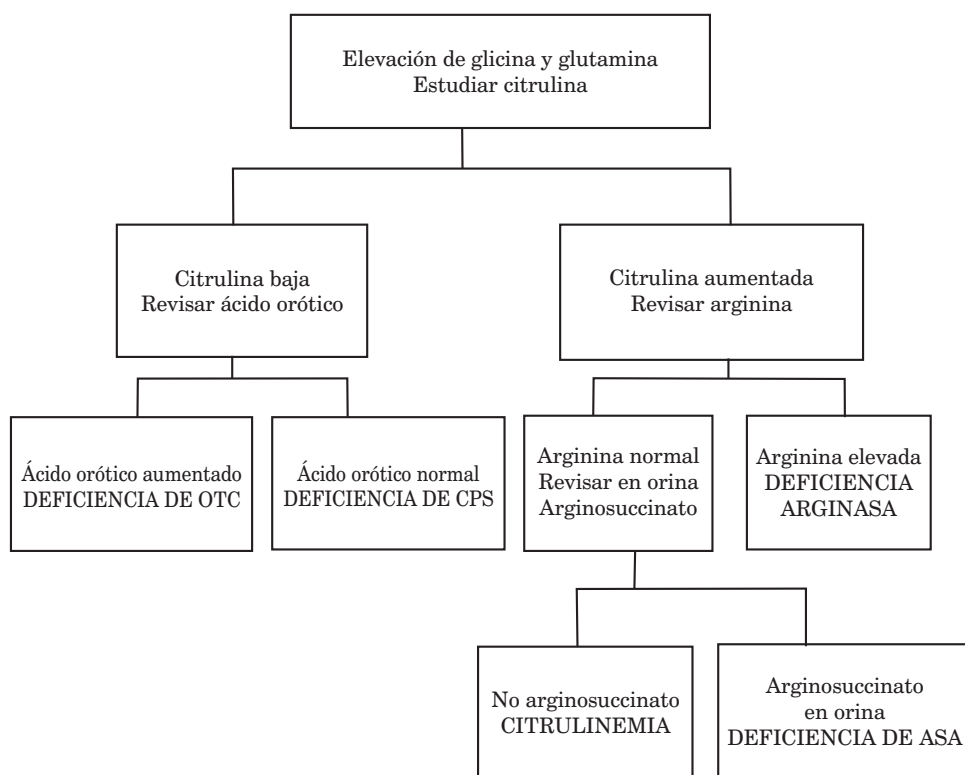


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de trastornos del ciclo de la urea. OTC; ornitina tranскарbamilasa. CPS; carbamoil fosfatosintetasa. ASA; ácido acetilsalicílico.

tilcisteína. Deberá monitorizarse estrechamente la presión de perfusión cerebral, presión intracranena, y consumo cerebral de oxígeno, además de los efectos colaterales inducidos por estos medicamentos dentro de los que destacan hipotensión, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, disminución de la presión de perfusión cerebral y del flujo sanguíneo cerebral.

5. Control de crisis convulsivas con anticonvulsivantes, se recomienda practicar electroencefalograma, de los anticonvulsivantes los más utilizados son fenobarbital y difenilhidantoinato.
6. Hipotermia. Recientemente se ha demostrado que la hipotermia interfiere con muchos de los mecanismos fisiopatológicos inducidos por el amonio, dentro de los que destacan: disminución en la producción de radicales libres de oxígeno, edema astrocítico e inflamación. Por otro lado mejora el flujo sanguíneo cerebral y la autorregulación, y reduce el catabolismo proteico y la producción de amonio por el riñón y las bacterias intestinales.
7. Lactulosa.
8. Antibióticos y antifúngicos.
9. Eliminar el aporte de proteínas y supra aportar calorías en forma de glucosa y lípidos.

10. Diálisis peritoneal, hemodiálisis o alguna de las técnicas de reemplazo renal continuo, las que están indicadas en casos refractarios de hiperamonemia y con el objetivo de reducir los niveles séricos de amonio sobre todo en aquellos casos secundarios a alteraciones innatas en el ciclo de la urea o como puente para trasplante hepático en adultos con insuficiencia hepática fulminante.

11. Trasplante hepático. Está indicado como última alternativa para casos de hiperamonemia grave secundaria a cirrosis, insuficiencia hepática fulminante y alteraciones innatas del metabolismo del amonio dentro de las que destacan la citrulinemia, deficiencia de ornitintrancarbamilasa, y carbamilfosfatosintetasa.

Conclusión

La hiperamonemia tiene importantes connotaciones en la práctica clínica motivo por el cual el conocimiento del metabolismo del amonio, su adecuado abordaje y tratamiento son fundamentales para reducir la morbimortalidad asociada a esta entidad.

Referencias

1. Clay A, Hainline B. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007; 132: 1368-78.
2. Brusilow S, Horwich A. *Urea cycle enzymes*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001.
3. Summar M, Barr F, Dawling S et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2005; 21: S1-S8.
4. Hawkes ND, Thomas GA, Jurewicz A et al. Non-hepatic hyperammonemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 2001; 77: 717-22.
5. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005; 11: 594-605.
6. Tofteng F, Hauerberg J, Hansen B et al. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 21-27.
7. Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 271-82.
8. Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 467-76.
9. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 2001; 138: S46-54.
10. Vaquero J, Blei AT. Mild hypothermia for acute liver failure: a review of mechanisms of action. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S147-57.
11. Ellis A, Wendon J, Williams P. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000; 38: 536-41.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva. Puente de Piedra
Núm. 150. Colonia Toriello Guerra.
Delegación Tlalpan 14050. México, D.F.