

## Uso de Hemofiltración veno-venosa continua en neonatos con hiperamonemia. Serie clínica

### Continuous venovenous hemofiltration in neonates with hyperammonemia. A case series

Felipe Cavagnaro Santa María<sup>a</sup>, Jorge Roque Espinosa<sup>b</sup>, Pamela Guerra Hernández<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo

<sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo

<sup>c</sup>Enfermera de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago

Recibido el 8 de junio de 2017; aceptado el 21 de septiembre de 2017

#### Resumen

**Introducción:** La hiperamonemia neonatal secundaria a errores congénitos del metabolismo es una entidad poco frecuente pero con una alta tasa de secuelas neurológicas y mortalidad. El manejo médico inicial es en muchas ocasiones insuficiente para detener el progresivo aumento de la amonemia, con el consecuente deterioro del paciente. Por esta razón se han implementado técnicas depurativas entre las que se cuenta la diálisis peritoneal, la hemodiálisis intermitente y las terapias de reemplazo renal continuo (TRRC). **Objetivo:** Describir nuestra experiencia en diálisis extracorpórea continua en pacientes con hiperamonemia neonatal gravemente enfermos. **Pacientes y Método:** Revisión retrospectiva de fichas clínicas de neonatos con hiperamonemias secundarias a errores congénitos del metabolismo sometidos a TRRC, admitidos en nuestra institución en los últimos 6 años. Se obtuvieron datos demográficos, edad cronológica y gestacional, género; datos antropométricos y de laboratorio (creatininemia, amonemia) e índice de gravedad por PIM-II. Se analizó la TRRC utilizada: modalidad, duración y complicaciones. El inicio de la terapia dependió de la respuesta al manejo médico en las primeras 24 horas, compromiso neurológico progresivo, o cifras de amonio sanguíneo elevados (> 400 µg/dl) al momento del ingreso. Las TRRC fueron realizadas con la máquina Prisma Flex, usando filtros M100 y/o HF20. **Resultados:** 6 neonatos, 4 varones, la mitad con antecedentes de prematuridad, todos con compromiso neurológico agudo severo y amonemias en rango grave (> 1.000 µg/dl). La edad y peso promedio al iniciar la TRRC fueron de 10 días y 2.798 g respectivamente, amonemia (mediana) 1.663 µg/dl (rango 1.195-3.097). El puntaje PIM-II tuvo una mediana de 53 (rango 13,4-87,4). En promedio, los pacientes estuvieron 49,5 h en la terapia continua. En cuatro neonatos se usó una técnica dialítica mixta convectiva y difusiva (hemodiafiltración), y solo convectiva (hemofiltración) en las 2 restantes. La mortalidad fue de 33%, y uno de los sobrevivientes quedó con daño neurológico moderado permanente en seguimiento clínico. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos en este grupo de neonatos extremadamente graves nos incentivan a proponer esta terapia dialítica como una excelente alternativa en el manejo de este tipo de pacientes.

**Palabras clave:**  
Hiperamonemia,  
neonatos,  
errores congénitos del  
metabolismo,  
diálisis,  
terapias de reemplazo  
renal continuo

## Abstract

**Introduction:** Neonatal hyperammonemia secondary due to inborn errors of metabolism is a rare condition with a high rate of neurological sequelae and mortality. Initial medical management is often insufficient to stop the progressive increase of ammonia, with the consequent deterioration of the patient. For this reason, depurative techniques have been implemented, including peritoneal dialysis, intermittent hemodialysis and continuous renal replacement therapy (CRRT). **Objective:** To describe our experience with continuous extracorporeal dialysis in severely ill neonates with hyperammonemia. **Patients and Methods:** Retrospective review of clinical records of neonates with hyperammonemia due to congenital errors of metabolism undergoing CRRT admitted in our institution in the last 6 years. Demographic data, chronological and gestational age, gender, anthropometric and laboratory data (creatininemia, ammonemia), and severity index PIM-II were collected. It was analyzed the CRRT: modality, duration and complications. The start of therapy depended on the response to medical management in the first 24 hours, progressive neurological involvement, or increased blood ammonia (> 400 µg/dl) at the time of admission. CRRTs were performed using the Prisma Flex system and M100 and/or HF20 filters. **Results:** 6 neonates, 4 males, half of them with a history of prematurity, all with severe acute neurological involvement and severe ammonemias (> 1,000 µg/dl). The average age and weight at the start of the CRRT were 10 days and 2798 g, respectively, ammonia (median) 1,663 µg/dl (range 1,195 - 3,097). The PIM-II score had a median of 53 (range 13.4 - 87.4). On average, patients were 49.5 hours in continuous therapy. In four neonates, a mixed convective and diffusive technique (hemodiafiltration) was used, and only convective one (hemofiltration) in the 2 remaining. Mortality was 33%, and one of the survivors had permanent moderate neurological damage in clinical follow-up. **Conclusions:** The results obtained in this extremely ill group of neonates encourage us to propose this dialytic therapy as an excellent alternative in the management of this type of patients.

## Keywords:

Hyperammonemia, neonates, inborn errors of metabolism, continuous renal replacement therapy

## Introducción

La hiperamonemia neonatal (HAN) es un cuadro grave que puede ser derivada de un error congénito del metabolismo (ECM), mayoritariamente asociado a defectos del ciclo de la urea y acidemias orgánicas<sup>(1)</sup>. Su prevalencia es baja (1:9.000 nacidos vivos) y suele presentarse en recién nacidos (RN) de término, sin dismorfías, quienes rápidamente comienzan a presentar rechazo alimentario, letargia, convulsiones y coma<sup>(1,2)</sup>. En casos en que esta condición es detectada precozmente, un adecuado manejo médico no dialítico puede estabilizar la situación clínica, evitando su progresión hacia la muerte, dada especialmente por edema cerebral y daño neurológico irreversible. Desgraciadamente, muchos de estos pacientes son diagnosticados en forma tardía, con compromiso neurológico avanzado y con niveles de amonemia muy elevados. En ellos se ha demostrado que una intervención dialítica agresiva, combinado con el tratamiento médico de base, puede disminuir más rápidamente la hiperamonemia y mejorar el pronóstico<sup>(1-4)</sup>. En teoría, las técnicas depurativas extracorpóreas, como la hemodiálisis y las terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) debiesen ser preferidas por sobre la diálisis peritoneal (DPA) ya que logran una velocidad de depuración de amonio significativamente mayor<sup>(5)</sup>, pero estas terapias presentan mayores dificultades técnicas y consumo de recursos en su implementación, especialmente tratándose de RN graves<sup>(2)</sup>.

El objetivo del presente artículo es describir nuestra experiencia en diálisis extracorpórea continua en pacientes neonatos con HAN gravemente enfermos.

## Pacientes y Método

Se evaluaron en forma retrospectiva los casos de pacientes con edad menor a 28 días de vida hospitalizados en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) entre los años 2010 a 2016 con el diagnóstico de HAN por ECM en quienes se utilizó una TRRC como método depurativo. De cada ficha clínica se obtuvieron datos demográficos (edad, sexo, edad gestacional al nacer), antropométricos (peso) y de laboratorio (creatininemia, amonemia). Además se extrajeron datos de la TRRC utilizada (modalidad, duración, complicaciones). La decisión del momento de inicio de esta terapia dependió del criterio del equipo de intensivistas pediátricos presentes en ese momento, pero básicamente guiados por respuesta al manejo médico en las primeras 24 h, compromiso neurológico progresivo, o cifras de amonio sanguíneo elevados (> 400 µmol/L) al momento del ingreso.

La medición de amonio en sangre se realizó en sangre venosa periférica (1 ml) sin uso de ligadura y la muestra se envió al laboratorio en tubo con EDTA en frío. Para determinar el nivel de amonemia se utilizó el método enzimático de glutamato deshidrogena-

sa (Abbott, Architect). Se consideró hiperamonemia cuando el valor de amonio en sangre es  $> 200 \mu\text{mol/L}$  ( $280,2 \mu\text{g/dl}$ ).

Como índice de gravedad se utilizó el Pediatric Index of Mortality II (PIM-II).

Una vez confirmado el diagnóstico de HAN y en concomitancia con la terapia dialítica, en todos los pacientes se inició terapia médica consistente en restricción proteica, aportes de glucosa y lípidos i.v., L-carnitina, L-arginina, hidroxicobalamina, biotina y drogas que facilitan la excreción urinaria de amonio, como el benzoato y/o el fenilbutirato de sodio. Las TRRC fueron realizadas con la máquina Prisma Flex (Gambro Healthcare, Lakewood, CO, USA), usando filtros M100 y/o HF20 (Gambro Healthcare) con sus respectivos circuitos adosados. El cebado del circuito extracorpóreo fue realizado con glóbulos rojos de banco, diluidos en una solución de albúmina al 5% o solución fisiológica para alcanzar un hematocrito entre 30 a 40%. Cuando fue requerido líquido de reposición, generalmente en entrada pre filtro, o diálisis en contracorriente, o ambos, se utilizó la solución Prismasol BGK 2/3,5 (Gambro Healthcare), infundidos a una velocidad inicial [flujo de reposición ( $Q_r$ ), flujo de diálisis ( $Q_d$ ) ó  $Q_r + Q_d$ ] de 2000-2500 ml/1,73 m<sup>2</sup>/hora. Los niños fueron mantenidos en todo momento en cunas radiantes para evitar hipotermia (temperatura rectal  $< 36^\circ\text{C}$ ). Las vías de acceso vascular se obtuvieron con catéteres de 1 lumen 3-4F Power Picc® (Bard Access Systems, Inc, Utah, USA) y fueron colocados por el pediatra intensivista o el radiólogo intervencional de turno. La velocidad de flujo sanguíneo ( $Q_b$ ) inicial fue determinada entre 8-20 ml/kg/min (flujo mínimo 30-50 ml/min). La velocidad de remoción neta de fluido ( $Q_{uf}$ ) de cada paciente fue definida según el grado de

sobrecarga de volumen y la urgencia clínica de esta remoción. Además de esto, la modalidad de TRRC inicial que se usó en cada paciente fue establecida según el juicio clínico del intensivista de turno y cambiada (técnicas con mayor depuración de solutos y/o mayor ultrafiltración de líquidos) según necesidad clínica del paciente.

Para la anticoagulación, se usó heparina sódica infundida pre filtro a una velocidad de 5-20 U/kg/hr luego de un bolo inicial de 10 U/kg. Con posterioridad, la velocidad de infusión de heparina se ajustaba para mantener el tiempo de coagulación activado (Hemochron® Response, International Technidyne Corp., NJ, USA) entre 180 y 200 segundos.

La decisión de desconexión de TRRC fue consignada como mejoría de su situación clínica (corrección de la causa que justificó uso de diálisis), fallecimiento, suspensión por razones ético/clínicas, o cambio a otra terapia dialítica.

El presente estudio fue aprobado para su realización por el Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

## Resultados

En el período evaluado se identificaron 6 neonatos portadores de ECM con HAN y que fueron sometidos a TRRC (Tabla 1). Dos tercios (4/6) de los pacientes eran de sexo masculino y la mitad (3/6) con edad gestacional al nacer  $< 37$  semanas. La edad y peso promedio al momento de iniciar la terapia dialítica fue de 10 días y 2.798 g, respectivamente, con una amonemia de valor de mediana de  $1.663 \mu\text{g/dl}$  con un rango de 1.195 a

**Tabla 1. Pacientes con hiperamonemia neonatal tratados con terapias de reemplazo renal continuo**

Paciente N°	1	2	3	4	5	6
Sexo (M/F)	M	M	F	M	F	M
Edad ingreso (días)	23	3	6	5	6	17
Peso ingreso (gr)	2.480	3.030	3.000	2.470	2.750	3.060
Diagnóstico metabólico	Acidemia propiónica	Acidemia metilmalónica	Acidemia arginino-succínica	Déficit de OTC	Acidemia propiónica	Déficit de OTC
Amonemia ingreso ( $\mu\text{g/dL}$ )	3.097	1.350	1.195	1.466	2.662	1.860
Modalidad TRRC	HFVVC	HFVVC	HDFVVC	HDFVVC	HDFVVC	HDFVVC
Accesos vasculares	VF/ VYInt	VF/VSC	VF/Vyint	VU/Aax	VF/VF	VF/VF
Sobrevida	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Edad gestacional (semanas)	35	38	39	35	36	38
Duración en TRRC (horas)	57	74	24	96	24	22

AAX: arteria axilar, HDFVVC: hemodiálisis veno-venosa continua, HFVVC: hemofiltración veno-venosa continua, OTC: ornitina transcarbamilasa, TRRC: terapia de reemplazo renal continuo, VF: vena femoral, VSC: vena subclavia, VU: vena umbilical, VYI: vena yugular interna.

3.097  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (valor normal: 31-123  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). El PIM-II de estos pacientes tuvo una mediana de 53, con un rango de 13,4 a 87,4. En todos de los pacientes se pudo identificar la etiología de la HAN, siendo predominantemente acidemias orgánicas. En promedio, los pacientes estuvieron 49,5 h en la terapia continua, y solo en 1 caso se requirió continuar con DPA por 48 h por dificultad en controlar la hiperamonemia con terapia médica. En relación a las TRRC utilizadas, en cuatro neonatos se usó una técnica dialítica mixta convectiva y difusiva (hemodiafiltración), y solo convectiva (hemofiltración) en las 2 restantes. Un tercio (2/6) de los pacientes estudiados falleció: un paciente falleció por edema cerebral refractario al 10° día de hospitalización, pese a lograrse niveles de amonio  $< 300 \mu\text{g}/\text{dl}$  (214,2  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) en menos de 12 h y el otro paciente falleció a las 44 h después de su ingreso a UCIP, secundario a *shock* séptico de origen enteral (enterocolitis necrotizante) y falla orgánica múltiple. De los sobrevivientes, en un plazo de seguimiento de 2,3 años en promedio, solo un paciente permanece con daño neurológico, y los otros 3 sin evidencias de retraso del desarrollo psicomotor hasta el momento actual.

## Discusión

La emergencia médica que implica HAN obliga a actuar rápido. El amonio es un potente neurotóxico y puede causar daño neurológico irreversible cuando su concentración sanguínea excede los 800  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (1.129,6  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) por más de 24 h<sup>(6)</sup>. En algunos pacientes, la terapia farmacológica por sí sola no produce una disminución rápida de los niveles de amonio necesarios para prevenir un daño neurológico permanente, por lo que se considera necesario iniciar una TRR tan pronto como posible cuando los niveles de amonio son superiores a 400  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (560,3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), con la meta de disminuirlos bajo 200  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (280,2  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) en el menor tiempo posible<sup>(7)</sup>. En relación a las terapias dialíticas, es conocido que la capacidad de remover una toxina no es solo función de la velocidad de depuración calculada, también depende del volumen de distribución, el peso molecular y el grado de unión a proteínas de esa sustancia<sup>(3)</sup>. Debido a estas características fisiológicas, en el caso de las hiperamonemias suelen ocurrir “rebotes” de su concentración plasmática cuando la TRR no es mantenida en el tiempo.

HAN es la indicación más común de TRR en RN sin falla renal aguda<sup>(3,7)</sup>. La DPA, al ser depurativamente menos eficiente que las técnicas vasculares, no sería la alternativa de primera línea en situaciones de acumulación sanguínea en rango “peligroso” de una sustancia tóxica exógena o endógena, salvo que no se disponga de otra alternativa<sup>(2,8,9)</sup>. La hemodiafiltración

ofrece la modalidad más eficiente y rápida para la remoción de amonio de la sangre, pero es técnicamente compleja de realizar en niños pequeños por la inestabilidad hemodinámica que produce, además de un rápido rebote de la amonemia, una vez que se detiene, cuando se usa en forma aislada<sup>(7,10)</sup>.

En nuestra serie clínica, los pacientes presentaban al ingreso compromiso neurológico variable y niveles de amonio sanguíneo muy elevados. La mortalidad en ellos (33%) fue similar a lo reportado en otros centros<sup>(2,3,5)</sup> y no se correlacionó con el valor de amonemia al momento de conexión a TRRC. En este sentido, Westrope y cols. observaron que en un grupo de 14 neonatos con hiperamonemia sometidos a TRRC, con sobrevida global de 64%, el nivel promedio de amonio pre diálisis de los sobrevivientes fue de 638  $\mu\text{mol}/\text{L}$  vs. 1.057  $\mu\text{mol}/\text{L}$  en quienes fallecieron<sup>(11)</sup>. En relación a la técnica de TRRC usada en nuestro grupo, esta no difiere de lo tradicionalmente usada en experiencias reportadas con neonatos afectados por falla renal severa<sup>(7,11,12,13)</sup>. En este sentido, una reciente publicación sugiere que estas TRRC en hiperamonemias neonatales podrían tener aún mejores desenlaces usando mayores dosis de solución de diálisis/reemplazo (8.000 vs 2.000 ml/h/1,73 m<sup>2</sup>), lo que permitiría reducir los valores de amonio en menor tiempo<sup>(14)</sup>.

En el análisis de las modalidades de TRRC ocupadas en estos pacientes (hemofiltración vs hemodiafiltración), no se observó mayor diferencia en la sobrevida con alguna de ellas. No hay evidencia publicada en la literatura de que técnicas difusivas sean objetivamente mejores que las convectivas en el manejo de las HAN.

El presente trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar se trata de una serie clínica con un reducido número de pacientes incluidos en este estudio, lo que no permite generalizar conclusiones. Segundo, en su calidad de estudio retrospectivo, el registro de datos en la ficha clínica por los médicos tratantes no fue hecho de forma protocolizada por lo que no siempre fue completo, especialmente en aquellos casos en que fueron trasladados desde otro centro asistencial (50%) para terapia dialítica. Por esta misma razón, el manejo clínico de estos pacientes no fue necesariamente uniforme.

A pesar de estas deficiencias, creemos que se cumple el objetivo de demostrar que la TRRC es un procedimiento realizable, útil y eficiente en el manejo de la HAN en nuestro medio.

## Conclusión

Nuestra experiencia con TRRC en el manejo de pacientes con HAN secundarias a ECM, en los que es conocido el rápido daño neurológico que produce esta situación, ha sido exitosa en aumentar la sobrevida de

estos niños, lográndolo generalmente con indemnidad neurológica, similar a experiencias de otros centros extranjeros. Proponemos implementar precozmente esta terapia en las unidades de cuidados intensivos neonatales que manejen pacientes afectados con HAN en los que la terapia médica no logra controlar el ascenso de los niveles de amonio sanguíneo o en los que se observa un progresivo deterioro del examen neurológico

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

1. El-Hattab A. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol* 2015;42:413-39.
2. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol* 2014;30:839-47.
3. Fleming G, Walters S, Goldstein S, et al. Nonrenal indications for continuous renal replacement therapy: A report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e299-e304.
4. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol* 2008;28:477-80.
5. Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, et al. Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1257-65.
6. Leonard J, Morris A. Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 2002;7:27-35.
7. Kaddourah A, Goldstein S. Renal replacement therapy in neonates. *Clin Perinatol* 2014;41:517-27.
8. Bunchman T. The complexity of dialytic therapy in hyperammonemic neonates. *Pediatr Nephrol* 2015;30:701-2.
9. Bilgin L, Unal S, Gunduz M, Uncu N, Tiryaki T. Utility of peritoneal dialysis in neonates affected by inborn errors of metabolism. *J Paed Child Health* 2014;50:531-5.
10. McBryde K, Kershaw D, Bunchman T, et al. Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 2006;148:770-8.
11. Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1725-30.
12. Sohn YB, Paik KH, Cho HY, et al. Continuous renal replacement therapy in neonates weighing less than 3 kg. *Korean J Pediatr* 2012;55:286-92.
13. Askenazi D, Goldstein SL, Koralkar R, et al. Continuous renal replacement therapy for children  $\leq 10$  kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *J Pediatr* 2013; 162: 587-592.
14. Spinale J, Laskin B, Sondheimer N, Swartz S, Goldstein S. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. *Pediatr Nephrol* 2013;28:983-6.