



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PERFIL CLÍNICO Y ETIOLÓGICO DE 72 PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HIPERAMONEMIA.
REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL INP.

TESIS
QUE PRESENTA EL

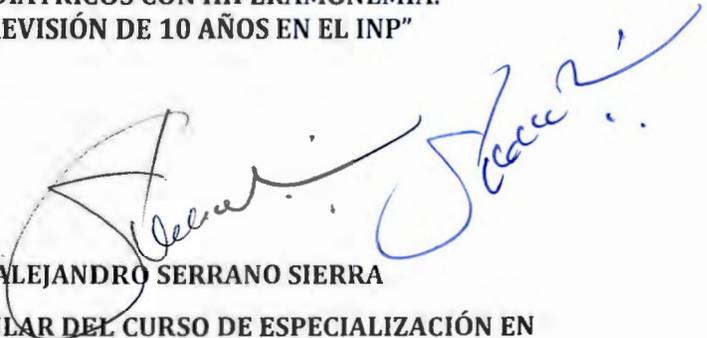
DR. MARIO OSVALDO JIMÉNEZ PÉREZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DRA. MARCELA VELA AMIEVA
TUTOR



**"PERFIL CLÍNICO Y ETIOLÓGICO DE 72 PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HIPERAMONEMIA.
REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL INP"**



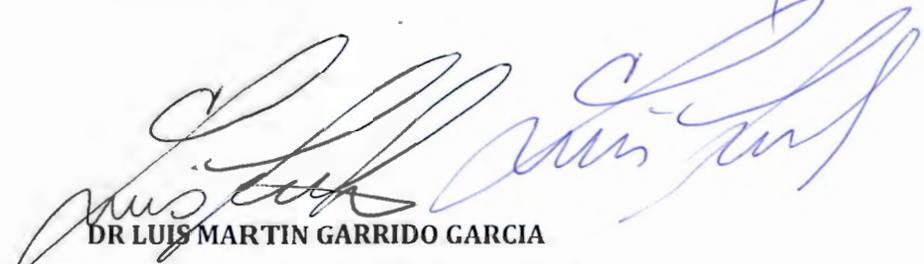
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRIA**



DRA ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MARCELA VELA AMIEVA

TUTOR DE TESIS.



| | |
|---|-----------|
| Resumen..... | 1 |
| Introducción..... | 3 |
| Fisiopatología en el Sistema Nervioso Central..... | 4 |
| Daño cerebral inducido por Hiperamonemia..... | 5 |
| Manifestaciones clínicas de Hiperamonemia..... | 6 |
| Metodología..... | 7 |
| Resultados..... | 7 |
| Discusión..... | 8 |
| Conclusión..... | 10 |
| Referencias Bibliográficas..... | 11 |
| Figura 1..... | 14 |
| Figura..... | 15 |
| Figura 3..... | 16 |
| Figura 4..... | 17 |
| Cuadro 1..... | 18 |
| Cuadro 2..... | 19 |

PERFIL CLÍNICO Y ETIOLÓGICO DE 72 PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERAMONEMIA. REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL INP.

RESUMEN

La hiperamonemia (HA) es una urgencia metabólica que cuando no es diagnosticada y tratada de manera oportuna conduce graves secuelas de tipo neurológico y/o a la muerte. La HA puede tener múltiples orígenes, pero los errores innatos del metabolismo (EIM) son una de las causas que siempre deben ser sospechadas. El objetivo de este trabajo es hacer una descripción clínica de las causas de HA en una muestra de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (INP), y conocer la proporción de pacientes con HA en los que se pudo confirmar la presencia de un error innato del metabolismo (EIM). Se encontraron 72 pacientes con HA evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría INP en los últimos 10 años, 11 eran pacientes con diagnóstico establecido de EIM y 61 en estudio de la HA. En 46 se realizó cuantificación de aminoácidos, ácidos orgánicos y ácido orótico), y se estableció diagnóstico en 14 casos más de EIM. Los datos clínicos más frecuentes fueron: crisis convulsivas, somnolencia, letargo, irritabilidad, retraso del desarrollo, estupor e hipotonía, vómito y rechazo al alimento. Los EIM identificados fueron defectos del ciclo de la urea, aminoacidopatías y acidemias orgánicas, otras causas de HA fueron toxicidad por fármacos antiepilépticos, sepsis, patologías y quirúrgicas abdominales. Todo paciente con HA requiere de evaluación metabólica.

Palabras clave: hiperamonemia, etiología, hiperamonemia congénita, errores innatos del metabolismo, defectos del ciclo de la urea.

ABSTRACT

Hyperammonemia (HA) is a metabolic emergency when it is not diagnosed and treated in a timely manner leads to severe neurological sequelae and / or death. The HA may have multiple origins, but inborn errors of metabolism (IEM) are a cause must always be suspected. The objective of this work is to make a clinical description of the causes of HA in a sample of patients from the National Institute of Pediatrics (INP), and determine the proportion of patients with HA in which could confirm the presence of an inborn error the metabolism (IEM). We found 72 patients with HA evaluated at the National Institute of Pediatrics INP in the last 10 years, 11 were patients with an established diagnosis of EIA study and 61 in the HA. Quantification was performed in 46 amino acids, organic acids and orotic acid) and established diagnosis in 14 cases of IEM. Clinical data were the most frequent seizures, drowsiness, lethargy, irritability, developmental delay, and hypotonia stupor, vomiting and refusal to eat. The defects were identified EIM urea cycle, organic acidemias aminoacidopathies and other causes of HA were antiepileptic drug toxicity, sepsis, and abdominal surgical pathology. All patients with HA requires metabolic evaluation.

Key words: hyperammonemia, etiology, congenital hyperammonemia, inborn errors of metabolism, urea cycle disorders.

INTRODUCCIÓN

La hiperamonemia (HA) es la acumulación de amonio (NH_4) en la sangre, que resulta de un desbalance entre su producción y su eliminación. El NH_4 se origina en diversos tejidos tales como el músculo estriado, los riñones y el cerebro, sin embargo la mayor parte proviene de la degradación de los aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo.¹ Cuando los aminoácidos se metabolizan, el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) se separan y éste último se oxida para generar CO_2 y H_2O . El grupo amino da lugar al amonio. El ciclo de la urea es el principal mecanismo de detoxificación del NH_4 , se lleva a cabo en el hígado y su producto final la urea, que es un compuesto neutro que se transporta desde la sangre hacia los riñones para excretarse en la orina.²

Existen diferentes técnicas para medirlo, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el intervalo de referencia a través del método enzimático por determinación cuantitativa de NH_4 en plasma es de $17.2\text{-}68.8\mu\text{mol/L}$.

En los neonatos se considera normal una concentración sanguínea de NH_4 de $110\mu\text{mol/L}$; en los niños mayores de 30 días de vida, se considera HA con valores de NH_4 venoso mayores de $50\mu\text{mol/L}$.³

Existen condiciones que se relacionan con **sobreproducción** de NH_4 , tales como: a) *cargas proteicas* (hemorragia gastrointestinal, derivación gástrica, mieloma múltiple, trasplante de células madre alogénicas y nutrición parenteral), b) *aumento del catabolismo*: ayuno/desnutrición, estado epiléptico tónico-clónico generalizado, ejercicio vigoroso, rabdomiolisis, trauma masivo) y c) *causas urinarias* (infecciones productoras de ureasa (Proteus, Klebsiella), obstrucción uretral congénita asociada a infección; mientras que otros padecimientos se relacionan con una **reducción en la**

eliminación, por ejemplo: la insuficiencia hepática aguda o crónica y respuesta idiosincrática a fármacos o por intoxicación (valproato, fenobarbital, paracetamol, aspirina y rifampicina).^{4,5}

FISIOPATOLOGÍA DE LA HA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El NH₄ atraviesa la barrera hematoencefálica rápidamente y se incorpora a la glutamina mediante la enzima glutamina sintetasa que se localiza principalmente en los astrocitos cerebrales. El exceso de NH₄ incrementa el contenido de glutamina y aumenta la actividad de la glutamina sintetasa, lo que conduce a aumentar el volumen de los astrocitos y a producir edema cerebral citotóxico.^{4, 7,11} La intoxicación con NH₄ induce una activación excesiva de los receptores NMDA en el cerebro, lo cual incrementa la formación de óxido nítrico.¹² Esta sobreactivación de los receptores NMDA precipita las rutas neurotóxicas que desembocan en degeneración neuronal y muerte celular. La HA también activa la calcineurina fosfatasa, misma que desfosforila a la Na/K ATPasa, aumentando el consumo de ATP cerca de 80%, lo que produce déficit energético cerebral.

Por otro lado, la HA reduce la actividad de las enzimas antioxidantes (glutión peroxidasa, superóxido dismutasa, y catalasa) cerebrales, lo cual incrementa la formación de radicales libres en las mitocondrias cerebrales induciendo estrés oxidativo.⁴ Otros estudios han mostrado que la hiperamonemia aguda afecta los sistemas de neurotransmisión del GABA y de la serotonina.^{13,14}

Se sabe que la elevación aguda de NH₄ constituye una grave urgencia pediátrica que de no ser tratada apropiadamente se relaciona con una alta morbi-mortalidad por lo que ante todo cuadro de encefalopatía se debe valorar el amonio en plasma.³

DAÑO CEREBRAL INDUCIDO POR LA HA.

El grado del daño en el sistema nervioso, se relaciona con la duración, el origen y severidad de la HA. Los hallazgos electroencefalográficos muestran actividad de base lenta, caracterizada por ondas delta, compatible con encefalopatía metabólica.^{3,5,6}

En los estudios de Resonancia Magnética Cerebral se puede observar hipomielinización, cambios quísticos de la materia blanca, gliosis y atrofia.^{4, 9,10} Las proyecciones T1, T2 y Flair, suelen ser las más útiles para evidenciar los daños de la HA en los estudios de neuroimagen (Figura 4).¹⁰

Estudios de necropsia realizados en pacientes que fallecieron por HA aguda, muestran edema cerebral, herniación del tallo cerebral, inflamación astrocítica y daño en la sustancia blanca.^{6,7} La HA aguda conduce a alteraciones en la morfología astrocítica (gliosis). En pacientes con HA crónica ventriculomegalia, atrofia cortical cerebral, lesiones de los ganglios basales, pérdida neuronal, gliosis, sangrado intracraneal y áreas de necrosis focal cortical, así como defectos en la mielinización. Los astrocitos Alzheimer tipo II son marcadores de HA crónica.^{4, 5-7}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HA

En los neonatos: suele presentarse de forma aguda pocas horas o días después del nacimiento. Los datos iniciales incluyen succión débil, hipotonía, letargo progresivo y/o crisis convulsivas. La clínica progresa rápidamente hacia el coma y la muerte. En lactantes y preescolares, la HA aguda suele manifestarse como episodios de irritabilidad, rechazo al alimento, somnolencia, encefalopatía aguda, alteraciones de la conciencia, letargo, ataxia y crisis convulsivas. En las formas subagudas suele observarse retraso en el crecimiento, vómito recurrente, rechazo al alimento, alteraciones episódicas de la conciencia, retraso psicomotor y datos neurológicos diversos. En los preescolares, adolescentes y adultos la HA aguda puede manifestarse como episodios de encefalopatía aguda de intensidad variable que pueden confundirse con encefalopatías tóxicas o infecciosas. En las formas crónicas se observan trastornos del aprendizaje, alteraciones del comportamiento social, síntomas cerebelosos y/o psiquiátricos, episodios de desorientación y letargo; estos datos pueden tener relación con la elevada ingesta proteica, con la fiebre o el estrés.^{3,4,15}

Los signos y síntomas clínicos que caracterizan a la HA se presentan en el cuadro 1. Estas manifestaciones clínicas son consecuencia de la toxicidad cerebral que produce el NH_4 .^{5,15,16}

METODOLOGÍA

Análisis retrospectivo observacional transversal de los expedientes del INP de los últimos 10 años. Se analizaron todos los casos consignados con el diagnóstico de "hiperamoniemia". Los casos fueron separados en dos grupos: I) Aquellos con un EIM conocido y II) Sin diagnóstico causal específico de la HA. Se capturaron los datos demográficos y clínicos.

RESULTADOS.

Se encontraron 72 expedientes con el diagnóstico de HA, de los cuales 38 casos fueron niñas y 34 niños. La edad promedio de los pacientes fue 20.6 meses (0.46-144 meses). Los signos y síntomas que se encontraron en los pacientes con HA se muestran en la figura 1.

Once niños se incluyeron en el grupo I pacientes con un EIM ya conocido, los cuales ingresaron al INP por descompensación de su padecimiento de base. De ellos 5 con defectos del ciclo de la urea (3 citrulinemias, una deficiencia de ornitina transcarbamilasa y una acidemia arginosuccínica), 4 acidemias metilmalónicas, una enfermedad de orina de jarabe de arce (maple) y una atrofia girata.

Se incluyeron 61 pacientes en el grupo II y a 46 de ellos se les realizaron estudios metabólicos para descartar algún EIM (cuantificación de aminoácidos, perfil de acilcarnitinas, análisis de ácidos orgánicos urinarios y cuantificación de ácido orótico). En 14 pacientes se confirmó el diagnóstico de EIM, encontrándose 12 defectos del ciclo de la urea (5 con citrulinemia, 5 con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, uno con argininemia y uno con acidemia arginosuccínica), un caso de enfermedad de orina de jarabe de arce y una acidemia 3-hidroxi-3-metilglutámica (figura 2). En 32

casos no se llegó a un diagnóstico de EIM y sus diagnósticos de egreso se señalan en la figura 2.

Los niveles promedio de NH_4 de los pacientes con EIM (grupo I) fueron de $377\mu\text{mol/L}$, mientras que el grupo II de pacientes sin diagnóstico inicial de EIM fueron de $172\mu\text{mol/L}$, sin embargo esta diferencia no tuvo significancia estadística ($p=0.0415$).

DISCUSIÓN

El INP es centro de referencia de EIM por lo el número de pacientes con HA es mayor que en otras instituciones, sin embargo todo pediatra debe saber reconocer rápidamente los datos clínicos sugestivos y siempre debe buscar la o las causas que originan dicha condición. Si bien la etiología de la HA es múltiple y variada, en la muestra aquí estudiada se encontró que la HA era originada por un EIM en 25/72 (34.7%) de los casos, de los cuales 11 ya eran pacientes conocidos con EIM que sufrieron una descompensación aguda y 14 fueron casos nuevos; en ambos casos, los defectos del ciclo de la urea son los más frecuentes, seguidos de las aminoacidopatías y las acidemias orgánicas, lo cual coincide con lo que ocurre en otros centros hospitalarios pediátricos que tienen laboratorios metabólicos especializados.¹⁷

Los datos clínicos más frecuentemente registrados fueron de tipo neurológico (crisis convulsivas, somnolencia, letargo, irritabilidad, retraso del desarrollo, estupor e hipotonía, entre otros), seguidos de alteraciones de tipo digestivo tales como vómito y rechazo al alimento, y estas características clínicas son similares a las descritas por otros autores.^{3,6}

Dentro de los pacientes con HA sin resultados positivos en la evaluación metabólica, se encontró epilepsia e HA en 34.3% e HA acompañada de hipoglucemia en 9.3%. En 3 casos (27%) de los pacientes con HA y epilepsia, se documentó intoxicación por ácido valproico, por lo que el diagnóstico final fue HA secundaria al uso de dicho fármaco. Este hecho ya es conocido como efecto colateral, por lo que debe ser sospechado en los pacientes que lo reciben y que desarrollan sintomatología sugestiva de HA (vómito, náusea, ataxia o encefalopatía).^{18,19} El grupo de los pacientes con HA e hipoglucemia, es muy sugestivo de EIM, y debería descartarse la presencia de un síndrome de hiperinsulinismo-hipoglucemia tipo 6, causado por mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa (GLUD 1), del cromosoma 10q23.3.²⁰

A pesar de los estudios realizados, en 14/57 (24.5%) de los pacientes no se pudo llegar al diagnóstico metabólico definitivo, por lo que cabe señalar que el panel de laboratorio realizado (aminoácidos, ácidos orgánicos, acilcarnitinas y ácido orótico), no es suficiente para establecer un diagnóstico específico puesto que algunos padecimientos, tales como la deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), la deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa y los trastornos congénitos de la glicosilación, no son detectados mediante dichas metodologías y requieren de estudios más específicos como cuantificaciones enzimáticas o biología molecular.

Llama la atención que al 24.6% de los niños con diagnóstico de HA del INP, no se les solicitó la realización de estudios metabólicos, no pudiéndose por lo tanto descartar un EIM; Este hecho señala que se debe reforzar el adiestramiento y sensibilización de los pediatras para que realicen el abordaje sistematizado de esta condición (figura 3), que siempre debe incluir cuando menos, la cuantificación de los aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas (cuadro 2).

CONCLUSION

Todos los centros hospitalarios que atienden urgencias pediátricas deben contar con las facilidades para la determinación de NH_4 y los médicos deben estar capacitados para sospechar la HA y hacer su diagnóstico diferencial, para darle manejo apropiado y prevenir secuelas neurológicas. A todos los pacientes con HA, se les debe descartar la presencia de un EIM mediante la realización de los estudios metabólicos adecuados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold-Almaráz-K., Olivares-Sandoval-Z., Francisco-Revilla-Estivill-N., Ibarra-González-I., Belmont-Martínez-L., Vela-Amieva M. "Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría." *Acta Pediatr Mex* 2005;26:313-24.
2. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism* 2012 ;61:1495-511.
3. Grupo de consenso de Lisboa 2006 y Madrid 2007. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. Editorial Ergon, Madrid 2009, 2ª edición. ISBN 978-84-8473-781-0, 46pp.
4. Paprocka J, Jamroz E. Hyperammonemia in Children. On the crossroad of different disorders. *The Neurologist* 2012;18:261-65.
5. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011 170:21-34.
6. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; 89 (Suppl): 1-8.
7. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:865-79.
8. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol* 2012;27:207-22.
9. Bireley WR, Van Hoye JL, Gallagher RC, Fenton LZ. Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol* 2012 ;42:455-62.

10. Gropman A. Brain imaging in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2010;100 Suppl 1:S20-30.
11. Gropman AL, Prust M, Breeden A, Fricke S, Vanmeter J. Urea cycle defects and hyperammonemia: effects on functional imaging. *Metab Brain Dis* 2012 Nov 13. [Epub ahead of print].
12. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* 2009;24:95-102.
13. Cauli O, Rodrigo R, Llanosola M et al, Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009;24:69-80
14. Llanosola M, Montoliu C, Cauli O, Hernández-Rabaza V, Agustí A, Cabrera-Pastor A, et al. Chronic hyperammonemia, glutamatergic neurotransmission and neurological alterations. *Metab Brain Dis* 2012 26. [Epub ahead of print].
15. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008 ;97:1420-5.
16. Summar M, Tuchman M. Proceeding of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138 : S 9.
17. Sanjurjo P. Hiperamonemia de origen metabólico: diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *An Pediatr Contin* 2004;2:276-83.
18. Kifune A, Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S. et al. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000;41:909-12.

19. Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1039-42.
20. Corrêa-Giannella ML, Freire DS, Cavaleiro AM, Fortes MA, Giorgi RR, Pereira MA. Hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamate dehydrogenase gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56:485-9.

Figura 1. Principales signos y síntomas encontrados en los 72 casos de HA analizados.

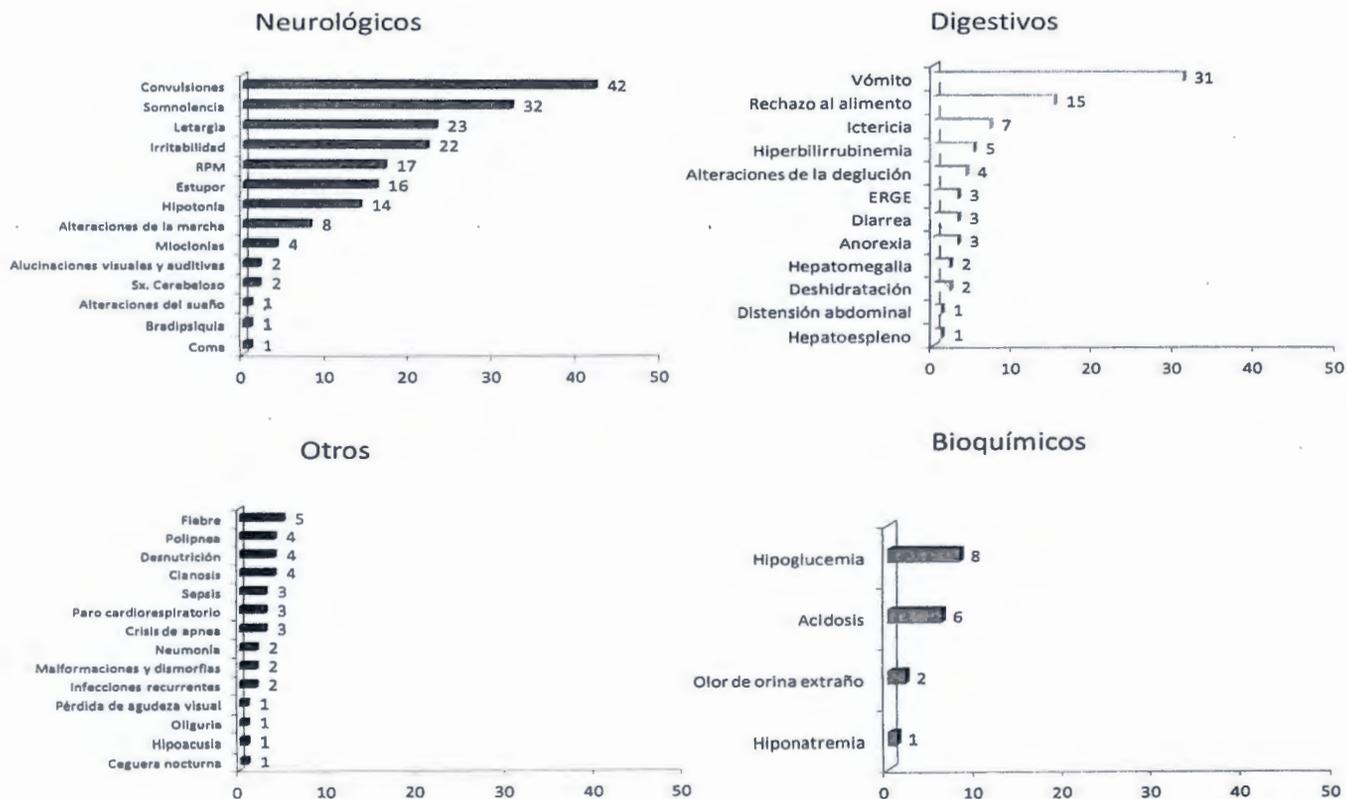
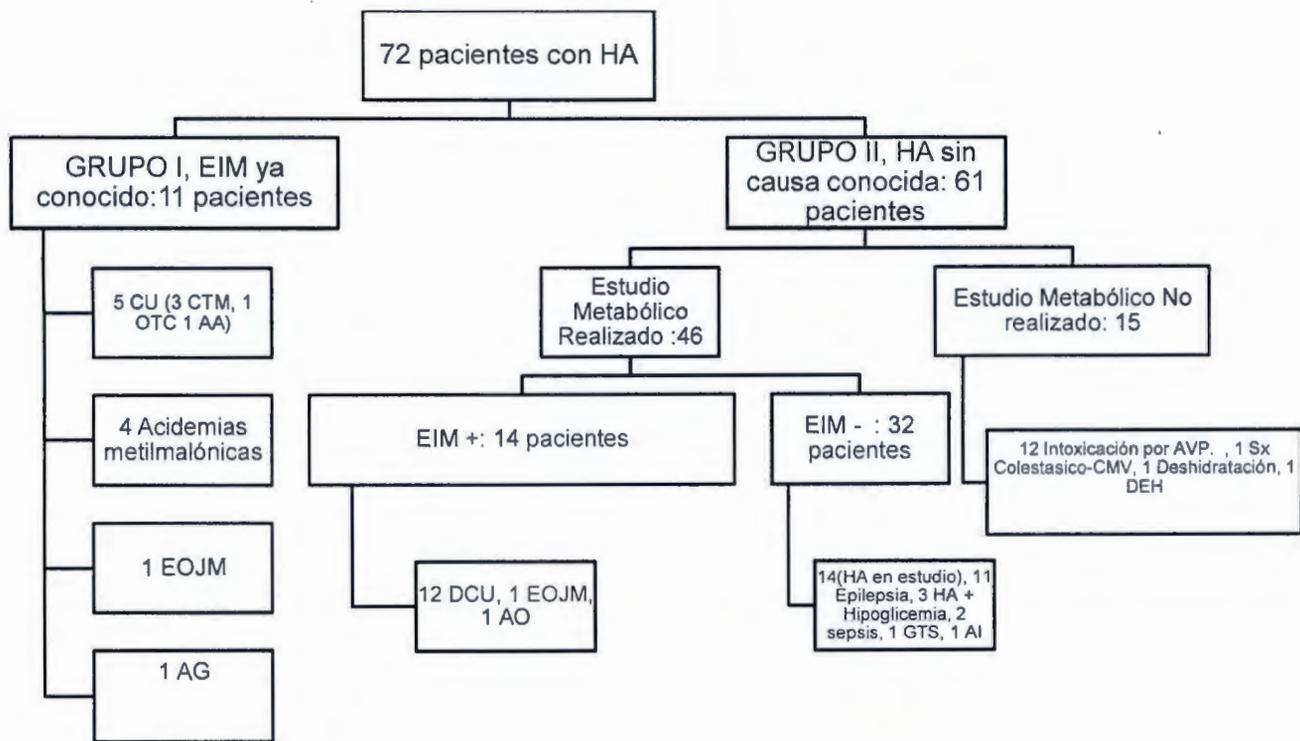


FIGURA 2. Resultado de los 72 pacientes con HA del INP. Estudio metabólico (perfil de aminoácidos, ácidos orgánicos y ácido orótico). EIM= error innato del metabolismo, HA=Hiperamonemia, CU= ciclo de la urea, AG=atrofia Girata CTM=Citrulinemia, OTC=deficiencia de ornitina transcarbamilasa, AA=acidemia argininosuccínica, DCU=defecto del ciclo de la urea EOJM=enfermedad de orina de jarabe de maple A0= acidemia 3-OH 3metilglutarica, AVP=acido valproico CMV=citomegalovirus, DHE=desequilibrio hidroelectrolítico, AI=atresia intestinal, GTS=gastrosquisis.



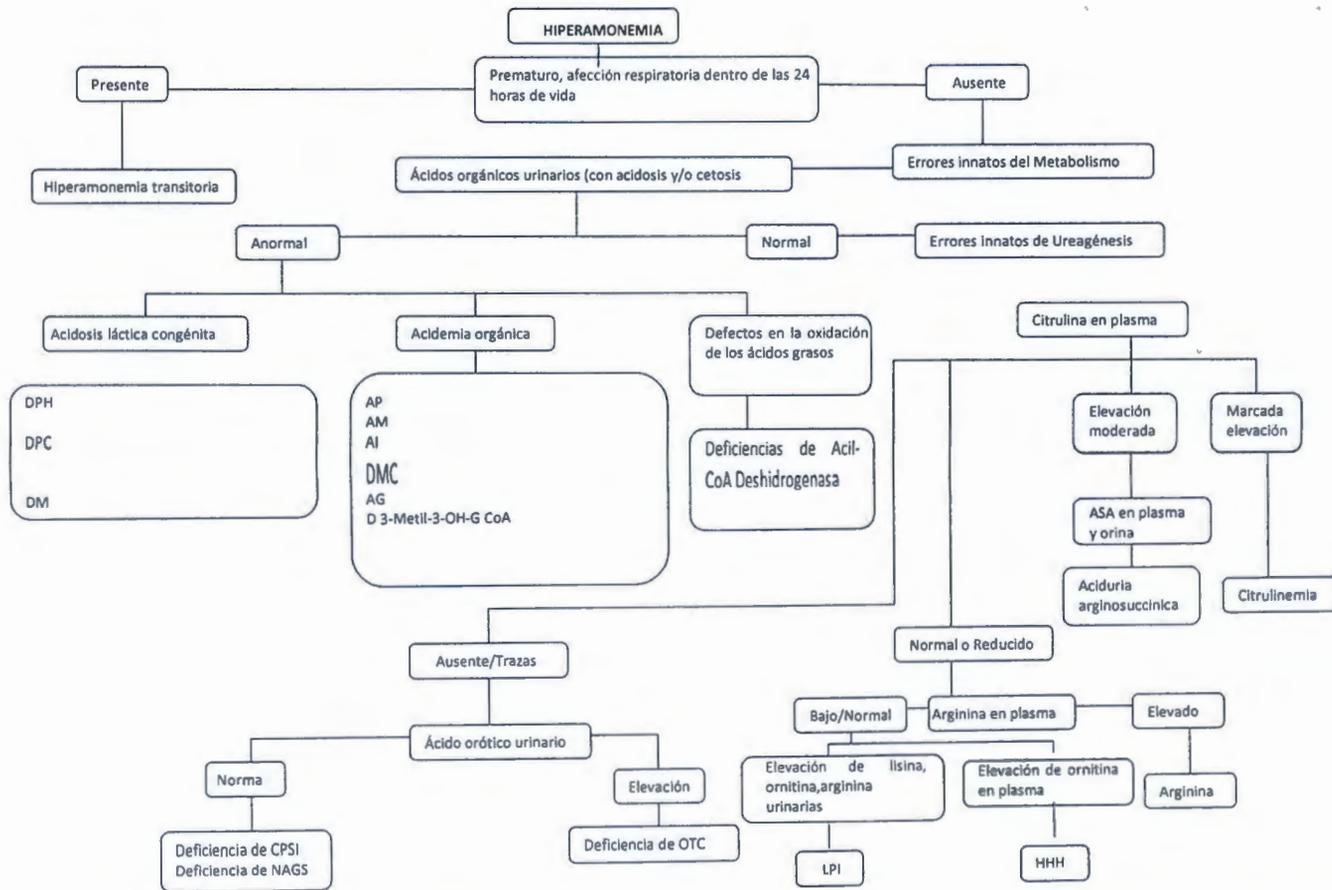
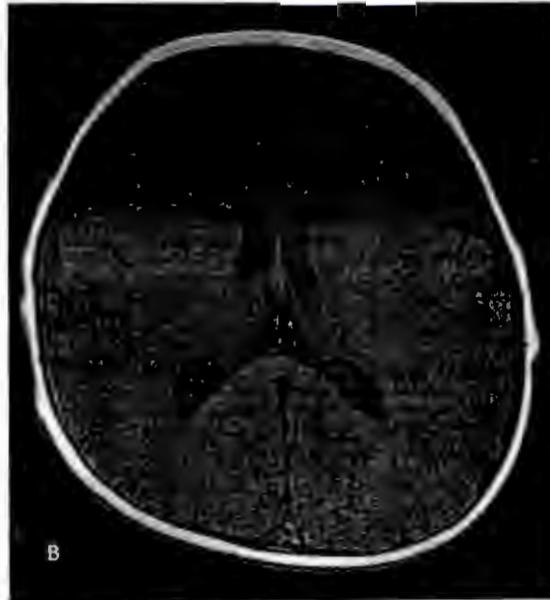


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la HA de origen genético. DPH=deficiencia de piruvato deshidrogenasa, DPC=deficiencia de piruvato carboxilasa, DM=desordenes mitocondriales, AP=acidemia propiónica, AM=acidemia metilmalónica, AI=acidemia isovalérica, DMC=deficiencia múltiple de carboxilasa, AG=acidemia glutárica, D 3OH GCoA=deficiencia de 3 metil OH glutaril CoA ASA: arginosuccinato sintetasa; CPS: carbamilfosfato sintetasa; NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; OTC: ornitina transcarbamilasa; LPI:intolerancia a la proteína lisínica; HHH: síndrome de hiperornitineia-homocitrullinuria-hiperamoniemia.^{1,18}

FIGURA 4. Resonancia Magnética cerebral en T2 Flair (A) y T1 (B) que muestra atrofia cortical-subcortical y gliosis.



Cuadro 1. Principales manifestaciones clínicas agudas y crónicas de la HA.^{5,15}

| Manifestaciones Agudas | Manifestaciones crónicas |
|--|---|
| Alteraciones en el estado de alerta. | Cefalea crónica |
| Letargo. | Temblor, ataxia, asterixis, disatria. |
| Somnolencia. | Confusión, letargia. |
| Coma. | Hiperactividad, agresividad, cambios de |
| Vómitos | comportamiento. |
| Acidosis metabólica (falla circulatoria) | Dolor abdominal y vómito. |
| Crisis convulsivas. | Elevación de enzimas hepáticas. |
| Edema cerebral. (alcalosis) | Crisis convulsivas. |
| Falla hepática. | Psicosis. |
| Falla multiorgánica. | Detención de peso y talla. |
| Distress respiratorio (neonato) | |
| Hipo/Hipertermia (neonatos) | |

Cuadro 2. Pruebas metabólicas que hay que solicitar en los pacientes con HA.

| Estudios metabólicos que hay que realizar en casos de HA |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Gasometría➤ Cetonas urinarias y/o sanguíneas➤ Cuantificación de nitrógeno ureico (BUN)➤ Cuantificación de aminoácidos en plasma.➤ Determinación de ácidos orgánicos urinarios.➤ Perfil de acilcarnitinas en sangre periférica. |