



Artículo disponible en:
www.sietediasmedicos.com

Evaluación y acreditación en:
www.aulamayo.com

Cada tema está acreditado por el
Consell Català de Formació Continuada
de les Professions Sanitàries-
Comisión de Formación Continuada del
Sistema Nacional de Salud con
0,2 créditos



TEMA 1 ENFERMEDADES RARAS

Hiperamoníemia

Lluís Sánchez Sitjes

Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

Objetivos de aprendizaje

- ▶ **¿Qué importancia tiene la hiperamoníemia en la práctica clínica?**
- ▶ **¿Cuáles son las principales situaciones en que debemos sospechar la presencia de hiperamoníemia?**
- ▶ **¿Sólo debemos considerarla en niños, o también en el paciente adulto?**
- ▶ **¿Tiene verdadera relevancia clínica el conocimiento de estas enfermedades poco prevalentes y con un abordaje terapéutico limitado?**

ENFERMEDADES RARAS

Xavier Herranz Pérez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

Hiperamoníemia

Enfermedad de Fabry

Enfermedad de Niemann-Pick C

Esclerosis tuberosa

Generalidades

La elevación de los niveles de amonio en sangre, dependiendo de su intensidad, puede constituir una emergencia: conduce a una situación de encefalopatía grave con edema cerebral que, de no reconocerse y tratarse específicamente, puede conllevar la muerte o la presencia de secuelas neurológicas severas en caso de recuperación, especialmente en niños.

La determinación del amonio plasmático no es una técnica ni dificultosa ni costosa, y está al alcance de prácticamente cualquier laboratorio hospitalario. Es fundamental que la determinación se pueda realizar en el laboratorio con carácter urgente; convendría poder disponer de los valores de amonio en aproximadamente media hora. De hecho, en las guías clínicas clásicas de actuación en medicina de urgencias-emergencias se recomienda su determinación sistemática en los pacientes, tanto pediátricos como adultos, con encefalopatía grave. Sin embargo, su conocimiento y su uso han decaído en los últimos tiempos, hasta el punto de que la determinación de amonio ha sido excluida del petitorio urgente de muchos laboratorios.

La hiperamoníemia puede deberse a un amplio espectro de causas: puede ser una complicación infrecuente de enfermedades relativamente comunes o tratamientos conocidos, o bien constituir la primera sospecha de un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias poco frecuentes. En este artículo de revisión repasaremos las diversas causas de la hiperamoníemia y nos centraremos sobre todo en las enfermedades metabólicas, por su relevancia en la edad pediátrica pero también para no perder de vista su presentación en adultos, que no por infrecuente es menos importante.

Determinación del amonio plasmático

Existen varios aspectos que deben tenerse en cuenta en la metodología de extracción de la muestra para la determinación del amonio, ya que pueden afectar a la fiabilidad de los resultados. En primer lugar, aunque se discute si las muestras arteriales son más fiables que las venosas, existe consenso en que si se respetan ciertas normas la muestra venosa puede considerarse equivalente a la arterial. Se recomienda no fumar en las 12 horas previas a

la extracción y no realizar ejercicio en las 3 horas anteriores, ya que ambos factores pueden elevar los niveles de amonio. Por lo que respecta a la técnica de extracción, se ha demostrado que la isquemia asociada al torniquete y la contracción muscular previa («abra y cierre el puño») también pueden incrementar los niveles de amonio. Por tanto, el tiempo de torniquete deberá ser el mínimo imprescindible y se evitarán las contracciones de la musculatura antebraquial. Cabe señalar que ninguno de estos factores incide en la extracción de una muestra de sangre arterial.

El medio adecuado para la determinación de amonio es el plasma, y no el suero. El anticoagulante más fiable es el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), aunque en algunos casos también se admite la heparina sin amonio. Los métodos analíticos son muy variados, siendo el más extendido la determinación enzimática, que para considerarse válida requiere forzosa-mente el empleo de EDTA.

En el tratamiento de la muestra es fundamental cumplir ciertos requisitos a la hora de remitirla al laboratorio. Debe enviarse en hielo a una temperatura de 4 °C, puesto que a temperatura ambiente el amonio experimenta un incremento de 0,17 µg/mL por minuto. Incluso a 4 °C, y por persistencia del metabolismo celular *in vitro*, se produce un aumento de hasta el 20% de los niveles de amonio al cabo de 1 hora. Por ello, se recomienda su análisis inmediato. Hasta el análisis, tanto durante el transporte como en el laboratorio, el tubo debe permanecer tapado.

Clinica de la hiperamoniemia

Los signos típicos son las alteraciones fluctuantes de la conciencia, los signos focales y el incremento de los cuadros comiciales. Estas manifestaciones pueden progresar a ataxia, estupor y coma. Los cambios de conducta pueden simular un estado posictal, problemas psiquiátricos o un estatus epiléptico no convulsivo. Las exploraciones de neuroimagen suelen mostrar

signos de edema difuso cerebral o rebeloso que pueden inducir a confusión con encefalitis de causa infecciosa o traumatismos. La hiperamoniemia crónica produce atrofia cerebral, degeneración quística, agrandamiento ventricular y retraso en la mielinización.

Por la forma de presentación de la hiperamoniemia aguda, existe un amplio consenso (como recogen las guías clásicas de actuación en medicina de urgencias) en cuanto a la utilidad de la determinación del amonio plasmático en las siguientes circunstancias: alteración inexplicable del nivel de conciencia, clínica neurológica inusual o inexplicable, insuficiencia hepática o sospecha de intoxicación. Probablemente debamos ser generosos en su determinación ante la disminución del nivel de conciencia, puesto que la «explicabilidad» depende en ocasiones de las expectativas del clínico; a no ser que la causa sea evidente, como una hemorragia cerebral o una punción lumbar con líquido francamente purulento, quizá debamos estar abiertos a otras explicaciones. Pese a lo expuesto, a día de hoy muchos centros hospitalarios no tienen estandarizada la determinación con carácter urgente del amonio plasmático. Como hemos mencionado en el apartado anterior, aunque la medición del amonio es sencilla, para que sea fiable deben cumplirse una serie de requisitos que no siempre se tienen en cuenta.

Por lo que respecta a la hiperamoniemia crónica, trataremos más ampliamente sus manifestaciones al hablar de los trastornos metabólicos hereditarios.

Causas de la hiperamoniemia

La hiperamoniemia puede tener causas congénitas o adquiridas. Entre las primeras figuran los trastornos del ciclo de la urea y el déficit de carnitina, como defectos congénitos asociados al fallo hepático, la enfermedad de Wilson o el déficit de alfa-1-antitripsina.

En cuanto a las causas adquiridas, la más común es la enfermedad hepática: cirrosis, hepatitis aguda y crónica

graves, inducida por fármacos o el síndrome de Reye. En ocasiones se debe a diferentes fármacos, como el ácido valproico, el 5-fluorouracilo, la asparaginasa, la primidona o el tratamiento con vitamina D en la insuficiencia renal crónica. Constituyen en cambio una causa muy rara las enfermedades neoplásicas, como las leucemias agudas o el mieloma múltiple. Por último, existe un grupo con una miscelánea de causas (muy infrecuentes en su conjunto): infección urinaria por gérmenes ureasa-positivos (puede producirse en casos de hidronefrosis, vejiga neurógena, doble sistema ureteropielocalicial, fístula colovesical o posoperatorio de ureterosigmoidostomía), posoperatorio de resección transuretral de próstata (muy infrecuente), dosis altas de quimioterapia, postrasplante de médula ósea, malignidad hematológica, sobrecrecimiento bacteriano (síndrome de asa ciega), empiema por anaerobios (*Bacteroides fragilis*), nutrición parenteral crónica (con aminoácidos esenciales) o deficiencia adquirida de carnitina (hemodiálisis crónica, tratamiento con ácido valproico o cirrosis).

La causa más común de la hiperamoniemia aguda en el adulto es, con gran diferencia, la encefalopatía hepática que puede observarse como complicación de la insuficiencia hepática de múltiples causas, tanto agudas (hepatitis vírica fulminante, por ejemplo) como crónicas agudizadas (cirrosis). En este caso el diagnóstico suele ser obvio por la historia de enfermedad hepática junto con clínica de bradipsiquia, alteración del comportamiento y, en casos más graves, depresión del nivel de conciencia hasta el coma, asociadas a la presencia de signos clínicos de encefalopatía metabólica (*flapping tremor* bilateral). El tratamiento en estos pacientes va dirigido a la desintoxicación intestinal para disminuir el aporte de compuestos nitrogenados que proviene de la flora intestinal, sea a través de laxantes hidrocarbonados que modifican dicha flora (lactulosa, lactitol) o mediante antibióticos no absorbibles (neomicina, rifaximina).

También hay diversos fármacos que pueden provocar la elevación del amonio y o bien causar directamente encefalopatía hiperamoniémica o bien desencadenar crisis hiperamoniémicas en pacientes con trastornos metabólicos crónicos compensados. Quizás el grupo más destacado sea el de los anticonvulsivos, con el valproato a la cabeza (pero también la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina y el topiramato), porque la clínica de encefalopatía y, en ocasiones, los cuadros comiciales pueden inducir confusión clínica y llevar a aumentar la dosis de los anticonvulsivos, con el consiguiente empeoramiento de la encefalopatía y la posible muerte del paciente. Aunque con menor frecuencia, otros fármacos que pueden causar hiperamoniemia son los quimioterápicos antineoplásicos, por lo que debe considerarse la determinación de amonio en un paciente con cáncer que presenta deterioro del nivel de conciencia, puesto que las causas más comunes son las metástasis, tanto intracraneales como meníngeas, y las infecciones. El tratamiento de la hiperamoniemia por fármacos en esencia no difiere del tratamiento de la debida a trastornos metabólicos hereditarios.

La lista de causas «misceláneas» es muy amplia, pero la frecuencia de aparición muy escasa. Como norma, hay que determinar los niveles de amonio ante trastornos encefalopáticos de causa poco clara.

Trastornos del ciclo de la urea

Los trastornos del ciclo de la urea son errores innatos de la desintoxicación del nitrógeno/síntesis de arginina debidos a defectos en enzimas del ciclo de la urea: carbamilfosfato sintetasa 1 (CPS1), ornitina transcarbamilasa (OTC), argininosuccinato sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL) y arginasa 1 (ARG1). Estos defectos llevan a las correspondientes deficiencias, abreviadas internacionalmente como CPS1D, OTCD, ASSD, ASLD y ARG1D, respectivamente (D por *deficiency*). Incluyen además los defectos de la N-acetil glutamato sintetasa, que condu-

cen a la deficiencia de N-acetil glutamato, potente activador de la enzima CPS1, y las alteraciones del antiportador ornitina/citrulina mitocondrial, que causan el denominado síndrome HHH (hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria).

Se estima que la prevalencia del conjunto de trastornos se sitúa entre 1/8.000 y 1/44.000 nacidos vivos, aunque se cree que la falta de métodos de detección precoz y el infradiagnóstico en los casos mortales esconden una incidencia mayor. Los defectos del ciclo de la urea son trastornos autosómicos recesivos, por lo que suele identificarse algún grado de consanguinidad en la familia, excepto en la OTCD, la más prevalente y conocida de las deficiencias, ligada al cromosoma X.

Las deficiencias de enzimas, dependiendo de la mutación que afecte a los genes codificantes, pueden ser completas o parciales. En las deficiencias completas se produce lo que se denomina «cuadro clínico típico», con el desarrollo de un coma hiperamoniémico a los pocos días del nacimiento, que conlleva una mortalidad de en torno al 50%. Los supervivientes sufren un grave retraso del crecimiento y crisis hiperamoniémicas de repetición. En las deficiencias parciales, la edad de presentación es variable y los síntomas «crónicos» (tabla 1) pueden preceder durante años a las crisis hiperamoniémicas o síntomas agudos (tabla 2). Además, existe una gran variabilidad en cuanto a la clínica en mujeres heterocigotas con OCTD, debido al fenómeno de lyonización. Incluso se ha descrito que el mismo defecto genético puede conllevar manifestaciones leves o graves en diferentes miembros de una misma familia (en la OTCD y en una familia con CPS1D), sin que exista una explicación clara para este fenómeno.

Dos manifestaciones clínicas pueden considerarse específicas en estos trastornos, aunque no siempre están presentes: la fragilidad capilar por trico-

Tabla 1. Síntomas crónicos

- Confusión, letargia, mareo
- Cefalea migrañosa, temblor, disartria, ataxia
- Asterixis (en adultos)
- Retraso mental, dificultades de aprendizaje, retraso del desarrollo neural
- Corea, parálisis cerebral
- Pérdida de visión cortical
- Diplejía o tetraplejía espástica progresiva (deficiencia de arginasa 1 y síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria)
- Aversión a la proteína, dietas hipoproteicas «autoimpuestas»
- Dolor abdominal, vómitos
- Hepatomegalia, elevación de las enzimas hepáticas
- Síntomas psiquiátricos: hiperactividad, alteración del ánimo, cambios en el comportamiento, agresividad
- Comportamiento autoagresivo
- Síntomas similares al autismo
- Dermatitis de repetición
- Pelo frágil (tricorrexis nodosa, en la deficiencia de argininosuccinato liasa)
- Fenotipo neuropsicológico particular en mujeres heterocigotas con deficiencia de ornitina transcarbamilasa
- Carácter episódico de los síntomas o signos

Tabla 2. Síntomas agudos

- Depresión del nivel de conciencia (de somnolencia a coma) que simula encefalopatía o intoxicación
- Encefalopatía aguda
- Crisis comiciales (en general asociadas a depresión del nivel de conciencia)
- Ataxia (asociada a alteración del nivel de conciencia)
- Episodios ictales «metabólicos»
- Pérdida transitoria de visión
- Vómitos y anorexia rápidamente progresivos
- Insuficiencia hepática
- Fallo multiorgánico
- «Psicosis posparto»
- Síntomas psiquiátricos: alucinaciones, paranoia, manía, cambios de personalidad

rexis nodosa en la ASLD y la diplejía espástica progresiva en la ARG1D y el síndrome HHH. El resto de manifestaciones no son específicas, no difieren en los diversos defectos enzimáticos y

pueden darse en otras patologías. Especial interés reviste la presencia de síntomas neurológicos atípicos en el posparto inmediato, sobre todo en mujeres con OCTD, porque se puede confundir con otros muchos procesos. Otro dato clínico curioso pero particularmente relevante en los casos de presentación tardía es la evitación instintiva de los alimentos proteicos por las personas afectadas; sobre todo en la presentación de la forma familiar, a la hora de elaborar el árbol familiar ante una sospecha constituye un dato relevante sobre el que preguntar.

Los defectos del ciclo de la urea, tanto en la forma aguda como en la crónica, pueden presentarse a cualquier edad, y a menudo se desencadenan por eventos catabólicos, sobrecarga proteica o uso de determinados fármacos (tabla 3). Sin embargo, en muchos casos no se puede identificar un factor desencadenante.

Dado que los síntomas (gastrointestinales, neurológicos o psiquiátricos) son inespecíficos, es crucial que los profesionales de salud de cualquier especialidad, pero sobre todo pediatras, médicos de familia e internistas, tengan conocimiento de estas patologías. Hay que sospechar hiperamoniemia ante cualquier cuadro de encefalopatía no explicada o de enfermedad psiquiátrica aguda, con independencia de la edad del paciente; ello debe conducir a la determinación del amonio plasmático, que constituye la única herramienta de laboratorio útil en la primera aproximación a estos trastornos.

Recordemos que es importante determinar el amonio plasmático en pacientes de cualquier edad que presenten alteración inexplicada de conciencia, enfermedad neurológica extraña, insuficiencia hepática o sospecha de intoxicación. Ante una elevación de los niveles de amonio, hay que realizar otras exploraciones, puesto que los defectos del ciclo de la urea no son las únicas causas posibles de hiperamoniemia. En neonatos, el fallo hepático o la septicemia también pueden provo-

Tabla 3. Factores desencadenantes de las crisis hiperamoniémicas

- Infecciones
- Fiebre
- Vómitos
- Hemorragia interna o digestiva
- Descenso en la ingesta energética o proteica (por ejemplo, ayuno prequirúrgico, pérdida de peso importante en neonatos)
- Catabolismo e involución uterina durante el posparto (sobre todo en mujeres con deficiencia de ornitina transcarbamilasa)
- Quimioterapia, glucocorticoides en dosis altas
- Ejercicio físico prolongado o intenso
- Cirugía con anestesia general
- Sobrecarga proteica inusual (por ejemplo, por una barbacoa o por nutrición parenteral)
- Fármacos: principalmente valproato y L-asparaginasa o pegaspargasa; también topiramato, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, furosemida, hidroclorotiazida y los salicilatos se han asociado con descompensación hiperamoniémica

car hiperamoniemia. En cuanto a los adultos, ya se ha señalado previamente el amplio abanico de causas.

Aunque se lleven a cabo exploraciones complementarias para afinar el diagnóstico, no debe retrasarse el rápido tratamiento de la hiperamoniemia, puesto que su duración y gravedad marcarán el pronóstico neurológico a corto y medio plazo en caso de recuperación. El primer paso en el tratamiento es detener el aporte proteico e iniciar infusión de suero glucosado al 10%, así como trasladar al paciente a una unidad de críticos. Dependiendo de los niveles de amonio observados, se puede añadir tratamiento parenteral con L-arginina, benzoato sódico o fenilbutirato sódico, quelantes del amonio. Ante unos valores por encima de 250 $\mu\text{mol/L}$, hay que considerar hemodiafiltración, en especial si son superiores a 500 $\mu\text{mol/L}$, y ésta debe iniciarse de inmediato si los niveles superan los 1.000 $\mu\text{mol/L}$. En adultos, las técnicas de depuración externa, sea hemodia-

filtración venovenosa continua o hemodiálisis convencional, se consideran de primera línea, simultáneamente a la administración de quelantes. En los días subsiguientes se debe administrar una dieta baja en proteínas pero con elevado poder energético, basada en glúcidos y lípidos.

En la fase crónica, el tratamiento es dietético y consiste en una dieta baja en proteínas, junto con suplementación de aminoácidos esenciales, vitaminas y minerales. También se administrarán fármacos que aumenten la excreción de nitrógeno (benzoato sódico, fenilbutirato sódico, L-arginina, L-citrulina, carbamilglutamato), disponibles en presentaciones orales. Es fundamental evitar las situaciones y los fármacos que se sabe que pueden desencadenar crisis hiperamoniémicas. Especial relevancia tiene el manejo pre- y posquirúrgico de estos pacientes; cualquier intervención, por banal que parezca, debe realizarse en un centro con experiencia en el manejo de este tipo de trastornos. En el seguimiento a largo plazo se considera útil la determinación periódica de los niveles de amonio y glutamina, puesto que permiten monitorizar la idoneidad de los tratamientos dietéticos y quelantes. Se deben realizar cada 3 meses en los casos graves pediátricos y anualmente en adultos con afectación leve. También se pueden realizar controles de los niveles de benzoato sódico o fenilbutirato sódico para evitar toxicidad.

En algunos pacientes seleccionados puede ser de utilidad el trasplante hepático. De hecho, es curativo para todos los defectos del ciclo de la urea, pero está indicado en pacientes con déficit grave de presentación neonatal, enfermedad hepática progresiva o crisis hiperamoniémicas de repetición pese al tratamiento convencional. Debe indicarse antes de que se instaure un déficit neurológico significativo, aunque se recomienda diferirlo hasta los 3 meses/5 kg peso, por las numerosas complicaciones que conlleva antes de que se alcance este punto.

De momento no existe terapia de sustitución enzimática ni terapia génica para estos pacientes. El trasplante de hepatocitos sanos se ha intentado en algunos protocolos de estudio, pero en la actualidad no constituye una técnica estándar. En algunos casos de encefalopatía hiperamoniémica perinatal grave se ha intentado el uso de la hipotermia como neuroprotector.

Deficiencia de ornitina transcarbamilasa

El déficit de OCT merece un breve comentario aparte, por tratarse del trastorno del ciclo de la urea más prevalente. Además, tiene como particularidad que su herencia está ligada al cromosoma X. Por ello la OCTD presenta un menor grado de consanguinidad que otros procesos, afecta más frecuentemente a los varones, y las mujeres portadoras pueden tener diferentes grados de déficit debido al ya comentado fenómeno de lionización (inactivación selectiva de un cromosoma X en distintos tejidos). Todo ello comporta un mayor riesgo de sufrir crisis hiperamoniémicas en la edad adulta de. No es infrecuente su presentación en adultos como fallo hepático, en general controlable con tratamiento metabólico aunque en algunos casos se requiere un trasplante hepático urgente. El diagnóstico en neonatos con afectación grave es relativamente fácil tras la sospecha por las alteraciones metabólicas (elevación de glutamina, citrulina casi ausente, elevación del ácido orótico en orina). Sin embargo, en el adulto estas alteraciones no son tan constantes, por lo que el diagnóstico debe basarse en la detección de la alteración genética en el ADN de sangre periférica; la presencia de mutaciones no previamente conocidas también puede dificultar este punto (hasta en un 20% de los casos no es posible detectar la mutación con técnicas es-

tándar). La historia familiar también puede ser un factor de confusión, puesto que en la mayoría de mujeres, pero también en varones, la mutación es *de novo* y, por tanto, la madre no es portadora. La actividad enzimática de la OCT se puede medir en el hígado o en la mucosa intestinal; su resultado es altamente fiable en los varones, mientras que en las mujeres pueden presentarse falsos positivos por el mosaicismo ligado a la lionización, ya comentado. Otra opción para la identificación de mujeres portadoras es el test del alopurinol, que consiste en un aumento anormal de la excreción urinaria de orotidina tras la administración de alopurinol; recientemente, se ha descrito un elevado número tanto de falsos negativos como de falsos positivos.

El tratamiento de la OCTD es el mismo que en los otros trastornos del ciclo de la urea, aunque quizás sea de preferencia la L-citrulina sobre la L-arginina

como quelante del amonio. Las mujeres con OCTD pueden conservar la suficiente actividad enzimática como para no requerir grandes restricciones proteicas, pero existe un riesgo de por vida de presentar crisis hiperamoniémicas, por lo que hay que vigilar atentamente los factores desencadenantes. Al igual que en los varones, en las mujeres se aconseja hacer determinaciones periódicas, probablemente bianuales, de los niveles de amonio y glutamina para monitorizar los efectos beneficiosos de la dieta. ■

Bibliografía

Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 32.
Recomendaciones para la utilización de la determinación de amonio en plasma en el laboratorio clínico. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. *Química Clínica.* 2007; 26(5): 256-264.
Segura-Bruna N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114(1): 1-7.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Obviamente, es imposible que el médico de familia tenga un conocimiento exhaustivo de estos trastornos. Sin embargo, sí debe tener presente su existencia y estar alerta ante determinados pacientes adultos que en una consulta médica general presenten síntomas de hiperamoniemia crónica (dolores abdominales crónicos, evitación de alimentos proteicos, adolescentes hiperactivos, trastornos psiquiátricos leves...).
- La sospecha de hiperamoniemia puede confirmarse mediante la realización de un árbol familiar exhaustivo, con especial atención a los fallecimientos de familiares en edad joven y a menudo en circunstancias poco claras, o con unos hábitos dietéticos «extraños» similares a los del paciente. Ante una sospecha de este tipo puede ser de ayuda la determinación del amonio, pero hay que tener en cuenta las particularidades de la extracción y el procesamiento de las muestras, para valorar la fiabilidad de nuestro laboratorio habitual.
- Otro aspecto importante para la práctica clínica del médico de familia son las situaciones de urgencia. Hay que realizar la determinación de los niveles de amonio en los pacientes con encefalopatía, insuficiencia hepática o sospecha de intoxicación, para poder hacer el diagnóstico diferencial y también como diana terapéutica en sí misma.