



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**

TITULO:

"MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE HIPERARGININEMIA EN EL SERVICIO DE  
MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA."

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA

PRESENTA:

**DR. ULISES MORALES FLORES**

TUTOR

**DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ**  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA  
HOSPITAL GENERAL DEL CMN "LA RAZA"



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE HIPERARGININEMIA EN EL SERVICIO  
DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA.”**

---

**MC. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES**  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

---

**MC. SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMIREZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

---

**DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ**  
MÉDICO ADSCRITO A SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL GENERAL DEL CMN “LA RAZA”  
ASESOR DE TESIS

---

**DR. ULISES MORALES FLORES**  
MÉDICO RESIDENTE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

## ÍNDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	8
JUSTIFICACIÓN	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
OBJETIVOS	24
HIPÓTESIS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	25
VARIABLES	27
DESCRIPCION DE RESULTADOS	31
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	32
ASPECTOS ETICOS	36
CONFIDENCIALIDAD	36
ANEXOS	37
BIBLIOGRAFIA	39

## **ABREVIATURAS:**

EIM: Errores innatos del metabolismo

NO: Óxido nítrico

ECU: Enfermedades del ciclo de la urea

OTC: Ornitín trans-carbamilasa

CPS: Carbamil fosfato sintetasa

ASSD: Arginínsuccínico sintetasa

ASLD: Arginínsuccinato liasa

A: Arginasa

ARG1: Arginasa 1

ARG2: Arginasa 2

LCR: Líquido cefalorraquídeo

EEG: Electroencefalograma

MRI: Resonancia Magnética

EUA: Estados Unidos Americanos.

INP: Instituto Nacional de Pediatría.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

## RESUMEN

**Título:** Manifestaciones clínicas y bioquímicas de Hiperargininemia en el servicio de medicina interna pediátrica.

**Antecedentes:** Hiperargininemia (también conocida como deficiencia de Arginasa o argininemia. Es una enfermedad metabólica del ciclo de la urea, es un trastorno autosómico recesivo, raro, causada por la deficiencia de la enzima arginasa I.

La enfermedad es pan-étnica, en 1 de cada 2 millones de nacidos vivos. La arginasa I está codificada por el gen ARG1, localizado en el cromosoma 6q23. Es el único gen asociado con hiperargininemia. La principal anomalía bioquímica de hiperargininemia implica un aumento de los niveles de arginina sangre. Algunos metabolitos de arginina, como los compuestos de guanidina y el óxido nítrico, pueden causar daño al desarrollo del cerebro a través de sus efectos neurotóxicos. Debido a la lenta progresión de los signos, la presentación la hiperargininemia se puede confundir con la parálisis cerebral. La ataxia y la distonía. Los pacientes típicamente desarrollan características neurológicas progresivas distintas, como convulsiones y paraplejía espástica en los primeros años de vida. También puede ocurrir un fenotipo hepático con colestasis neonatal y el desarrollo de cirrosis hepática.

El debut clínico puede ocurrir a cualquier edad, un 30-55% de los casos debutan en el periodo neonatal constituyendo una verdadera urgencia vital, su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado son importantes para asegurar la supervivencia de los niños afectados.

**Objetivo general:** Conocer las manifestaciones clínicas y bioquímicas de hiperargininemia en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de medicina interna pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza CMN “La Raza”

**Hipótesis:** No requiere hipótesis ya que se trata de un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

**Material y Métodos.** Se trata de un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo; de pacientes de ambos géneros, de edades de 1 mes hasta 16 años de edad con

diagnóstico de Hiperargininemia en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza. En un periodo de Enero 2010 a Enero 2015. No requiere un tamaño de muestra, dado que se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y se incluyeron todos los expedientes que cumplieron con la edad de 1 mes a 16 años, pacientes de ambos géneros, así como el diagnóstico confirmado de hiperargininemia.

**Tiempo de desarrollo:** Agosto 2017 – Noviembre 2017

**Infraestructura:** Se usaron recursos propios del hospital en el que nos encontramos, médicos especialistas y subespecialistas capacitados, así como un laboratorio clínico calificado para este proyecto.

**Resultados:** Se encontraron dos pacientes que cumplieron con el diagnóstico de hiperargininemia, el primero inicia con presencia de crisis convulsivas además de presentar paraplejía, determinación de arginina alterado, con una evolución favorable continuo en vigilancia hasta los 16 años y posteriormente paso a cargo del servicio de medicina interna. El segundo paciente curso con crisis convulsivas como único síntoma, se realizó determinación de arginina sérica encontrando alterada, tras evolución favorable y control de crisis convulsivas, se decidió su envío a su hospital general de zona para continuar su vigilancia.

**Conclusiones:** Se encontró una presencia del 0.0005 de casos de hiperargininemia. Se pudo observar la correlación con la bibliografía mundial, con la presencia de crisis convulsivas y paraplejía espástica, así como la edad de diagnóstico.

## **MARCO TEÓRICO:**

HIPERARGININEMIA (ARGININEMIA). Es una enfermedad metabólica del ciclo de la urea, es un trastorno autosómico recesivo, raro causada por la deficiencia de la enzima arginasa I. (1)

Las enfermedades del ciclo de la urea (ECU) tienen una incidencia estimada de alrededor de 1/10.000 y 1/50.000 recién nacidos, El debut clínico puede ocurrir a cualquier edad, un 30-55% de los casos debutan en el periodo neonatal constituyendo una verdadera urgencia vital, su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado son importantes para asegurar la supervivencia de los niños afectados. La argininemia fue descrita por primera vez en 1969. En Portugal solo 67 pacientes han sido reportados en la literatura hasta el momento y 22 han sido registrados en el registro del Consorcio de trastornos del ciclo de la urea. (2)

De los seis errores congénitos del ciclo de la urea, tres de ellos representan casi el 90% de los casos y se presentan con más frecuencia en periodo neonatal. Estos son el déficit de ornitín trans-carbamilasa (OTC), enfermedad ligada a X causante de casi el 50% de los casos, el déficit de carbamil fosfato sintetasa (CPS), de herencia autosómica recesiva responsable del 15% de los casos. El déficit de arginínsuccínico sintetasa (ASSD) también llamada citrulinemia debido a la elevación de los niveles de citrulina en sangre presentándose hasta en un 25% de los casos. El resto de los casos corresponde a los déficits de arginínsuccinatoliasa (ASLD) también llamada aciduria argininosuccínica debido a los elevados niveles de argininosuccinato en orina; el déficit de arginasa (A) es mucho más raro. (3)

### **Prevalencia:**

La incidencia de la deficiencia de arginasa 1 se ha estimado en aproximadamente 1: 950.000 (4), representando el 3,5% de todos los trastornos del ciclo de la urea (5). Es más frecuente en la población canadiense-francesa debido a un efecto fundador en el norte de Quebec. (5, 6). En otros estudios se refiere que la prevalencia es de 1: 350,000 y 1: 1000,000 en población Japonesa y Franco-canadienses. En california EUA con una incidencia de 1: 2000,000.(4)



**ANTECEDENTES.** Archibald Shire 1857-1936 fue el que dio el nombre de EIM 1909. Garrot fue el primero en describir la individualidad química y los efectos de consanguinidad a los diferentes fenotipos en 1902, el describió la alcaptonuria como enfermedad rara, hereditaria y recesiva. (5)

Actualmente existen más de 1000 EIM identificados, la incidencia a nivel mundial es de 1: 800, los EIM se presentan en todos los grupos étnicos. Algunos EIM son amenazantes para la vida sin tratamiento, en las últimas décadas la espectrometría de masas en tándem expandió el tamiz neonatal. La tecnología sigue aumentando, ha detectado más de 30 desordenes metabólicos en una muestra de sangre. (6)

La argininemia fue descrita por primera vez en 1969. Terheggen y etal. describieron 2 hermanas, de 18 meses y 5 años con paraplejía espástica, convulsiones epilépticas, y retardo mental severo.

En 1971 otra niña afectada nació en la familia observada por Terheggen Se introdujo una dieta de bajas proteínas, pero la niña desarrolló severo retardo mental, atetosis y espasticidad.

Cederbaum y otros (1977), reportaron un niño de 7,5 años con retardo psicomotor progresivo, trastorno de conducta y espasticidad, y que tenía detención del desarrollo desde los 3 años. La arginina plasmática estaba aumentada, y la actividad de la arginasa en los glóbulos rojos era menor del 1% de lo normal

Michels y Beaudet (1978) reportaron un niño mejicano afectado con retardo del desarrollo, microcefalia, retardo mental, espasticidad y descargas epileptiformes en el EEG.

Grody y otros (1989) demostraron total ausencia de arginasa I en los tejidos, aunque la arginasa II estaba aumentada alrededor de 4 veces en el riñón. El paciente, hijo de padres primos hermanos de ascendencia camboyana, murió a los 6 meses de edad.

Cowley y otros (1998), describieron una mujer de 18 años, hija de padres relacionados anteriormente, quien había estado bien de niña, con normal crecimiento y desarrollo. Con aparición súbita de diplejía espástica. Ella tenía moderada hepatomegalia. Durante los 6 meses previos, ella había estado enferma con náuseas y vómitos, y

había experimentado algún grado de debilidad muscular en ambos miembros inferiores durante las 2 semanas anteriores. La diplejía espástica fue considerada en esta paciente típica de la deficiencia de arginasa. No fue detectada actividad de arginasa en el tejido hepático, en los glóbulos rojos la actividad de la arginasa estaba por debajo de lo normal.

Christmann y otros (1990), describieron una paciente en quien el diagnóstico fue hecho a la edad de 18 años cuando se había iniciado tratamiento con valproato de sodio por presentar convulsiones. La paciente tenía retraso psicomotor desde los 15 meses, con paraparesia desde los 3 años de edad. Para los 18 años ella estaba postrada. Cinco días después de la iniciación del tratamiento con valproato ella entró en un estado de estupor, y fue encontrada una marcada hiperamonemia.

Picker y otros (2003) describieron una rara y fatal presentación neonatal de deficiencia de arginasa en una recién nacida de 2 días, con una marcada elevación plasmática de arginina, lactato y CSF glutamina, con modesta elevación del amoníaco sanguíneo, quien desarrolló hipertonia y taquipnea, seguidas por convulsiones intratables y edema cerebral. La niña tenía también una atípica presencia de la isoenzima ARG2 en el hígado.

En Portugal solo 67 pacientes han sido reportados en la literatura hasta el momento y 22 han sido registrados en el registro del Consorcio de trastornos del ciclo de la urea. (7)

Una revisión de 55 pacientes con hiperarginemia indicó que 52 de los pacientes eran asintomáticos en la primera infancia. Sin embargo, si no se tratan, estas personas llegan a desarrollar síntomas de deterioro psicomotor, pérdida de los hitos del desarrollo, y espasticidad. (8)

A partir del 2010 en Michigan se realiza tamiz metabólico neonatal para detectar hiperargininemia. En Latinoamérica solo se han reportado estudios en Brasil y en México se realizó un estudio en INP publicado en 2013, fue un estudio retrospectivo de 204 expedientes de pacientes diagnosticados con EIM por sospecha clínica de enero 2000 a diciembre 2012 donde se encontró 5 casos de hiperargininemia. (9) En el IMSS no hay estudios realizados para valorar la frecuencia de esta enfermedad.

## **CLASIFICACIÓN**

**NEONATAL:** Los síntomas en el período neonatal incluyen hepatomegalia, colestasis e insuficiencia hepática, pero también somnolencia, convulsiones y edema cerebral, con elevaciones leves o moderadas de amonio de hasta 250  $\mu\text{mol}$  / l. Curiosamente, no hay informes de casos de hiperamonemia severa en los primeros días de vida como se observa normalmente en otros trastornos del ciclo de la urea.

**LACTANCIA.** La mayoría de los pacientes se describen como sanos en sus primeros meses o incluso años de vida. El fracaso en el desarrollo es a menudo uno de los primeros síntomas, y el retraso del crecimiento o la baja estatura es evidente en muchos pacientes. Se ha reportado microcefalia en hasta un 40% de los paciente (10) Los pacientes pueden presentarse con irritabilidad, náuseas, vómitos o anorexia, probablemente representando hiperamonemia intermitente o crónica. La evitación espontánea de alimentos ricos en proteínas es frecuentemente observada (11)

**PREESCOLAR Y ESCOLAR.** Se manifiesta típicamente en la infancia tardía o edad preescolar con paraparesia espástica progresiva, retraso psicomotor y de crecimiento, convulsiones.

El retraso en el desarrollo y la torpeza generalmente se desarrollan durante los primeros años de vida. Los niveles de amoníaco plasmático suelen ser normales o sólo ligeramente aumentados. La mayoría de los pacientes experimentan hiperamonemia leve o moderada

**ADOLESCENTE** El síntoma clínico más evidente es el desarrollo de paraplejía espástica progresiva (predominantemente en las extremidades inferiores). Se han reportado episodios de hiperamonemia precipitada por una enfermedad viral menor o sin factores desencadenantes aparentes en adolescentes o adultos jóvenes (12) Se ha reportado la aparición de episodios hiperamonémicos severos durante los períodos menstruales, que fueron eliminados por interrupción hormonal de la menstruación.

ADULTO: Fibrosis hepática también pueden estar presentes, y algunos pacientes han desarrollado una enfermedad hepática grave y carcinoma hepatocelular.

La deficiencia de arginasa 1 se ha diagnosticado erróneamente como parálisis cerebral (13) y también se ha descrito una presentación tardía de paraplejía de inicio agudo a la edad adulta (14). Además, se ha observado ataxia y distonía en algunos pacientes (12). Encefalomalacia multicística se describió en un paciente de 30 años que, a pesar del tratamiento, tenía niveles persistentemente altos de arginina plasmática (15)

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Las manifestaciones clínicas en la etapa neonatal pueden ser asintomáticas con niveles de arginina normal. En un porcentaje bajo pueden presentar síndrome colestasico. Pueden presentar una hiperamonemia generalmente leve o moderada puede ocurrir en cualquier edad. Dado que la deficiencia de arginasa es una afección rara, sólo existen casos únicos y algunas series de casos que describen una amplia variabilidad en la presentación clínica de los pacientes, desde presentación neonatal aguda o presentación temprana con o sin hiperamonemia grave hasta fenotipo hepático. Incluso una aparición rara de adultos de hallazgos neurológicos

#### **Neurológico:**

- 1.- Pérdida progresiva de los hitos del desarrollo y espasticidad.
- 2.- Las convulsiones pueden ser el síntoma de presentación en la deficiencia de arginasa I, y la epilepsia y anomalías EEG son comunes y en su mayor parte no relacionados con episodios hiperamonémicos (16). No se ha descrito ningún patrón EEG anormal específico (17). En algunos pacientes con deficiencia de arginasa se han descrito epilepsia parcial y estado epiléptico no convulsivo.
- 3.- Los estudios de resonancia magnética (MRI) han demostrado una atrofia cerebelosa variable y menos frecuente (18) cambios isquémicos y edema, cambios posteriores y corteza insular (18) y mielinización anormal (19)

#### **Hepático:**

1.- puede presentarse como colestasis neonatal que puede resolver el tratamiento conservador o progresar a una cirrosis hepática que requiera un trasplante hepático.

2.- La hepatomegalia puede estar presente, especialmente durante las crisis hiperamonémicas (20) Se ha observado disfunción hepática leve con elevación transitoria de las transaminasas hepáticas y anomalías de la coagulación durante los episodios catabólicos en algunos pacientes con un cuadro neurológico típico y casos de coagulopatía persistente.

3.- Además, se ha descrito un paciente con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular sin ningún otro factor de riesgo observado un aumento de los niveles de l-arginina en pacientes con cirrosis hepática con pérdida progresiva de la función renal (21)

### **DIAGNOSTICO.**

Para r el diagnóstico de hiperargininemia se debe de realizar por:

#### I.- Tamiz metabólico

La deficiencia de arginasa 1 es accesible para el cribado de recién nacidos mediante espectrometría de masas en tándem (22) y es parte de varios programas de detección de recién nacidos.

#### II.- Estudio prenatal.

La arginasa 1 se expresa en eritrocitos fetales a las 16-20 semanas de gestación a niveles comparables a los niveles posnatales (23) y se ha utilizado el muestreo de sangre umbilical percutánea para el diagnóstico prenatal.

#### III.- Determinación de niveles de arginina

- Los niveles de l-arginina en el plasma pueden aumentar hasta 15 veces, y se han descrito niveles de hasta 1500-1600  $\mu\text{mol} / \text{l}$  (24 y 25).

#### IV.- Determinación de arginina en LCR

- En el LCR, la l-arginina y la glutamina pueden estar marcadamente elevadas.

#### V.- Determinación de arginina en orina.

3.- La excreción urinaria de l-arginina también aumenta notablemente.

#### VI.- Determinación de ácido oriotico en orina.

#### VII.- Determinación de Amonio Sérico.

#### VIII.- Estudio enzimático

El diagnóstico puede confirmarse mediante la determinación de la actividad de la arginasa en los extractos de glóbulos rojos (26) ya que existe una buena correlación entre la actividad de la arginasa en los glóbulos rojos y el hígado (27).

IX.- Estudio Molecular.

Además, el análisis genético molecular del gen ARG1.

### EN ARGININEMIA SE ENCUENTRA.

Arginina	Elevada
Ácido orótico	Elevado

### .ALGORITMO DE HIPERAMONEMIA

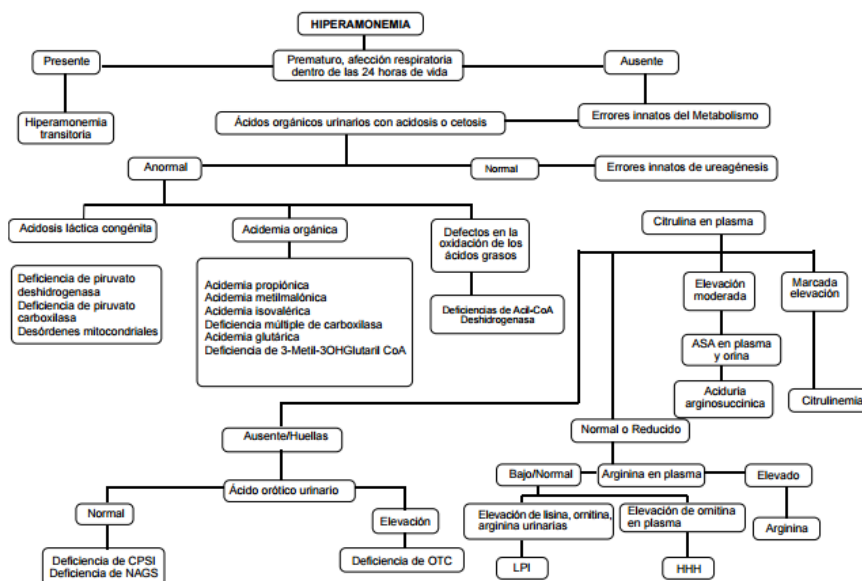


Figura 2. Diagnóstico diferencial de hiperamonemia.  
 AS: argininosuccinato sintetasa; CPS: carbamilfosfato sintetasa; NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; OTC: ornitina transcarbamilasa; LPI: intolerancia a la proteína lisinúrica; HHH: síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamonemia.  
 Tomado de Summer M, Tuchman M. 2001<sup>18</sup>

## **GENÉTICA**

La deficiencia de arginasa 1 se hereda como un rasgo autosómico-recesivo. ARG1, el gen de la arginasa hepática (arginasa 1), se encuentra en el cromosoma 6q23, abarcando una región de 15 kb y que comprende 8 exones (39). Fue clonado en 1986 (28). Se han descrito muchas mutaciones patogénicas diferentes incluyendo un complejo reordenamiento (20) y la delección de todo el gen (29). La hiperargininemia es más comúnmente causada por mutaciones heterogéneas de sentido erróneo en las regiones altamente conservadas del gen ARG1 (16) que alteran los sitios activos requeridos para la reacción catalítica o interfieren con el ensamblaje del trímero de proteína (30). La mayoría de los pacientes tienen mutaciones privadas, aunque existen mutaciones prevalentes en Portugal (31) y en la población canadiense (32). No se ha establecido una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo (33) pero, curiosamente, se demostró una correlación entre la respuesta al tratamiento dietético y diferentes tipos de defectos moleculares en el gen ARG1 (34)

## **FISIOPATOLOGÍA**

La l-arginina es un aminoácido semi-esencial que tiene numerosas funciones en el cuerpo humano. No sólo como intermedio en el ciclo de la urea, sino que es también un sustrato para la síntesis de proteínas y un precursor del óxido nítrico (NO), prolina, poliaminas, glutamato, creatina y agmatina.

Se demostró que la acumulación de l-arginina en la deficiencia de arginasa 1 activaba vías alternas de degradación de la l-arginina.

La l-arginina es un sustrato para óxido nítrico sintetasa y los niveles aumentados de l-arginina se han asociado con un aumento de la producción de óxido nítrico (34 y 35). Se ha demostrado que la l-arginina induce el estrés oxidativo(36) y disminuye el metabolismo energético en el cerebro (37).

Se ha demostrado que el estrés oxidativo inhibe la actividad de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa (38 y 39), un transportador que es vital para mantener la excitabilidad neuronal (40)

La arginasa existe en dos isoformas, arginasa 1 y arginasa 2. La arginasa 1 se localiza citológicamente y se encuentra principalmente en el hígado y en los

glóbulos rojos (41), mientras que la arginasa 2 se encuentra en las mitocondrias de los tejidos extra hepáticos, particularmente en los riñones y el cerebro (42) Las dos arginasas muestran una ascendencia común y, curiosamente, se demostró que la duplicación del gen padre ocurrió temprano en la evolución, mucho antes de que los mamíferos y los anfibios divergieran (43) La actividad de la arginasa 2 se induce en la deficiencia de arginasa 1, lo que puede explicar el hecho de que los pacientes son menos propensos a la hiperamonemia que los pacientes con otras UCD (44y 45)

La inducción de arginasa 2 puede desempeñar un papel en la patogénesis de la deficiencia de arginasa 1, aunque este aspecto aún no ha sido ampliamente estudiado en pacientes o modelos animales. Se piensa que la arginasa 2 es relevante en estados de biosíntesis de colágeno incrementada tales como cicatrización de heridas y reparación de tejidos, pero también en fibrosis hepática, ya que puede dirigir la ornitina a la producción de prolina debido a su localización mitocondrial con ornitina aminotransferasa (OAT). También se ha descrito un patrón de isoenzima de arginasa similar al de la deficiencia de arginasa 1 con una actividad disminuida de la arginasa 1 y una actividad incrementada de la arginasa 2 para cirrosis hepática. (46).

## **TRATAMIENTO:**

### **1.- Dietético**

### **2.- Hiperamonemia**

### **3.-Trasplante hepático**

El tratamiento de la deficiencia de arginasa 1 tiene como objetivo reducir los niveles de l-arginina y prevenir la hiperamonemia.

El tratamiento se asemeja al de otros trastornos del ciclo de la urea sin el uso de l-arginina o l-citrulina (23)

### **Tratamiento dietético**

1.- La ingesta dietética de arginina y proteínas tiene que estar limitada para reducir los niveles plasmáticos de arginina. Sin embargo, una reducción suficiente de los



niveles de l-arginina puede ser muy difícil en particular en pacientes con mutaciones ARG1 que tienen efectos graves (47)

2.- Los niveles de l-arginina por debajo de 200  $\mu\text{mol} / \text{l}$ , que es un objetivo de tratamiento, sólo pueden lograrse en casos más leves.

El tratamiento dietético de la deficiencia de arginasa 1 requiere una restricción proteica particularmente rigurosa (48). Dado que la tolerancia natural de las proteínas es generalmente demasiado baja para satisfacer los requisitos de funcionamiento celular y para lograr un crecimiento normal y una estabilidad metabólica, hasta el 50% de la necesidad de proteínas debe darse en forma de suplementos de aminoácidos esenciales, Otros UCD.

3.- La espasticidad puede progresar a pesar del tratamiento conservador y puede requerir inyecciones de toxina botulínica o cirugía ortopédica. Al igual que en otras enfermedades del ciclo de la urea, se debe evitar el ácido valproico ya que puede exacerbar la hiperamonemia (49) Se ha demostrado que la transfusión de sangre total o de eritrocitos mejora los niveles plasmáticos de l-arginina y amoníaco durante un período de hasta aproximadamente 3 meses y también a una mejoría clínica (50)

4.- Ensayo de terapia de reemplazo enzimático utilizando transfusiones de eritrocitos mostró resultados desalentadores sin disminución significativa de arginina sanguínea o mejoría clínica (51) El efecto positivo se debe probablemente a la presunta actividad de la arginasa 1 en la transfusión.

Sin embargo, esto no se ha discutido como una opción de tratamiento a largo plazo para la deficiencia de arginasa 1.

5.- Se ha demostrado que un régimen terapéutico análogo a la deficiencia de GAMT con suplementos de ornitina y creatina y benzoato sódico disminuye los niveles de GAA y reduce la frecuencia de convulsiones en un paciente con deficiencia de arginasa 1 y epilepsia severa (52)

6.- El trasplante de hígado cura la deficiencia enzimática en la deficiencia de arginasa 1 en el hígado y permite la terminación del tratamiento dietético y de nitrógeno (53). Se ha demostrado que conduce a una normalización completa de los niveles de compuestos de l-arginina, amoníaco y guanidina en el plasma en una

dieta sin restricciones y para prevenir el deterioro neurológico progresivo, aunque el daño neurológico preexistente no se puede revertir (54)

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA LA HIPERAMONEMIA.

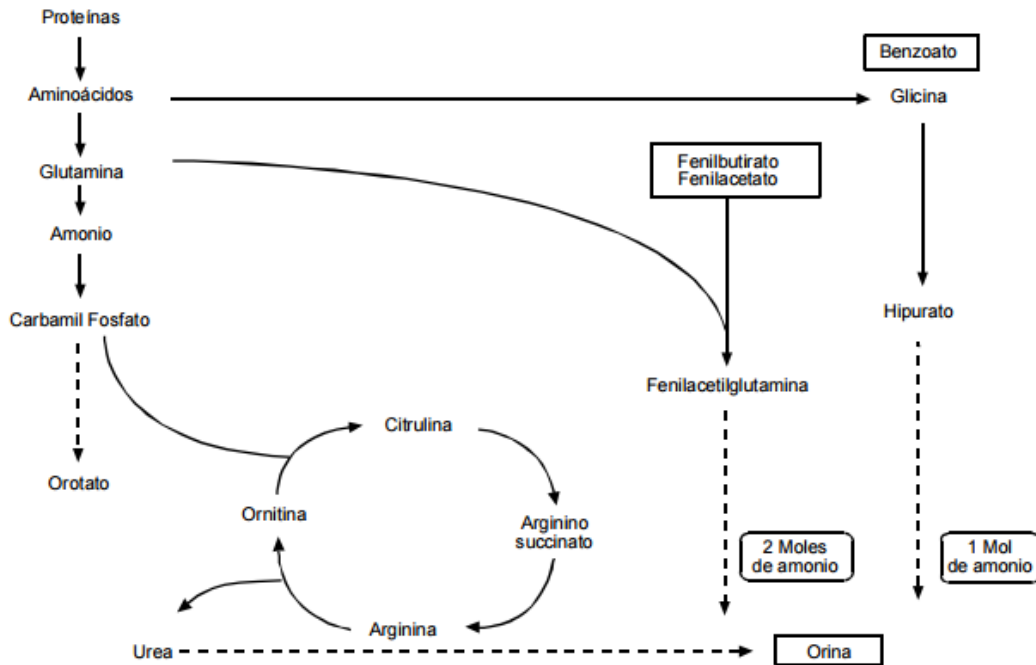


Figura 3. Ciclo de la urea y productos que ofrecen una vía alterna para la eliminación de nitrógeno. Modificado de Pintos y cols. 1997.6

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERAMONEMIA.

#### BENZOATO DE SODIO

**Mecanismo de acción:** Provee una vía alterna de excreción renal de  $\text{NH}_4$ . El benzoato de sodio es una sal que se conjuga con la glicina y forma hipurato que se excreta por la orina, capturando un mol de nitrógeno por cada mol de benzoato administrado.

#### Administración:

- 1.- La dosis habitual es de 250 a 300 mg/kg/día.
- 2.- En situaciones agudas puede darse hasta 500 o 700 mg/kg/día (5.5 g/m<sup>2</sup> superficie corporal (SC)/día, por vía oral o intravenosa).

- Se dosifica de preferencia cada seis horas, incluso hasta cada cuatro horas, en pacientes graves, o bien puede administrarse en infusión continua.

- Se recomienda darlo junto con los alimentos si la dosis es por vía oral.

En México sólo existe este medicamento como polvo: la presentación en jarabe (Colufase®, Laboratorios Columbia), se ha descontinuado.

El benzoato de sodio es altamente osmolar, por lo que debe diluirse para infusión IV en 25 a 35 mL/kg de solución glucosada al 10% e infundir lentamente en un tiempo mínimo de 90 minutos.

-Para la vía oral hay que administrarlo en una dilución 1:10 (1 gramo de polvo en 10 mililitros de agua).

Por su alto contenido de sodio (160 mg en 10 g de polvo de benzoato), el paciente debe recibir un aporte abundante de líquidos, y de ser necesario, se debe monitorizar el sodio sérico.

**Contraindicaciones:** Hipertensión arterial grave o no controlada, estados hiperosmolares, falla cardíaca o renal.

**Efectos adversos:** Vómito, hipernatremia y acidosis metabólica entre otras. La excreción de hipurato aumenta la pérdida urinaria de potasio, lo que puede causar hipokalemia.

Se debe usar con precaución en neonatos ya que desplaza la bilirrubina de la albúmina. La administración crónica puede producir gastritis. Los niveles tóxicos son >2 mmol/L.

**Interacciones:** El haloperidol, el ácido valpróico y los corticoesteroides pueden incrementar el amonio sérico y disminuyen la eficacia del benzoato. El probenecid disminuye su excreción renal. Se precipita al mezclarse con soluciones ácidas.

## **FENILBUTIRATO DE SODIO**

**Mecanismo de acción:** El fenilbutirato es una prodroga que se convierte en fenilacetato de sodio; este se combina con la glutamina y forma fenilacetilglutamina, lo que causa la eliminación urinaria de 2 moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato.

Administración: 250-600 mg/kg/día o 10-13 g/ m<sup>2</sup>SC/día, dividido en 4 a 6 tomas.  
Dosis máxima 20 g/día.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad, hipertensión arterial acentuada o no controlada, falla cardíaca o renal.

**Efectos adversos:** Concentraciones tóxicas, >4 mmol/L. Cada gramo de fenilbutirato contiene 125 mg de sodio, por lo que puede producir hipernatremia. La excreción de fenilacetilglutamina, al igual que la de hipurato, aumenta la pérdida urinaria de potasio, lo que puede causar hipokalemia y alcalosis metabólica; por lo tanto hay que vigilar periódicamente sus niveles.

El fenilbutirato de sodio ocasionalmente produce acidosis, hipercloremia, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, alteración de enzimas hepáticas, arritmias, edema, síncope, cefalea, acidosis tubular renal, eritema cutáneo, anorexia, dolor abdominal, gastritis, pancreatitis y depresión de médula ósea.

**Interacciones:** Las mismas que el benzoato de sodio.

## LACTULOSA

**Mecanismo de acción:** La lactulosa por vía oral o en forma de enemas, es desdoblada por las bacterias de la flora colónica y se acidifica el contenido del colon, lo que aumenta la osmolaridad y retención de agua en la luz del intestino grueso; se rehidratan y reblandecen las heces y aumenta el peristaltismo intestinal. La acidificación del contenido del colon, ocasiona un gradiente entre el pH del líquido extracelular y el del lumen intestinal, lo que inhibe la absorción de amonio intestinal al torrente sanguíneo, que se excreta en las heces.

**Administración:** vía oral: 1 mL/kg/dosis o 20 g cada 6 a 8 horas. Dosis habitual inicial 2.5-10 mL/día en lactantes; 40 a 90 mL/día en niños, divididas en 3 a 4 tomas. Dosis máxima en niños, 45 mL/dosis.

**Efectos adversos:** Diarrea, dolor abdominal; deshidratación e hipokalemia secundaria al incremento del gasto fecal. Hay que tener precaución para emplearlo en pacientes con diabetes mellitus. Interacciones: Los antiácidos no absorbibles y los antibióticos tópicos gastrointestinales interfieren con la acción de la lactulosa.

## **NEOMICINA**

**Mecanismo de acción:** Es un antibiótico prácticamente inabsorbible; por vía oral únicamente se absorbe 3 a 5% de la dosis, lo que interfiere con la producción de  $\text{NH}_4$  bacteriano. El objetivo de su uso en la HA es esterilizar el colon, pues al disminuir el número de las bacterias intestinales, principalmente anaerobias, se reduce la producción de  $\text{NH}_4$  y de sustancias nitrogenadas.

**Administración:** 50 a 100 mg/kg/día o 2.5-7 g/ m<sup>2</sup>SC/día dividido en 3 a 6 tomas VO. Dosis máxima, 12 g/día. La duración de la terapia no debe sobrepasar tres días. En pacientes con insuficiencia renal se requiere ajustar la dosis.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad, obstrucción intestinal. Efectos adversos: Náusea, vómito, diarrea, malabsorción, eritema cutáneo, urticaria, oto y nefrotoxicidad. Se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones neuromusculares, daño renal o auditivo. Favorece la presencia de candidiasis.

**Interacciones:** Potencia el efecto de anticoagulantes orales, disminuye la absorción de digoxina y metotrexate. Tiene efecto sinérgico con penicilinas. Incrementa los efectos adversos de otros medicamentos nefrotóxicos, ototóxicos o neurotóxicos.

## **LEVO-CARNITINA (L-CARNITINA)**

**Mecanismo de acción:** Mejora el metabolismo energético celular facilitando el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial. Modula la homeostasis de la coenzima A intracelular.

**Administración:** Vía oral: 50 a 300 mg/kg/día dividido en 3 a 4 dosis. Intravenosa: Se inicia con 50 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento de 50 a 300 mg/kg/día en infusión continua o dividida en 4 a 6 dosis.

**Deficiencia por hemodiálisis:** 10 a 20 mg/kg después de cada sesión. Se recomienda usar dosis bajas en trastornos del ciclo de la urea

**Efectos adversos:** Crisis convulsivas, debilidad, parestesias, miastenia (con suplementos D-carnitina, no L-carnitina), fiebre, mareo, reacciones alérgicas, dolor abdominal, vómito, gastritis. Interacciones: Interactúa con ácido valproico y

benzoato de sodio. La D-carnitina inhibe competitivamente la L-carnitina. Es fotolábil.

### **HERENCIA Y ASESORAMIENTO GENÉTICO**

Debido a que a deficiencia de arginasa 1 se hereda como un rasgo autosómico-recesivo. ARG1 y se encuentra en el cromosoma 6q23, por lo que el consejo genético debe ser enfocado a dicha herencia, ya que los hijos de una pareja en la que ambos son portadores tienen una probabilidad del 50% de ser portadores de una copia del alelo alterado (no expresan la enfermedad pero podrían transmitirla a sus descendientes) 25% de probabilidad de tener dos copias del alelo alterado y desarrollar la enfermedad autosómica recesiva y 25% de probabilidad de heredar dos copias del alelo normal y no desarrollar la enfermedad ni ser portador.

## **JUSTIFICACIÓN**

La hiperargininemia es una enfermedad metabólica del ciclo de la urea, la prevalencia mundial es de 1: 2000,000 RN vivos, esta patología cursa con elevación de amonio, ocasionando daño neurológico grave. Puede manifestarse desde la etapa neonatal, y más frecuentemente a partir de los 2 a 4 años de edad. Se ha encontrado microcefalia, irritabilidad, náuseas, vómitos o anorexia, paraparesia espástica progresiva, retraso psicomotor y de crecimiento, convulsiones por la hiperamonemia intermitente o crónica.

Debido a que el Hospital General Centro Médico la Raza es un hospital de referencia en pacientes pediátricos se desconoce la prevalencia de este tipo de esta enfermedad, este estudio podrá orientar a los médicos pediatras en la sospecha diagnóstica, además se llevaría a cabo un tratamiento oportuno, lo que disminuiría costos en la rehabilitación neurológica y muerte, además de contribuir a disminuir la incertidumbre respecto a las muertes pediátricas sin aparente explicación y mejorar las decisiones reproductivas de las parejas afectadas.

## **PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y bioquímicas de hiperargininemia en el servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General Centro Médico la Raza?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los EIM son causados por ausencia o deficiencia de una proteína que puede ser una enzima, uno de estos es la hiperargininemia que es causada por la deficiencia de arginasa.

En el Hospital general del centro médico nacional La Raza es muy frecuente la hospitalización o consulta pediátrica de niños con sospecha de EIM, el manejo es multidisciplinario pero no siempre se tienen disponibles estudios bioquímicos y

moleculares que permitan el diagnóstico oportuno, seguimiento y evaluación del tratamiento en estos pacientes. Lo prolongado del diagnóstico o la falta del mismo provoca la aparición de diversas secuelas o muerte. La experiencia clínica del cm la raza puede servir como precedente y guía en el diagnóstico o referencia oportuna en otros niveles de atención. La falta de publicaciones en pacientes latinoamericanos también representa una dificultad para el diagnóstico oportuno de los pacientes, lo cual está directamente relacionado con la velocidad de aparición de secuelas, ya que puede causar daño a nivel hepático, pérdida de los hitos de desarrollo, así mismo, espasticidad por elevación de la arginina y amonio.

## **OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer las manifestaciones clínicas y bioquímicas de hiperargininemia en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de medicina interna pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza, CMN “La Raza”.

### **OBJETIVO ESPECÍFICOS**

- Identificar la edad del diagnóstico de pacientes con hiperargininemia
- Determinar la frecuencia de presentación de hiperargininemia por género.
- Conocer la frecuencia de hiperamonemia
- Identificar la frecuencia de crisis convulsivas
- Determinar la frecuencia de paraplejía espástica
- Establecer la frecuencia de colestasis neonatal y cirrosis hepática
- Conocer los niveles de arginina.
- Identificar el tratamiento utilizado en hiperargininemia.



**HIPÓTESIS:**

No requiere hipótesis ya que se trata de un estudio transversal.

**MATERIAL Y MÉTODOS****Tipo de estudio**

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

**Ubicación, tiempo y espacio**

Población: pacientes de ambos géneros, de edades de 1 mes hasta 16 años de edad con diagnóstico de Hiperargininemia en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza. En un periodo de Enero 2010 a Enero 2015.

**Tamaño de la muestra:**

No requiere dado que se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y se incluyeron todos los expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

**Estrategias de trabajo:**

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de pacientes con diagnósticos de hiperargininemia del hospital general "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, con diagnóstico probable de hiperargininemia  
Se realizó la búsqueda de expedientes.

Se llenó hoja de captura de datos (Anexo 1)

Se analizaron los datos

Se presentaron en gráficas los resultados.

Se hicieron conclusiones pertinentes de la investigación.

## **Marco muestral:**

Pacientes pediátricos que se cuenten con los criterios de inclusión.

### **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión:

- A. Expedientes de pacientes pediátricos de 1 mes a 16 años
- B. Expedientes de pacientes de género masculino y femenino
- C. Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de hiperargininemia.

Criterios de no inclusión:

No aplica

Criterios de exclusión

Expediente Clínico incompleto

Criterios de eliminación

No aplica

## **Métodos**

1. Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de pacientes que acudieron al Servicio de medicina interna pediátrica Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, con diagnóstico confirmado de hiperargininemia
2. Se realizó la búsqueda de los expedientes.
3. Se llenó la hoja de captura de datos (Anexo 1)
4. Se analizaron los datos
5. Se presentaron en grafica los resultados.
6. Se hicieron conclusiones pertinentes de la investigación.

## TAMAÑO DE MUESTRA

No se requiere ya que es un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo de Enero 2010 a Enero 2015.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión observación frecuencia y porcentaje de cada una de las manifestaciones clínicas y parámetro obtenidos de la población de estudio. Las variables cualitativas se presentaron mediante porcentajes y números absolutos. Las cuantitativas, mediante promedio y desviación estándar si presentaron distribución similar a la curva normal.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Género: Hombres y mujeres
- Edad: menores de 16 años

## VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Edad</b>	Cualitativa nominal	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. <sup>24</sup>	Edad en años desde el nacimiento registrada en el expediente
<b>Genero</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. <sup>24</sup>	el señalado en número de seguridad social como F o M; sino obtenido de historia clínica

<b>Hiperargininemia</b>	Cualitativa	Trastorno genético con deficiencia enzimática en el ciclo de la urea <sup>22</sup>	Registro en el expediente clínico.
<b>Nivel de amonio sérico</b>	Cuantitativo	Nivel sérico de amonio medido al diagnóstico	Amonio medido al diagnóstico
<b>Datos clínicos neurológicos</b>	Cualitativo	Manifestaciones clínicas encontradas en pacientes con hiperargininemia	Datos compatibles con manifestaciones neurológicas propias de hiperargininemia
<b>Crisis convulsivas</b>	Cualitativo	Expresión clínica de actividad eléctrica anormal del cerebro	Datos compatibles con Crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de Hiperargininemia
<b>Paraplejia</b>	Cualitativo	Parálisis parcial hemicorporal	Datos compatibles con paraplejia en pacientes con diagnóstico de hiperargininemia
<b>Manifestaciones gastrointestinales</b>	Cualitativa	Manifestaciones clínicas encontradas en pacientes con hiperargininemia	Datos compatibles con manifestaciones gastrointestinales propias de hiperargininemia

<b>Síndrome Colestasico</b>	Cuantitativa / cualitativa	Manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles con dx en pacientes con hiperargininemia	Datos compatibles con síndrome colestasico secundario a hiperargininemia
<b>Alteración en tiempos de coagulación</b>	Cuantitativa	Prolongación de tiempos de coagulación relacionado a pacientes con hiperargininemia	Datos compatibles con tiempos de coagulación prolongados en pacientes con diagnóstico de hiperargininemia
<b>Arginina</b>	Cuantitativo	Nivel sérico de arginina medido al diagnostico	Arginina medido al diagnostico
<b>Ácidos orgánicos</b>	Cuantitativo	Nivel sérico de ácidos orgánicos medido al diagnostico	Ácidos orgánicos medido al diagnostico
<b>Estudio enzimático</b>	Cualitativo	Evidencia de deficiencia enzimática de arginasa	Registro en el expediente clínico
<b>Estudio molecular.</b>	Cualitativo	Evidencia a nivel de estudio molecular de deficiencia de Arginasa	Registro en el expediente clínico

## **RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

Este proyecto de investigación se realizó con los recursos humanos del Hospital General Gaudencio González Garza de la UMAE CMR IMSS. Dado que se cuenta con los médicos especialistas capacitados, así como el investigador principal y residente de especialidad de pediatría médica (investigador asociado).

En cuanto a los recursos económicos, la presente investigación no requirió financiamiento y apoyo de otras instituciones ya que no se realizaron estudios adicionales, se obtuvieron los datos a partir de los reportes de laboratorio en el expediente clínico.

Los recursos materiales que se emplearon para este proyecto fue el archivo clínico con el que cuenta nuestro hospital para proporcionar los expedientes de los pacientes incluidos en el presente estudio de investigación.

## **FACTIBILIDAD**

El estudio fue factible por que se cuenta con la información en los expedientes clínicos de pacientes admitidos en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE

## **DIFUSIÓN**

Esta investigación se presentó ante el comité de investigación de salud con el fin de publicación de un artículo médico en revista médica.

## DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

Se encontraron dos pacientes que cumplieron con el diagnóstico de hiperargininemia, se realizaron pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, niveles de amonio sérico, determinación de arginina, búsqueda de ácidos orgánicos en orina y estudio molecular en búsqueda de las principales complicaciones

el primero un paciente de sexo masculino de 15 años de edad al diagnóstico que inicia con presencia de crisis convulsivas además de presentar paraplejia, no se encontraron alteración en ningún paraclínico, a excepción de la determinación de arginina la cual fue de 372 micromol/L y se realizó una corroboración encontrando 362 micro mol/L

El segundo paciente de sexo femenino de 9 años de edad al momento del diagnóstico que curso con crisis convulsivas como único síntoma, al realizarse estudios complementarios se encontró amonio sérico, pruebas de función hepática alterados, así como ácidos orgánicos en orina, se realizó determinación de arginina sérica encontrando 376 micro mol/L como única determinación

Ambos paciente recibieron tratamiento similar en fase aguda así como mantenimiento en la fase crónica de la enfermedad obteniendo resultados similares, el primero con una evolución favorable continuo en vigilancia hasta los 16 años y posteriormente paso a cargo del servicio de medicina interna, y la segunda paciente tras evolución favorable y control de crisis convulsivas, con un electroencefalograma que demostraba aun actividad epiléptica en región frontal derecha y una resonancia magnética que demostraba atrofia cortical y subcortical se decidió su envió a su hospital general de zona para continuar su vigilancia.

## PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

TABLA 1. Manifestaciones clínicas y bioquímicas.

	Sujeto 1 S(S.A.L.A)	Sujeto 2 (S.C.X.E)
<b>EDAD DE DIAGNOSTICO</b>	15 AÑOS 2 MESES	9 AÑOS
<b>SEXO</b>	MASCULINO	FEMENINO
<b>CRISIS CONVULSIVAS</b>	SI	SI
<b>PARAPLEJIA</b>	SI	NO
<b>SINDROME COLESTASICO</b>	NO	NO
<b>AMONIO ELEVADO</b>	NO	SI
<b>PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO ELEVADAS</b>	NO	SI
<b>TIEMPOS DE CAGULACION ALARDADOS</b>	NO	NO
<b>DETERMINACION DE ARGININA</b>	372	362
<b>ACIDOS ORGANICOS EN ORINA</b>	NO	SI
<b>DETERMINACION ENZIMATICA</b>	NO	NO
<b>ESTUDIO MOLECULAR</b>	NO	NO

GRAFICA 1: Crisis convulsivas en hiperargininemia.

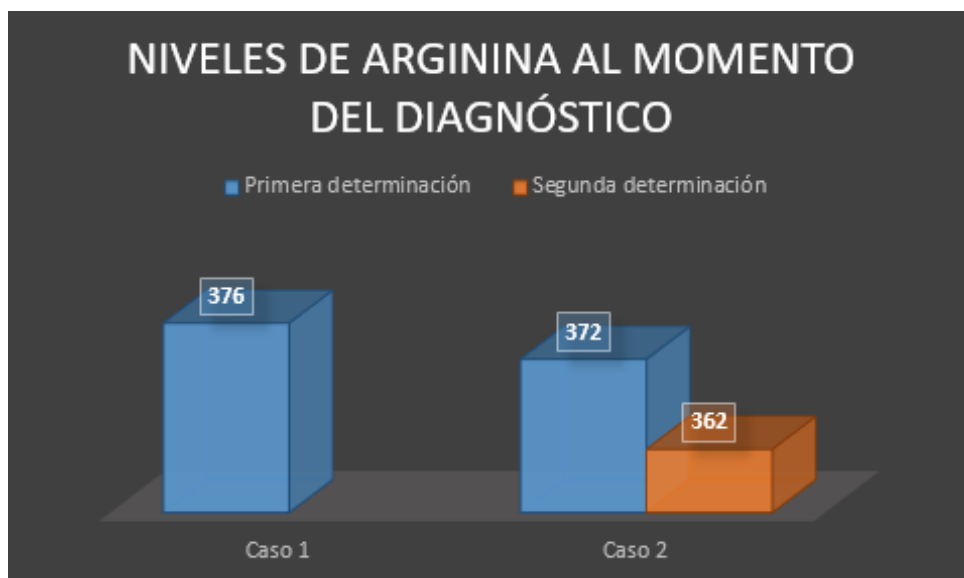


GRAFICA 2: Paraplesia espástica en hiperargininemia.





GRAFICA. 3. Niveles de Arginina al momento del diagnóstico



## DISCUSIÓN

De acuerdo a los estudios realizados por Terheggen y etal. En la que describieron a 2 hermanas con presencia de crisis convulsivas, paraplejia espástica y retraso mental esto fue congruente con nuestros pacientes. Por otra parte de acuerdo con lo encontrado por Michels y Beaudet (1978) que reportó el caso de un niño mexicano afectado con retardo del desarrollo, microcefalia, retardo mental, espasticidad y descargas epileptiformes en el EEG, el cual concuerda con nuestros pacientes estudiados.

La hiperargininemia es una enfermedad que pertenece al ciclo de la urea, es de las más raras de este grupo patologías metabólicas. Esta entidad cursa con complicaciones severas al sistema nervioso central y en una descompensación metabólica puede provocar la muerte.

Este trabajo nos brinda la información sobre las características clínicas, epidemiológicas y bioquímicas de este trastorno metabólico.

Este estudio se realizó en un periodo comprendido de Enero 2010 a Enero 2015, en una unidad de tercer nivel de atención.

En esta serie de casos, los datos cardinales del diagnóstico fue la presencia de crisis convulsivas que se presentó en el 100% de los pacientes y además de paraplejia, que se manifestó en el 50% de los casos.

Con relación a los datos bioquímicos la presencia de hiperargininemia fue el parámetro que estuvo afectado en todos los pacientes en contraste con la presencia de alteración de las pruebas de función hepática, hiperamonemia, presentes en uno de los pacientes.

Por lo anterior es importante sospechar esta patología, cuando se detectan estos datos clínicos asociados de forma conjunta en un paciente pediátrico como, lo son crisis convulsivas y paraplejia espástica. Con estos datos clínicos será necesario investigar intencionadamente la presencia de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, hiperamonemia y hiperargininemia, para corroborar hiperargininemia.

Durante la fase aguda nuestros pacientes recibieron como tratamiento.

- 1.- Ayuno por 48hrs
- 2.- Soluciones parenterales
- 3.- benzoato de sodio a 500mg/kg/día cada 8hrs
- 4.- Lactulosa 1ml/kg/dosis por 7 días.
- 5.- L- carnitina a 100mg/kg/día.

Dentro del tratamiento utilizado en la fase crónica, nuestros pacientes recibieron

- 1.- L-carnitina a 50mg/kg/día
- 2.- benzoato de sodio 500mg/kg/día
- 3.- dieta baja en proteínas similar a lo descrito por Cederbaum. (48)

Para nuestro conocimiento actual, el pronóstico general de los pacientes está determinado por el grado de paraplejia espástica y el deterioro neurológico propio de la enfermedad. Se necesitan más estudios para evaluar posibles variables

intervencionistas, así como el resultado neurológico e intelectual a largo plazo de los pacientes que sufren de deficiencia de arginasa 1.

El retraso en el diagnóstico, y como consecuencia la demora en el tratamiento trae como consecuencia un deterioro neurológico, metabólico por la presencia de hiperamonemia, incluso la muerte, por lo tanto es una entidad que debe de ser conocida por el pediatra para un diagnóstico temprano e iniciar una terapéutica oportuna.

Por lo anterior consideramos que dicha información sería de gran utilidad conocerla en los diferentes niveles de atención para la detección y referencia oportuna de los niños que las padecen, lo cual favorecería el inicio del tratamiento específico y mejora la sobrevida y posibles complicaciones, así mismo disminuirían los costos hospitalarios al optimizar recursos empleando un abordaje dirigido.

## **CONCLUSIONES**

Como conclusión del estudio realizado en la unidad Médica de alta especialidad: Centro Médico Nacional “La Raza” Hospital general “Dr. Gaudencio González Garza”, en el periodo comprendido entre Enero de 2010 a enero de 2015, como se puede observar en el análisis de resultados previo, se concluye que: hay presencia de menos del 1% de los pacientes consultados en el servicio de medicina interna pediátrica del periodo de enero 2010 a enero 2015 con diagnóstico de hiperargininemia.

La hiperargininemia es una enfermedad muy poco frecuente, por lo que es importante para el pediatra conocer la enfermedad y su forma de presentación, ya que es fácil que esta sea subdiagnosticada. Se pudo observar la correlación con la bibliografía mundial, con la presencia de crisis convulsivas y paraplejia espástica como síntomas cardinales, la edad de diagnóstico nos hace pensar en una ausencia parcial de la enzima.

Con el fin de mejorar los datos se sugiere ampliar la población de estudio, hacia hospitales de alta especialidad con protocolos de observación estandarizados para la generación de bancos de información, que permitan la sospecha diagnóstica oportuna y un inicio de tratamiento temprano.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En el presente protocolo de investigación, no se realizaron intervenciones en el paciente, ya que los estudios y valoraciones requeridas se encuentran dentro de las guías de práctica clínica del manejo del paciente con hiperargininemia

El presente protocolo se sometió a su aprobación y análisis por el comité local de Investigación en salud, de esta sede hospitalaria.

Todos los procedimientos se realizaron en apego a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos, así como los estatutos internos del comité de ética del Hospital, apoyados en las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki, donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Esta investigación ha sido diseñada en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM Washington 2002, Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea en octubre del 2008, así como con la Ley General de Salud de la República Mexicana .

Esta investigación no transgrede el principio de respeto a las personas, de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica, ya que se apegará a la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud (Título quinto) y a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

## ANEXO 1

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE HIPERARGININEMIA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA.

#### Anexo 1. Recolección de datos.

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Originario.....

Residente.....

Edad de diagnóstico.....

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SI

NO

	SI	NO
CRISIS CONVULSIVAS		
PARAPLEJIA		
SÍNDROME COLESTASICO		

#### DATOS BIOQUÍMICOS, ENZIMÁTICOS Y MOLECULAR.

SI

NO

	SI	NO
AMONIO ELEVADO		
PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO ALTERADAS		
TIEMPOS DE COAGULACIÓN ALTERADOS		
DETERMINACIÓN DE ARGININA		
ÁCIDOS ORGÁNICOS EN ORINA		
DETERMINACIÓN ENZIMÁTICA		
ESTUDIO MOLECULAR.		

EVOLUCIÓN:

TRATAMIENTO:

## ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE HIPERARGININEMIA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA.						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	Ciudad de México 2017						
Número de registro:	Pendiente hasta autorización						
Justificación y objetivo del estudio:	Conocer las manifestaciones clínicas y bioquímicas de hiperargininemia en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de medicina interna pediátrica del hospital Hospital General Centro Médico la, este estudio podría orientar a los médicos pediatras en la sospecha diagnóstica, además se llevaría a cabo un tratamiento oportuno						
Procedimientos:	Revisión y recopilación de información del expediente clínico de su familiar						
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Contribuir al diagnóstico y tratamiento oportuno de hiperargininemia en el paciente pediátrico.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Información que será de utilidad para los médicos de medicina interna pediátrica						
Participación o retiro:	Estoy informado de que puedo cancelar la participación de mi hijo(a) en cualquier momento sin que eso afecte la atención médica de mi hijo(a)						
Privacidad y confidencialidad:	El investigador principal me ha dado seguridad de que los datos proporcionados en el cuestionario serán manejados en forma confidencial.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica						
Beneficios al término del estudio:	Contribuir con avances en investigación clínica						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dra. María Eugenia Vega Ramírez email: maaruu_29_13@yahoo.com.mx Tel: 5574184521						
Colaboradores:	Dr. Ulises Morales Flores email: drulisesmf@gmail.com tel:5574184521						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>						

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, et al. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature,. 2015
- 2.- King N, Alvizures R, García P, et al. Argininemia as a cause of severe chronic stunting in a low-resource developing country setting: a case report, 2016
3. Krebs H Studies on urea formation in the animal organism. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem, 1932 210:33–66
4. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al, Network for Intoxication Type Metabolic Diseases. Electronic address hwe-ioeip, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. Electronic address hreueu. The incidence of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 110(1–2):179–180. doi:10.1016/j.ymgme.2013.07.008
5. Lemieux B, Auray-Blais C, Giguere R, et al Newborn urine screening experience with over one million infants in the Quebec Network of Genetic Medicine. J Inherit Metab Dis; 1988, 11(1):45–55
6. Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, et al. A new French-Canadian family affected by hyperargininaemia. J Inherit Metab Dis; 1983, 6(4):179–182
- 7.- Consorcio de trastornos del ciclo de la urea, disponible en la página [www.redalyc.org](http://www.redalyc.org) consultado en enero de 2017
- 8.- Haberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases.2012; 7-32
- 9- Ibarra G, Fernández L, Belmont M, et al. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. An Pediatr (Barc). 2013; 2-7
- 10.- Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, et al. Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. J Child Neurol; 1997, 12(5):301–309
11. Gropman AL, Summar M, Leonard JV Neurological implications of urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis; 2007, 30(6):865– 879. doi:10.1007/s10545-007-0709-5



12. Cowley DM, Bowling FG, McGill JJ, et al. Adult-onset arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis*; 1998, 21(6):677–678
13. Grioni D, Furlan F, Canonico F, et al. Epilepsia partialis continua and generalized nonconvulsive status epilepticus during the course of argininemia: a report on two cases. *Neuropediatrics*; 2014, 45(2):123–128. doi:10.1055/s-0033-1360479
14. Gungor S, Akinci A, Firat AK, et al. Neuroimaging findings in hyperargininemia. *J Neuroimag Offi J Am Soc Neuroimag*; 2008, 18(4):457–462. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00217.x
15. Rovira A, Alonso J, Cordoba J MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*; 2008, 29(9):1612–1621. doi:10.3174/ajnr.A1139
16. Vockley JG, Goodman BK, Tabor DE, et al. Loss of function mutations in conserved regions of the human arginase I gene. *Biochem Mol Med*; 1996, 59(1):44–51
17. Brockstedt M, Smit LM, de Grauw AJ, et al. A new case of hyperargininaemia: neurological and biochemical findings prior to and during dietary treatment. *Eur J Pediatr*; 1990, 149(5):341–343
18. Segawa Y, Matsufuji M, Itokazu N, et al. A long-term survival case of arginase deficiency with severe multicystic white matter and compound mutations. *Brain Dev*; 2011, 33(1):45–48. doi:10.1016/j.braindev.2010.03.001
19. Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, et al. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported? *Mol Genet Metab*; 2011, 104(1–2):107–111. doi:10.1016/j.ymgme.2011.06.025
20. Mohseni J, Hock CB, Razak CA, et al. Novel complex re-arrangement of ARG1 commonly shared by unrelated patients with hyperargininemia. *Gene*; 2014, 533(1):240–245. doi:10.1016/j.gene.2013.09.081
21. Tomlinson S, Westall RG Argininosuccinic Aciduria. Argininosuccinase and arginase in human blood cells. *Clin Sci*; 1964, 26:261–269
22. Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, et al. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol*; 2012, 46(6):369–374. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.03.016

23. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Diseases*; 2012, 7:32. doi:10.1186/1750-1172-7-32
24. Michels VV, Beaudet AI Arginase deficiency in multiple tissues in argininemia. *Clin Genet*; 1978, 13(1):61–67
25. Cederbaum SD, Yu H, Grody WW, et al. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol Genet Metab* 81(Suppl 1): 2004, S38–S44. doi:10.1016/j.ymgme.2003.10.012
26. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genom Hum Genet*; 2002, 3:17–45. doi:10.1146/annurev.genom.3.022502.103213
27. Spector EB, Kiernan M, Bernard B, et al. Properties of fetal and adult red blood cell arginase: a possible prenatal diagnostic test for arginase deficiency. *Am J Hum Genet*; 1980, 32(1):79–87
28. Haraguchi Y, Takiguchi M, Amaya Y, et al. Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA for human liver arginase. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1987, 84(2):412–415
29. Korman SH, Gutman A, Stemmer E, et al Prenatal diagnosis for arginase deficiency by second-trimester fetal erythrocyte arginase assay and first-trimester ARG1 mutation analysis. *Prenat Diagn*; 2004, 24(11):857–860. doi:10.1002/pd.1000
30. Ash DE, Scolnick LR, Kanyo ZF, et al. Molecular basis of hyperargininemia: structure-function consequences of mutations in human liver arginase. *Mol Genet Metab*; 1998, 64(4):243–249. doi:10.1006/ mgme.1998.2677
31. Cardoso ML, Martins E, Vasconcelos R, et al. Identification of a novel R21X mutation in the livertype arginase gene (ARG1) in four Portuguese patients with argininemia. *Hum Mutat*; 1999, 14(4):355–356. doi:10.1002/ (SICI)1098-1004(199910)14:4<355:AID-HUMU20>3.0.CO;2-I
32. Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, et al. A new French-Canadian family affected by hyperargininaemia. *J Inherit Metab Dis*; 1983, 6(4):179–182

33. Scaglia F, Lee B Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet Part C Sem Med Genet*; 2006, 142C(2):113–120. doi:10.1002/ajmg.c.30091
34. Buchmann I, Milakofsky L, Harris N, et al. Effect of arginine administration on plasma and brain levels of arginine and various related amino compounds in the rat. *Pharmacology*; 1996, 53(3):133–142
35. Wu G, Morris SM Jr Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 336(Pt 1):1–17
36. Wyse AT, Bavaresco CS, Hagen ME, et al. In vitro stimulation of oxidative stress in cerebral cortex of rats by the guanidino compounds accumulating in hyperargininemia. *Brain Res*; 2001, 923(1–2):50–57
37. Delwing D, Tagliari B, Streck EL, et al. Reduction of energy metabolism in rat hippocampus by arginine administration. *Brain Res*; 2003, 983(1–2):58–63
38. dos Reis EA, de Oliveira LS, Lamers ML, et al. Arginine administration inhibits hippocampal Na(+), K(+)-ATPase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Brain Res*; 2002, 951(2):151–157
39. da Silva CG, Parolo E, Streck EL, et al. In vitro inhibition of Na + , K(+)-ATPase activity from rat cerebral cortex by guanidino compounds accumulating in hyperargininemia. *Brain Res*; 1999, 838(1–2):78–84
40. Delwing D, Delwing D, Bavaresco CS, et al. Protective effect of nitric oxide synthase inhibition or antioxidants on brain oxidative damage caused by intracerebroventricular arginine administration. *Brain Res*; 2008, 1193:120–127. doi:10.1016/j.brainres.2007.11.052
41. Kim PS, Iyer RK, Lu KV, et al. Expression of the liver form of arginase in erythrocytes. *Mol Genet Metab*; 2002, 76(2):100–110
42. Cederbaum SD, Yu H, Grody WW, et al. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol Genet Metab* 81(Suppl 1); 2004, S38–S44. doi:10.1016/j.ymgme.2003.10.012
43. Morris SM Jr, Bhamidipati D, Kepka-Lenhart D Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene*; 1997, 193(2):157–161

44. Spector EB, Rice SC, Cederbaum SD Immunologic studies of arginase in tissues of normal human adult and arginase-deficient patients. *Pediatr Res*; 1983, 17(12):941–944
45. Grody WW, Kern RM, Klein D, et al. Arginase deficiency manifesting delayed clinical sequelae and induction of a kidney arginase isozyme. *Hum Genet*; 1993, 91(1):1–5
46. Chrzanowska A, Gajewska B, Baranczyk-Kuzma A Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver. *Acta Biochim Pol*; 2009, 56(3):465–469
47. Uchino T, Snyderman SE, Lambert M, et al. Molecular basis of phenotypic variation in patients with argininemia. *Hum Genet*; 1995, 96(3):255–260
48. Cederbaum SD, Moedjono SJ, Shaw KN, et al. Treatment of hyperargininaemia due to arginase deficiency with a chemically defined diet. *J Inherit Metab Dis*; 1982, 5(2):95–99
49. Christmann D, Hirsch E, Mutschler V, et al. Late diagnosis of congenital argininemia during administration of sodium valproate. *Revue Neurologique*; 1990, 146(12):764–766
50. Tomlinson S, Westall RG Argininosuccinic Aciduria. Argininosuccinase and arginase in human blood cells. *Clin Sci*; 1964, 26:261–269
51. Cardoso ML, Martins E, Vasconcelos R, et al. Identification of a novel R21X mutation in the livertype arginase gene (ARG1) in four Portuguese patients with argininemia. *Hum Mutat*; 1999, 14(4):355–356. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(199910)14:4<355:AID-HUMU20>3.0.CO;2-I
52. Amayreh W, Meyer U, Das AM Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol*; 2014, 56(10):1021–1024. doi:10.1111/dmcn.12488
53. Whittington PF, Alonso EM, Boyle JT, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 21(Suppl 1); 1998, 112–118
54. Silva ES, Cardoso ML, Vilarinho L, et al. Liver transplantation prevents progressive neurological impairment in argininemia. *JIMD Rep*; 2013, 11:25–30. Do(3)i:10.1007/8904\_2013\_218

