



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

HIPERAMONEMIA COMO MANIFESTACION EN LOS ERRORES INNATOS
DEL METABOLISMO EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS

TESIS
DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN
PEDIATRIA

PRESENTA
DRA. ANA KAREN RICO CAMPOS

ASESOR: DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ
MEDICO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PEDIATRICA



CIUDAD DE MÉXICO; AGOSTO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

En agradecimiento a...

Mi familia por el apoyo incondicional y la comprensión, brindado durante estos 3 años de trabajo.

Mis maestros que durante estos años compartieron sus conocimientos conmigo y contribuyeron de forma trascendental a mi formación.

HIPERAMONEMIA COMO MANIFESTACION EN LOS ERRORES INNATOS
DEL METABOLISMO EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS
TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

AUORIZACIONES

DRA. MERIA TERESA RAMOS
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA
DEL HOSPITAL CMN LA RAZA

DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMÍREZ
ASESOR DE TEMA Y METODOLOGÍA DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA.

INDICE

1. Resumen	5
2. Marco teórico	7
3. Justificación	16
4. Planteamiento del problema	17
5. Objetivos	18
5.1. Objetivo general	18
5.2. Objetivos específicos	18
6. Material y métodos	19
6.1 Población de estudio	19
6.2 Tamaño de la muestra	19
6.3 Variables y escalas de medición	19
6.4 Método de recolección de datos	24
6.5 Análisis de datos	25
7. Resultados y Análisis de resultados	26
8. Discusión	32
9. Conclusiones	34
10. Bibliografía	35

RESUMEN

Antecedentes: Los errores innatos del metabolismo (EIM) son trastornos genéticos hereditarios que afectan al metabolismo intermediario de los aminoácidos, los hidratos de carbono, los ácidos grasos y el metabolismo energético mitocondrial, son un grupo complejo y heterogéneo de patologías.

Una gran parte de estos trastornos del metabolismo cursan con múltiples alteraciones bioquímicas, entre ellas concentraciones elevadas de amonio en sangre, el cual puede ser un marcador bioquímico de importancia. A menudo la hiperamonemia es un signo de muchos EIM como son los Trastornos del ciclo de la urea y trastornos de los ácidos orgánicos.

La importancia de la sospecha clínica así como el establecimiento diagnóstico de este tipo de patologías, reside en poder brindar al paciente un tratamiento oportuno y reducir el número de complicaciones a corto, mediano y largo plazo. En el país se cuenta con pocos estudios en los que se observe esta asociación entre hiperamonemia y errores innatos del metabolismo.

Al encontrarnos en una unidad médica de alta especialidad y de referencia para pacientes con enfermedades de esta tipo a nivel nacional, es de trascendencia establecer la correlación clínica que existe entre la hiperamonemia y los errores innatos del metabolismo, dicha información es de interés y relevancia para el médico pediatra ante la sospecha de este tipo de enfermedades por lo que el estudio busca contribuir al aporte de conocimiento para los médicos pediatras.

Objetivo: Conocer las características clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de error innato del metabolismo en quienes cuya manifestación bioquímica sea la presencia de hiperamonemia en un periodo de 10 años comprendidos de Enero del 2007 a Enero del 2017.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, en la población pediátrica atendida en el servicio de Medicina Interna pediátrica incluyéndose a pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo, con edad de 1 mes a 15 años 11 meses y que presenten hiperamonemia, como manifestación de error innato del metabolismo

El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo a los expedientes en un periodo de 10 años. Los datos obtenidos se analizaron mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión utilizando el programa SPSS versión 22

Resultados: se encontraron 200 pacientes diagnosticados con errores innatos del metabolismo de los cuales un total 17 pacientes 8.5% cursaron con errores innatos del metabolismo asociados a hiperamonemia. De los errores innatos que se asociaron a hiperamonemia encontrándose 8 pacientes con diagnóstico de acidemia metilmalónica siendo este el error más frecuente con un 47% de los pacientes, encontrando sólo 1 paciente con acidemia propiónica ; 4 pacientes con deficiencia de carboxilasas dentro de los que se incluyen 3 pacientes con deficiencia de biotinidasa y 1 con deficiencia de holocarboxilasa, 4 pacientes con defectos del ciclo de la urea dentro de los cuales se incluyen 2 pacientes con hiperargininemia, 1 con OTC y 1 con citrulinemia.

Conclusiones: Un gran porcentaje de los errores innatos del metabolismo cursan con hiperamonemia, siendo esta una manifestación bioquímica que se puede presentar de forma temprana e iniciar la sospecha diagnóstica y abordaje de un paciente con error innato del metabolismo.

El cuadro clínico que presentan estos pacientes se relaciona de forma directa con los niveles de amonio en sangre, a mayor nivel de amonio el cuadro clínico se presenta con mayor gravedad, poniendo en riesgo la vida del paciente.

MARCO TEORICO

Los errores innatos del metabolismo son un grupo complejo y heterogéneo de patologías, las cuales se pueden clasificar de acuerdo a la vía del metabolismo que se encuentra alterada lípidos, proteínas, carbohidratos o a la afección específica en la vía metabólica dentro de los organelos celulares ^(1,2)

Son trastornos genéticos hereditarios que afectan al metabolismo intermediario de los aminoácidos, los hidratos de carbono, los ácidos grasos y el metabolismo energético mitocondrial o del tráfico intracelular, dando lugar al funcionamiento inadecuado de una vía metabólica específica.¹

Esta interferencia tiene varias consecuencias, entre las que se encuentran la deficiencia de un producto final específico o el acumulo excesivo de un substrato que puede ser tóxico. ³ La mayoría de estas enfermedades son autosómicas recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómica dominante o ligada al cromosoma X; la base molecular es conocida en la mayoría de ellas y pueden por tanto ser subsidiarias de diagnóstico prenatal y neonatal diagnóstico neonatal. ^{3,4}

Los trastornos metabólicos causados por defectos en el metabolismo de las proteínas incluyen las aminoacidopatías, las emisiones de ácidos orgánicos y los trastornos del ciclo de la urea. Los trastornos del metabolismo de los lípidos abarcan defectos en la oxidación de los ácidos grasos b y la carnitina. Los trastornos de los carbohidratos incluyen galactosemia y trastornos del almacenamiento de glucógeno (GSD), entre otros.^{1,2}

Más de 40 trastornos del metabolismo intermedio pueden ser ahora detectados. Debido a que muchas de estas enfermedades son tratables, su detección temprana y su diagnóstico pueden salvar vidas . El primer programa de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica en 1963 a partir de este año se extendió por los países de Europa, Oceanía, Asia y América latina. En 1973 se estableció el primer programa de tamiz para hipotiroidismo congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por Estados unidos en 1977. ^{4,5}

En México el tamiz neonatal se realizó por primera vez en 1973, inicialmente estaba dirigido para fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia, este programa fue cancelado en 1977 a pesar que se demostró su factibilidad y tuvo como resultado el descubrimiento oportuno de tratamiento a estas enfermedades. Se estableció un nuevo programa en 1986 esta vez dirigido a la detección del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria.⁴

A partir de 1988, la Secretaria de salud emitió la norma para la prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos y quedo incorporada con carácter obligatorio, en la Norma Oficial Mexicana en 1995. ⁴

Es de notar que ninguna prueba tiene una sensibilidad perfecta; además hay presentaciones más suaves de trastornos metabólicos clásicamente severos que pueden presentarse más tarde en la vida. Por lo tanto, el clínico debe seguir incluyendo estos trastornos en el diagnóstico diferencial de un niño enfermo, a pesar de los avances en TN. ^{3,5}

Una gran parte de estos trastornos del metabolismo cursan con múltiples alteraciones bioquímicas, entre ellas concentraciones elevadas de amonio en sangre, el cual puede ser un marcador bioquímico de importancia. ⁵. A menudo la hiperamonemia es un signo de muchos EIM como son los Trastornos del ciclo de la urea , trastornos de los ácidos orgánicos (por ejemplo acidemia Metilmalónica, propiónica e isovalérica), enfermedades mitocondriales y deficiencia de piruvato carboxilas, homocitrullinemia y la hiperinsulinemia. ^{1,2,5}

La incidencia de los defectos del ciclo de la urea (DCU) varía de 1 en 3.000 a 1 en 40.000 nacimientos en EEUU se estima en 1 en 8.200 nacimientos. ^{5,6}

Errores en el metabolismo de las proteínas

Estos desordenes incluyen las aminoacidopatías, AO y DCU, cuando los aminoácidos son metabolizados, el paso inicial es la desaminación, la cual remueve un grupo amino y libera amonio y un ácido orgánico. Si la enzima se encuentra

bloqueada en este paso inicial, los aminoácidos se acumulan en la sangre y orina, si el bloqueo se realiza en el ciclo de la urea el amonio no puede ser metabolizado en urea y el resultado es la hiperamonemia.¹

Las AAP son desordenes genéticos autosómicos recesivos, resultado de un bloqueo enzimático el cual altera el metabolismo de un aminoácido en específico. Lo que lo convierte en un grupo heterogéneo de enfermedades debido a que varios aminoácidos tienen diferente toxicidad y efectos patógenos en los tejidos. Todos pueden ser diagnosticados mediante en TN y análisis en orina de ácidos orgánicos.
7,8

Dentro de este grupo de enfermedades se encuentra la fenilcetonuria el cual se caracteriza por dismorfias faciales características, microcefalia, retraso en el crecimiento intrauterino, enfermedad cardiaca congénita, así como retraso en el desarrollo y habilidad intelectual.

Los trastornos de almacenamiento lisosómico se deben a la incapacidad de digerir o reciclar macromoléculas complejas grandes y pueden presentar características variables, dependiendo del bloqueo enzimático, que pueden incluir rasgos faciales "gruesos", hepato esplenomegalia y regresión del desarrollo.¹

Se encuentra también la enfermedad de orina en jarabe de maple que consiste en una deficiencia de la alfa ceto acido deshidrogenasa que cataliza en segundo paso al metabolismo de los aminoácidos isoleucina, valina y leucina; la forma grave se presenta en la etapa posnatal en la primer semana de vida con alimentación pobre, hipertoniá, coma e incluso la muerte en las primeras semanas de no recibir tratamiento por las elevadas concentraciones de leucina. Recibe su nombre ya que la orina de los pacientes adquiere un olor a jarabe de maple. En casos leves se puede presentar con cefalea confusión, alucinaciones, letargia vómito la cual progresa a coma e incluso muerte.^{1,8}

El siguiente trastorno dentro de este grupo es la homocistinuria la cual es causada por la deficiencia de la cistina beta sintetasa; en esta el laboratorio muestra niveles elevados de homocisteína en sangre y orina así como elevación de metionina en el

TN. Se manifiesta con presencia de retraso psicomotor, estatura alta, ectopia lentis, así como osteoporosis y trombosis recurrente. ¹

La tirosinemia también se encuentra dentro de esta categoría de trastornos en esta existen 2 tipos; la tipo 1 o hepatorrea esta se encuentra dada por una deficiencia de la enzima fumaril acetoácido, que resulta en la acumulación de tirosina en sangre que puede ser detectada en el TN, sin embargo no es del todo confiable debido a la inmadurez hepática del RN, en segundo lugar y como otro biomarcador se puede medir la metionina la cual en estos casos se encuentra muy elevada; sin no recibe tratamiento evoluciona hacia falla hepática durante la infancia, causando acidosis tubular renal dolor neuropático episódico^{1,2,8}

Otra aminoacopatía es la hiperglicinemia, esta clínicamente cursa con crisis convulsivas neonatales y apnea. Suele ser letal si no se diagnostica y trata a tiempo.

Acidemias orgánicas,

En este grupo de enfermedades existe defecto en la degradación de los aminoácidos la cual resulta en una acumulación masiva en sangre y orina, conduciendo a la acidosis metabólica. Los niños afectados desarrollan pobre alimentación, taquipnea, vómito, letargia, que pueden demostrarse desde los primeros días de vida incluso. ^{9,10}

Estos pueden ser diagnosticados mediante el TN en algunos niños, sin embargo con frecuencia estos presentan manifestaciones clínicas antes de que se encuentre disponible el resultado. En este se identifican niveles elevados de acilcarnitina.⁹

Se puede sospechar el diagnóstico mediante acidosis con anión gap elevado, la confirmación del diagnóstico se realiza mediante la determinación de ácidos orgánicos en orina. Todas la acidemias orgánicas son heredadas con un patrón genético autosómico recesivo. Dentro de las acidemias orgánicas de encuentran:

La acidemia propionica esta es causada por un defecto en la enzima propionil co A carboxilasa que causa un metabolismo anormal de la isoleucina, valina, metionina y treonina, los neonatos se presentan con acidosis metabólica con anión gap

elevado, hay cetosis, concentraciones de amonio elevadas; ocasiona daño cerebral, pancitopenia, falla respiratoria e incluso falla orgánica múltiple.¹⁰

Acidemia metilmanólica en esta existe deficiencia de la enzima metil malonil coenzima A mutasa, la cual es la enzima que sigue inmediatamente de la propionil co A carboxilasa en el metabolismo de la isoleucina, metionina y treonina. Esta cursa con deficiencia severa de B12, los neonatos cursan con un cuadro clínico similar a la acidemia propiónica, y el análisis de orina muestra ácido metilmanólico elevado.^{9,10}

Acidemia glutárica en esta se encuentra un defecto en la enzima glutaril con enzima A deshidrogenada, la cual se encuentra implicada en el metabolismo de los aminoácidos triptófano y lisina. Es la que cursa con mayores complicaciones a nivel cerebral, y en contraste con las otras acidemias orgánicas en esta no se encuentran presentes la acidosis, cetosis e hiperamonemia durante un evento agudo. Clínicamente los pacientes presentan macrocefalia, distonía y movimientos anormales, se puede evidenciar daño a nivel de los ganglios basales.⁹

Desordenes del ciclo de la urea

Las alteraciones del ciclo de la urea produce amonio de forma tóxica por la deaminación de los aminoácidos para convertir la urea a su forma no tóxica para su excreción renal, el amonio se acumula de forma excesiva en sangre y causa alteraciones en el estado mental, letargia, vómito, edema cerebral, coma y muerte, la encefalopatía por hiperamonemia puede evolucionar de forma rápida y fatal, convirtiéndose en una emergencia médica, cursando con acidosis severa, deshidratación y shock.^{11,12}

Deficiencia de ornitina transcarbamilasa esta se presenta con episodios recurrentes de hiperamonemia asociadas a estrés catabólico o exceso en la ingesta de proteínas, es de resaltar que esta patología no se incluye como parte del TN de forma universal en los recién nacidos; los estudios realizados durante un episodio catabólico muestran glutamina elevada con disminución de citrulina y arginina, en el análisis de orina se documentan niveles elevados de ácido orótico^{13,14}.

Esta es una de las patologías que se encuentra ligada a cromosoma X y el tratamiento a largo plazo incluye suplementos de citrulina, restricción de proteínas en la dieta, sodio oral e incluso trasplante hepático. ¹³

Otros trastornos del ciclo de la urea incluyen la aciduria arginosucínica y la deficiencia de carbamil fosfato sintetasa 1, las cuales son autosómica recesiva y se presentan con episodios recurrentes de hiperamonemia¹⁵.

Alteración en el metabolismo de los lípidos.

Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos en la cadena de la Beta oxidación o degradación de la carnitina, el hallazgo clínico principal de estos desórdenes es la propensión que existe para el desarrollo de hipoglicemia hipocetótica con el ayuno prolongado. Durante el ayuno prolongado los niveles de glucosa en sangre aportados por la comida más reciente son usados, seguidos de una disminución de los niveles de glucógeno hepático para mantener niveles normales de glucosa en sangre. ^{1,2}

Cuando el glucógeno presenta disminución la gluconeogénesis inicia para mantener los niveles de glucosa normales en sangre, y esta recibe la energía a partir de biosíntesis de glucosa para degradar los ácidos grasos. ⁵

Estos pacientes o pueden metabolizar de forma completa los ácidos grasos produciendo acetil Co A la cual es requerida para crear cuerpos cetónicos.

El paciente presenta clínicamente daño cerebral y convulsiones, dentro de los trastornos se encuentran la deficiencia de Acyl Co A deshidrogenasa, desórdenes de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, el tratamiento de estos desórdenes incluye restricción del consumo de grasas.

Hiperamonemia

El amonio NH_4 se origina en diversos tejidos tales como el músculo estriado, los riñones y el cerebro, sin embargo la mayor parte proviene de la degradación de los aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo. Cuando los aminoácidos se metabolizan el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) separan y éste último se oxida para generar CO_2 y H_2 .¹⁶

El ciclo de la urea es el principal mecanismo de detoxificación del NH_4 , se lleva a cabo en el hígado y su producto final la urea, que es un compuesto neutro que se transporta desde la sangre hacia los riñones para excretarse en la orina.^(16,5)

Las concentraciones elevadas de amonio pueden causar encefalopatía aguda. En algunos casos, el amonio plasmático elevado puede ser la única pista de la presencia de un trastorno metabólico.^{2,5}

Los DCU comprenden 6 enzimas diferentes. Tres se encuentran en La matriz mitocondrial [N-acetilglutamato sintasa; Carbamilfosfato sintetasa 1 (CPS1), y ornitina transcarbamilasa (OTC). Los otros 3 Se encuentran en el citosol (argininosuccinato sintetasa (ASS); Argininosuccinato liasa (ASL). Los pacientes muestran un inicio temprano de la enfermedad durante el recién nacido y tienen un pronóstico serio.

Pueden presentarse más tarde y cualquier circunstancia catabólica, factor de riesgo de descompensación metabólica. En el contexto clínico, el diagnóstico de DCUs se realiza en La base del perfil de los aminoácidos en el suero, Ácidos en la orina, y la presencia de aciduria orótica¹¹

En la acidosis orgánica, la hiperamonemia aguda como síntoma traduce una descompensación metabólica importante ya que la acumulación de amoníaco puede ser debido a la inhibición de la enzima del ciclo de la urea CPS1, en las acidurias orgánicas la hiperamonemia se acompaña Por un aumento de la glutamina. Por el contrario, en la acidemia propiónica la acidemia se caracteriza por niveles plasmáticos más bajos de glutamina, Alanina y asparagina; la hiperamonemia puede estar asociada con la formación defectuosa de glutamato.¹⁷

Se considera hiperamonemia cuando el RN presenta valores de amonio mayores de 110 mmol/l (190 mg/dl). Ante elevaciones moderadas (entre 110 y 150 mmol/l), debe repetirse la muestra si una enfermedad de base no la explica claramente. Si los valores de amonio son superiores a 150 mmol/l, debe llevarse a cabo una evaluación, la hiperamonemia requiere intervención urgente, ya que la falta de tratamiento puede ocasionar lesiones cerebrales permanentes y la muerte.¹⁸

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran en los neonatos, suele presentarse de forma aguda pocas horas o días después del nacimiento. Los datos iniciales incluyen succión débil, hipotonía, letargo progresivo y/ crisis convulsivas.¹⁹ La clínica progresa rápidamente hacia el coma y la muerte. En lactantes y preescolares, la Hiperamonemia aguda suele manifestarse como episodios de irritabilidad rechazo al alimento, somnolencia, encefalopatía aguda alteraciones de la conciencia, letargo, ataxia y crisis convulsivas. En las formas subagudas suele observarse retraso en el crecimiento, vómito recurrente, rechazo al alimento, alteraciones episódicas de la conciencia, retraso psicomotor y datos neurológicos diversos.⁵

En los preescolares, adolescentes y adultos la HA aguda puede manifestarse como episodios de encefalopatía aguda de intensidad variable que pueden confundirse con encefalopatías tóxicas o infecciosas; el incremento del transporte de aminoácidos aromáticos a través de la barrera hemato-encefálica, aumenta los niveles de serotonina que explicaría la anorexia frecuente en los afectados.^{18,19}

Los niveles de amonio se relacionan directamente con la sintomatología que se presenta > 100 pérdida del apetito, náusea, insomnio, agitación. 150-200 convulsiones y pérdida del estado de alerta 200-400 Coma y falla respiratoria. La hiperamonemia puede ser fácil de perderse debido a que las pruebas de amoníaco no forman parte de paneles químicos de rutina, a menudo no hay acidosis y no puede haber pistas más que el estado clínico.¹²

Los valores de amonio pueden ser falsamente elevados debido a la compresión venosa, el uso del torniquete o manipulación incorrecta de la muestra

Es importante obtener una muestra de flujo libre cuando sea posible. Además debe colocarse sobre hielo y ser transportado inmediatamente al laboratorio. Los valores elevados deben ser confirmados rápidamente por una muestra repetida. Es una emergencia médica que requiere que el laboratorio procese la muestra inmediatamente después de recibirla. Siempre que un resultado no esté disponible dentro de 1 hora, la precisión del resultado debe ser cuestionada.^{18,5}

El tratamiento busca evitar la acumulación de amonio, recuperar la homeostasis y asegurar un ingesta que permita el crecimiento y desarrollo de los afectados. La hiperamonemia se considera una urgencia: deben suspenderse las proteínas evitar el catabolismo endógeno dando aporte calórico en soluciones glucosadas, administra arginina, benzoato de sodio y fenilbutirato sódico para controlar la hiperamonemia; si no se controla debe instaurarse hemodiálisis hemofiltración o diálisis peritoneal .^{19,20}.

JUSTIFICACIÓN

Los errores innatos del metabolismo son entidades heterogéneas con un amplio espectro clínico de presentación, que van desde manifestaciones muy sutiles hasta manifestaciones fatales.

Aunque su frecuencia entre la población es baja, la importancia de la sospecha clínica así como el establecer el diagnóstico de este tipo de patologías, reside en poder brindar al paciente un tratamiento oportuno y reducir el número de complicaciones.

Una parte de los pacientes que cursan con errores innatos del metabolismo cursan con cuadros asociados de hiperamonemia, siendo una situación clínica que compromete la vida del paciente; encontrándonos en un centro de referencia a nivel nacional el hecho de identificar pacientes con ese grupo de patologías es una tarea esencial.

Como sabemos la presentación de estas patologías y sus manifestaciones causadas por la elevación de amonio pueden ir desde sutiles hasta fatales, presentando los pacientes alteraciones neurológicas severas y retraso en el neurodesarrollo de no iniciarse tratamiento oportuno.

La trascendencia de este estudio consiste en determinar y dar a conocer los errores innatos del metabolismo que debemos sospechar en el paciente que cursa con hiperamonemia, lo que puede ser de interés para el médico pediatra, en lo que puede contribuir el estudio.

Así mismo brindar información a la Unidad y el instituto para establecer una ruta diagnóstica y de tratamiento en estos pacientes;

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la unidad se cuenta con una serie de pacientes que cuentan con diagnóstico de Errores innatos del metabolismo, al ser una de las unidades de referencia a nivel Nacional, algunos de estos errores en su evolución clínica presentan como dato bioquímico la presencia de hiperamonemia dentro de las manifestaciones por lo que es importante establecer esta correlación clínica en los pacientes atendidos en la unidad que cursan con errores innatos del metabolismo asociados a hiperamonemia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas que se presentan en los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de error innato del metabolismo asociado a hiperamonemia?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de error innato del metabolismo en quienes cuya manifestación bioquímica sea la presencia de hiperamonemia en un periodo de 10 años comprendidos de Enero del 2007 a Enero del 2017.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer los niveles de amonio en sangre con los que se presentan los pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo
2. Establecer la frecuencia del diagnóstico de hiperamonemia asociada a error innato del metabolismo
3. Identificar tratamiento establecido en los pacientes que cursaron con hiperamonemia

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes captados por el servicio de medicina interna pediátrica, de acuerdo a los registros que se llevan en el servicio.

Incluyéndose a los pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 15 años 11 meses de edad de ambos sexos, que sean derechohabientes del IMSS adscritos al CMR al servicio de Medicina Interna pediátrica en un periodo de Enero del 2007 a Enero del 2017.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
EDAD	Estado de desarrollo corporal semejante al peso para a talla desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica. ²⁰	Meses y/o años de los pacientes al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Ordinal	Meses y años.
GÉNERO	Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios entre ellos las características	Determinación del género de cada paciente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino y femenino.

	anatómicas y cromosómicas. Lo que permite se nos asigne un género ²⁰ .				
HIPERAMONEMIA	Concentraciones elevadas de amonio en sangre. ²¹	Determinación de los niveles de amonio e sangre	Cuantitativa	Nominal	<100, 100-150, 150-200, >200
ACIDOSIS	Situación clínica en la que existe un trastorno en el equilibrio ácido-base en el que predomina un aumento en la concentración de hidrogeniones ²¹	Determinación del pH en cada paciente	Cuantitativa	Ordinal	Menor de 7.20 7.25 a 7.35 y de 7.35 a 7.45
RECHAZO AL ALIMENTO	El rechazo del alimento es una reacción de oposición al alimento en sí o de rechazo a las circunstancias en que le es ofrecida la comida, incluyendo a la persona encargada de ofrecérsela ²¹	: Acepta el paciente o no el alimento	Cualitativa	Nominal	SI/NO
VÓMITO	Es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca. ²¹	Hay expulsión de alimentos por el paciente	Cualitativa	Nominal	SI/NO
RETRASO EN EL NEURODESARROLLO	Se define como un atraso en la edad en que el paciente adquiere habilidades esperadas como parte del desarrollo y maduración neurológico	Retardo en la adquisición de habilidades de acuerdo a la edad	Cualitativa	Nominal	SI/NO

DIFICULTAD RESPIRATORIA	uso de músculos accesorios para llevar a cabo una adecuada mecánica ventilatoria. ²¹	Tiraje intercostal, aleteo nasal, Disociación toracoabdominal. Quejido.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
HIPOTONIA MUSCULAR	Disminución del tono muscular dado por la contracción que mantiene los músculos a pesar de encontrarse en reposo ²⁰	Disminución de la contracción muscular y movimientos espontáneos.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
LETARGIA	Es la pérdida temporal y completa de la sensibilidad y del movimiento por causa fisiológica ²¹	Estado de conciencia alterado	Cualitativa	Nominal	SI/NO
DESHIDRATACIÓN	alteración o falta de agua y sales minerales en el plasma de un cuerpo ²⁰	presenta uno o más de los siguientes signos o síntomas: astenia, adinamia, cefalea, náusea, taquicardia, piel seca y enrojecida, confusión mental, mucosas secas, saliva filante y	Cualitativa	Nominal	SI/NO

		llanto sin lágrimas.			
HEPATOMEGALIA	Aumento patológico del tamaño del hígado. Puede ser originada por diversas enfermedades ²¹	Borde hepático palpable a más de 2 cm del borde costal o demostrado por ecografía con incremento en las dimensiones de acuerdo a la edad.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
CRISIS CONVULSIVAS	Son descargas eléctricas neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos ²¹	Presencia de descargas eléctricas demostradas clínicamente como movimientos anormales o por electroencefalograma	Cualitativa	Nominal	SI/NO
COMA	Estado profundo de inconsciencia. La persona es incapaz de moverse o responder a su entorno. ²⁰	Disminución del estado de alerta.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
HIPERGLUCEMIA	Aumento anormal de la glucosa en sangre	Incremento en las cifras de glucosa por diferentes	Cuantitativa	Ordinal	SI/NO

		causas por arriba de 126 mg/dl			
HIPOGLUCEMIA	disminución de la glucosa en sangre ²⁰	disminución de la glucosa en sangre determinada por métodos cuantitativos o semicuantitativos por debajo de 60 mg/dl para niños y lactantes y por debajo de 40mg/dl para neonatos	Cuantitativa	Ordinal	menor a 40 , 40-50, 50-60 mg/dl
CETONURIA	Tasa de cuerpos cetónicos en la orina ²⁰	Demostración mediante métodos semicuantitativos de presencia de cetonas en orina	Cualitativa	Nominal	SI/NO
TRATAMIENTO	Medidas de manejo médico y farmacológico aplicado al paciente ²⁰	Medicamentos y medidas nutricionales aplicadas en cada caso	Cualitativa	Nominal	Dieta , medidas antiemético, benzoato de sodio, diálisis

POBLACIÓN

Pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 15 años 11 meses de edad de ambos sexos, que sean derechohabientes del IMSS adscritos al CMR al servicio de Medicina Interna pediátrica en un periodo de Enero del 2007 a Enero del 2017.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se determinó con el número de casos encontrados de Enero 2007 a Enero 2017 con base a la relación de pacientes del servicio de Medicina Interna Pediátrica con el diagnóstico de Error innato del metabolismo; encontrándose un total de 200 pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo.

CRITERIOS

SELECCIÓN

1. Pacientes de 1 mes a 15 años 11 meses atendidos en medicina interna pediátrica
2. Género masculino y femenino

INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo,
2. Pacientes que presenten hiperamonemia, como manifestación de error innato del metabolismo.

ELIMINACIÓN

1. Pacientes con hiperamonemia de otra etiología diferente a error innato del metabolismo

EXCLUSIÓN

1. Pacientes con expediente incomplet

METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la realización del estudio se solicitó al servicio de Medicina Interna pediátrica el número de ingresos en los últimos 10 años de un periodo comprendido y se dirigió una carta al departamento de Archivo Clínico del Hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, solicitándole el acceso para consultar los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de error innato del metabolismo.

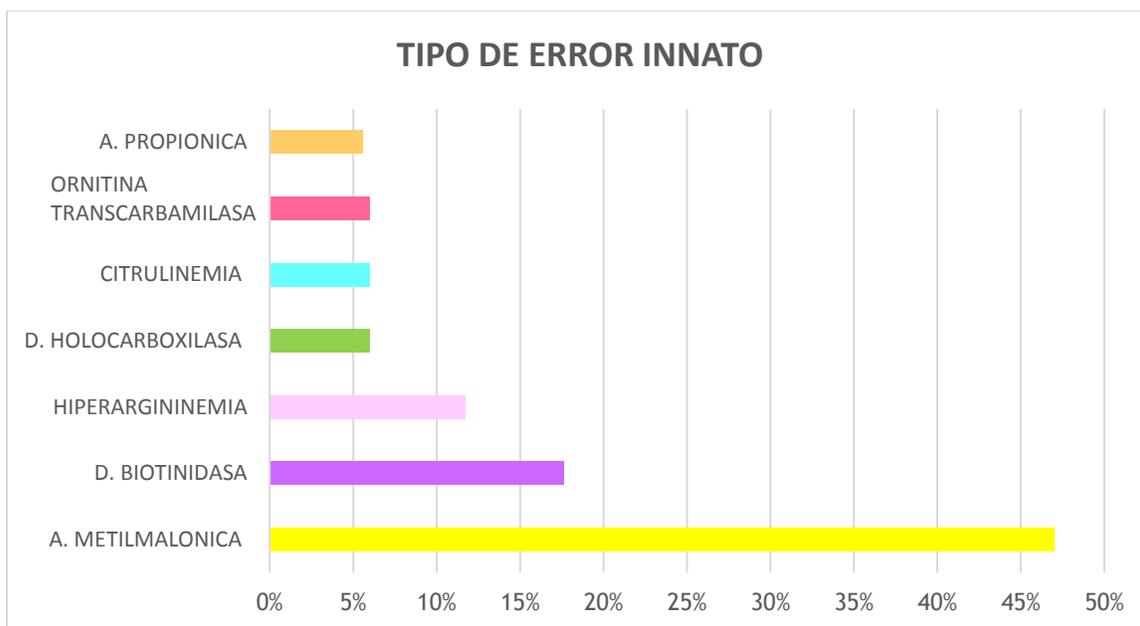
Se otorgó consentimiento informado para la autorización de revisión del expediente clínico a los familiares de los pacientes y se procedió a la revisión de los mismos para obtener la información necesaria.

Los datos se recabaron en hojas de recolección y se vaciaron en una base de datos. El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva utilizando el programa PSS 22 con medidas de tendencia central y dispersión, identificando frecuencia y porcentajes de cada una de las variables.

RESULTADOS

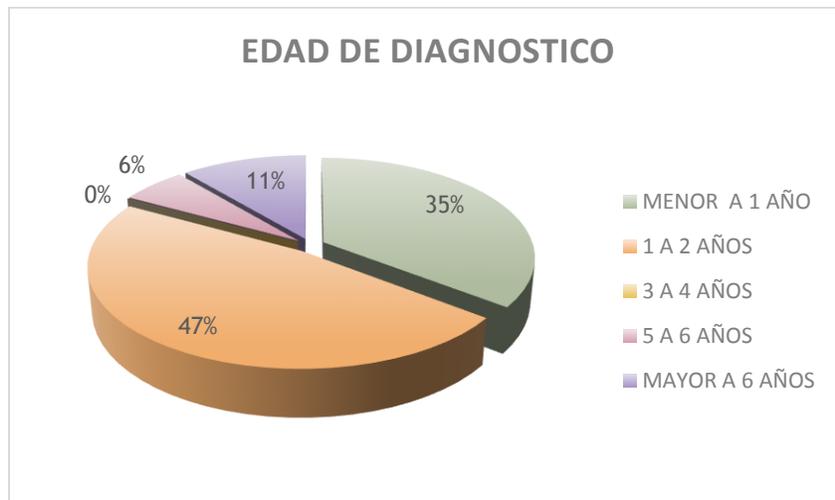
Se revisaron los expedientes clínicos del servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, en un lapso comprendido de Enero del 2007 a Enero 2017, donde se encontraron 200 pacientes diagnosticados con errores innatos del metabolismo de los cuales un total 17 pacientes 8.5% cursaron con errores innatos del metabolismo asociados a hiperamonemia.

Se excluyeron del estudio a 2 pacientes quienes presentaron expediente incompleto con diagnóstico de acidemia metilmalónica. De los errores innatos que se asociaron a hiperamonemia encontrándose 8 pacientes con diagnóstico de acidemia metilmalónica siendo este el error más frecuente con un 47% de los pacientes, encontrando sólo 1 paciente con acidemia propiónica ; 4 pacientes con deficiencia de carboxilasas dentro de los que se incluyen 3 pacientes con deficiencia de biotinidasa y 1 con deficiencia de holocarboxilasa, 4 pacientes con defectos del ciclo de la urea dentro de los cuales se incluyen 2 pacientes con hiperargininemia, 1 con deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa (OTC) (Gráfica 1)



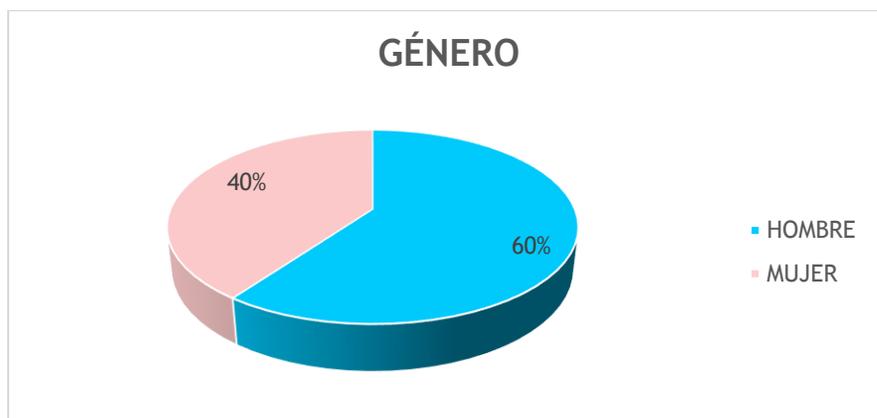
Gráfica 1. Frecuencia de errores innatos del metabolismo asociados a hiperamonemia.

De los pacientes que se incluyeron en el estudio la edad de diagnóstico el 35% se realizó en el primer año de vida, mientras que de un 47% se detectó hasta los 2 años de edad, descendiendo el porcentaje en los años subsecuentes, cabe destacar que los pacientes que recibieron un diagnóstico más tardío fueron los pacientes con diagnóstico de hiperargininemia debido a la sintomatología encontrada. **(Gráfica 2)**



Gráfica 2. Edad de diagnóstico de los errores innatos del metabolismo.

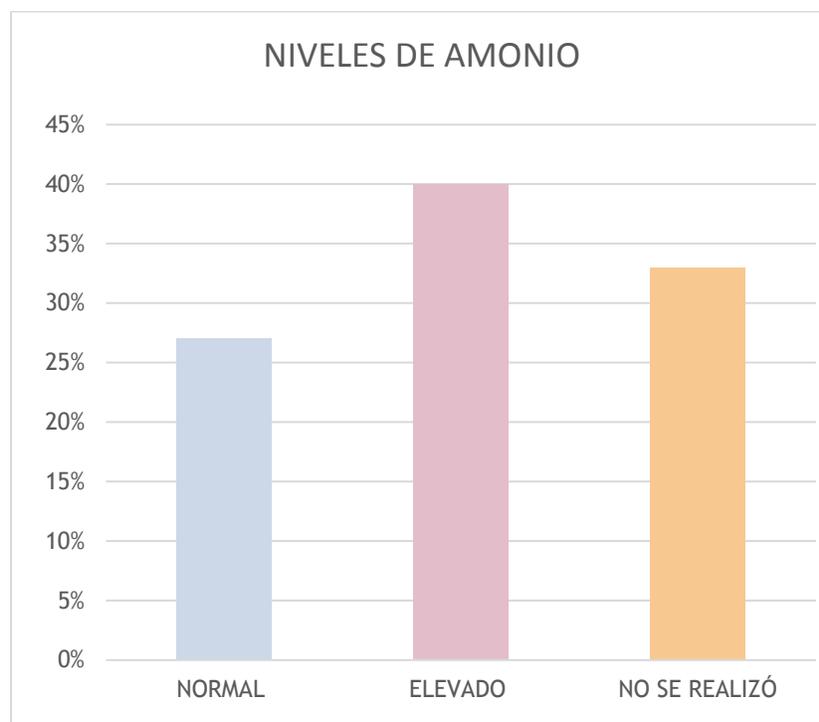
El género más frecuente en los pacientes fue en hombre con un 60% de los casos y un 40% mujeres. **(Gráfica 3)**



Gráfica 3. Prevalencia de EIM por género.

En cuanto a los niveles de amonio detectados en los pacientes estudiados se puede observar que no todos cursaron con niveles elevados de amonio en sangre, un 34% de los pacientes presentó niveles normales de amonio, sin embargo un 40% presentaron niveles de amonio elevados, los cuales se observaron con mayor frecuencia durante la descompensación metabólica.

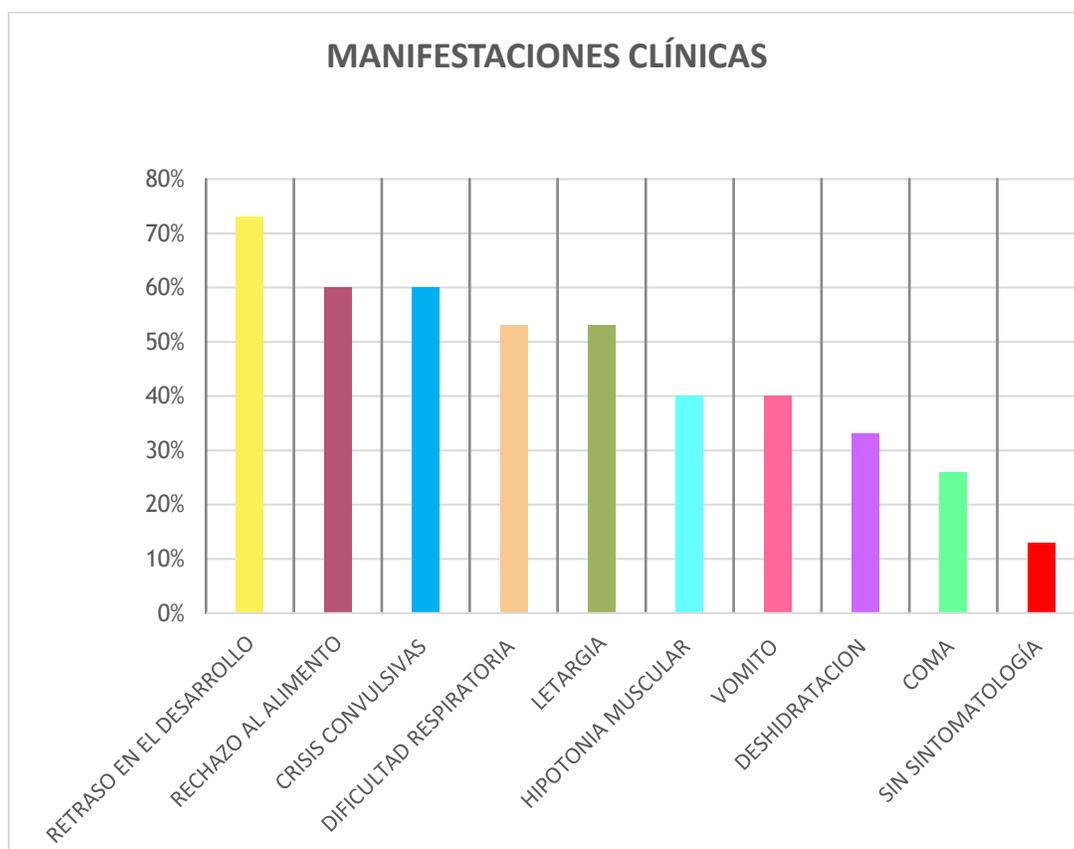
El porcentaje restante de los pacientes no se realizaron niveles de amonio las causas fueron que no se contaba en el momento con reactivo para la medición en la unidad y que en ese momento los pacientes no presentaban descompensación metabólica. **(Gráfica 4)**



Gráfica 4. Niveles de amonio en los diferentes EIM

Respecto a las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes, en un 72% se identificó retraso en el neurodesarrollo, seguido de rechazo al alimento y crisis convulsivas encontradas en el 60% de los casos, el desarrollo de los síntomas graves como la presencia de letargia, dificultad respiratoria, deshidratación y coma se presentaron en los pacientes mientras cursaban con evento de descompensación metabólica coincidiendo con los niveles de amonio elevados.

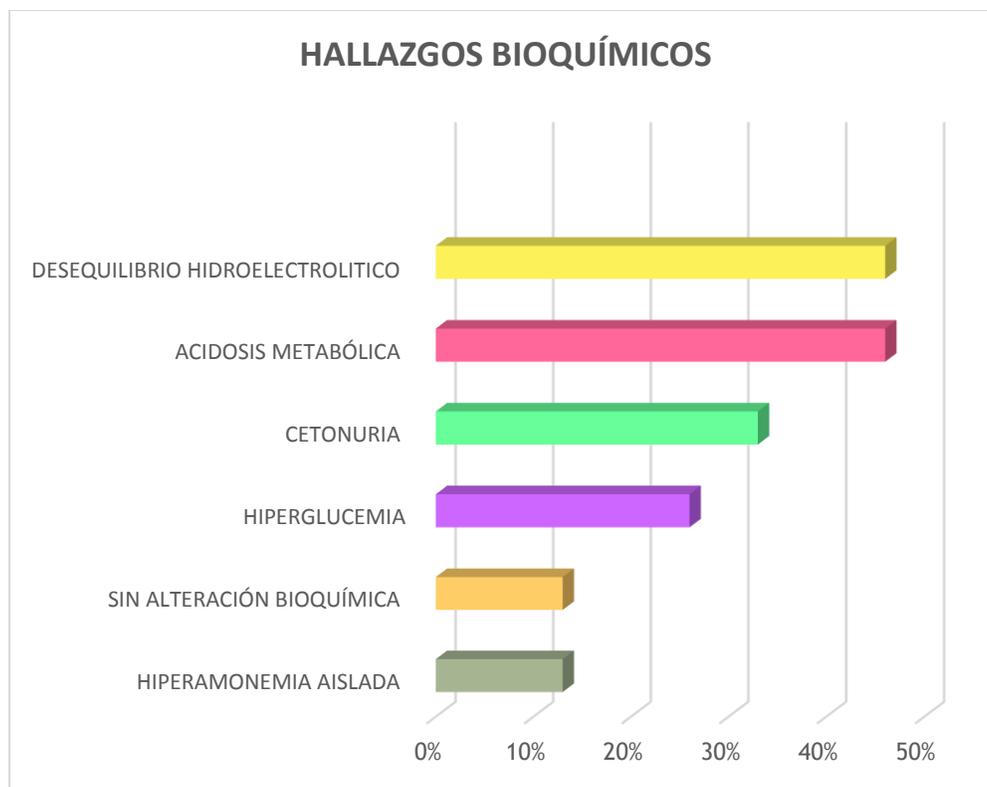
Un 100% de los pacientes que presentaron hiperamonemia lo hicieron con niveles de amonio arriba de 200 mg/dL, observándose hiperamonemia severa en el paciente con diagnóstico de alteración en el ciclo de la urea con niveles mayores a 350 mg/dL (**Grafica 5**)



Gráfica 5. Sintomatología en los EIM

Dentro de los hallazgos bioquímicos el que se encontró con mayor prevalencia fueron los desequilibrios hidroelectrolíticos en el 47% de los pacientes, lo cual podría asociarse a que ya presentan una hipernatremia relativa al encontrarse en tratamiento con bezoato y bicarbonato de sodio; esto aunado a que durante los eventos de crisis evolucionaron con deshidratación lo que favorece este tipo de desequilibrio.

En igual frecuencia se encontró acidosis metabólica (47%); en todos los casos acidosis severa con pH menor a 7.25 que ameritó en algunos casos incluso reposición con bicarbonato, 2 de nuestros pacientes presentaron hiperamonemia aislada, es decir en ausencia de otras alteraciones bioquímicas demostrables en los exámenes de laboratorio realizados; así mismo 2 de nuestros pacientes cursaron sin encontrarse alteraciones bioquímicas. **(Gráfica 6)**

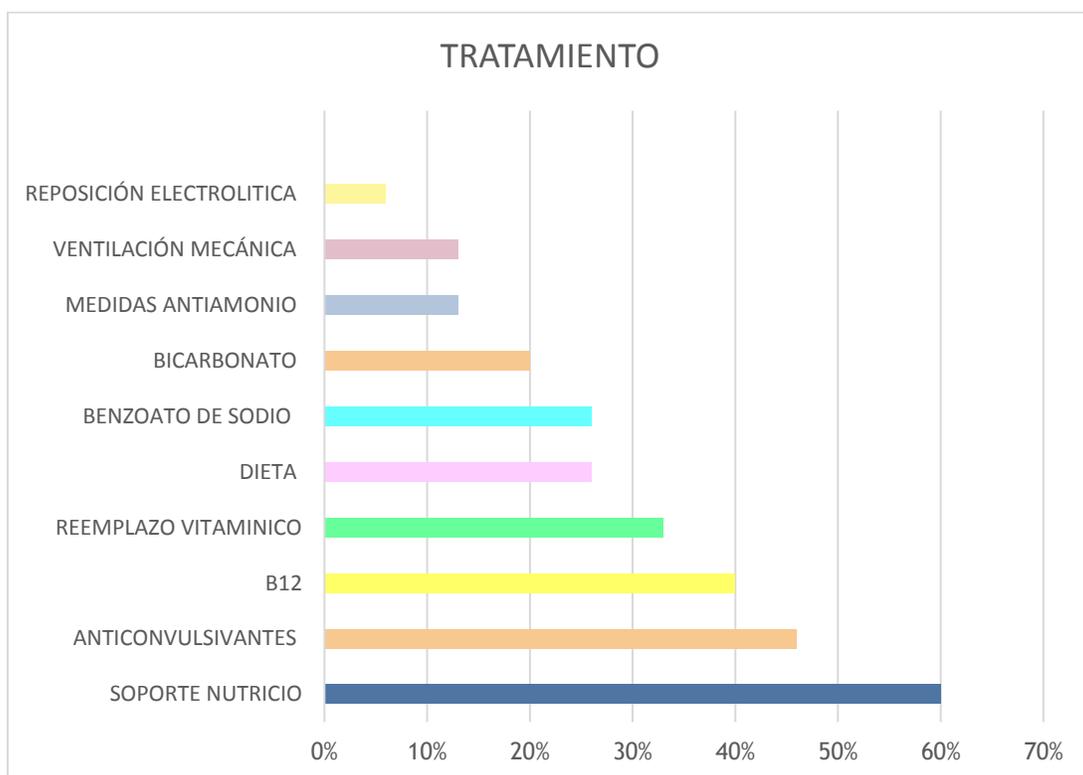


Gráfica 6. Hallazgos bioquímicos en los EIM

El tratamiento utilizado en los pacientes con EIM un 60% recibe soporte nutricional con fórmulas especiales como propimex en el caso de los pacientes con acidurias metimálica y propiónica, Otros recibieron soporte con ciclínex, en el caso del paciente con defecto del ciclo de la urea.

Un 45% de los pacientes recibieron tratamiento antiepiléptico por presencia de crisis convulsivas, lo cofactores como son la Biotina y vitamina B12 se utilizaron en los pacientes con deficiencia de biotinidasa, un 25% de los pacientes recibieron con parte de su tratamiento dietas especiales de restricción.

Sólo 2 de los casos evolucionaron con deterioro neurológico y falla respiratoria meritoria de manejo con ventilación mecánica. Las medidas antimonio sólo se utilizaron en 13% de los pacientes. **(Gráfica 7)**



Gráfica 7. Tratamiento utilizado en los EIM asociados a hiperamonemia

DISCUSIÓN

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades poco frecuentes que involucran alteración en las diferentes vías metabólicas las cuales se detectan en la mayor parte de los casos en la edad pediátrica . En el presente estudio se tomaron en cuenta los errores innatos que pueden cursar con hiperamonemia así como la presentación química y bioquímica de las diferentes patologías.

Encontramos una prevalencia de 200 casos de errores innatos del metabolismo en un periodo de 10 años de seguimiento de pacientes, cifra que coincide con lo reportado a nivel mundial; en un estudio realizado en Medio Oriente se encontró en un periodo de 13 años 160 casos de errores innatos del metabolismo ³.

No hay reportes en la literatura a nivel nacional con el mismo enfoque; sin embargo en un estudio realizado por Instituto Nacional de Pediatría se determinó que un 34.4% de los casos estudiados por hiperamonemia eran causados por un error innato del metabolismo, en contraste en nuestra unidad se encontró un 8.8% de EIM en asociación con hiperamonemia, ambos centros son considerados en el país de referencia para este tipo de pacientes por lo que probablemente en otras unidades el número de casos sea menor. ⁶

La patología identificada en el mayor número de casos fueron las acidemias orgánicas en un 50%, comparado con el estudio hecho por Alfadhel y Cols. quienes encontraron mayor incidencia de acidurias orgánicas en el grupo estudiado. ¹⁷

La edad de diagnóstico en los pacientes fue durante los primeros 2 años de vida, aunque también se detectaron pacientes con un diagnóstico bastante tardío entre los 8 y 12 años como fue el caso de los paciente con Hiperargininemia, debido a que las manifestaciones clínicas son un tanto más sutiles en estos pacientes, en todos los casos la sospecha diagnóstica se estableció a partir de la sintomatología presentada en un evento de descompensación metabólica.

Los síntomas clínicos que con mayor frecuencia se asociaron a hipermonemia, fue la sintomatología neurológica alteraciones en el neurodesarrollo y crisis convulsivas

e hipotonía, similar a lo reportado por otros autores. Seguidos de las alteraciones a nivel digestivo.^{5,6}

Durante el evento de descompensación metabólica los síntomas fueron más acusados, y fue durante un evento de descompensación que se realizó la sospecha diagnóstica de error innato del metabolismo. Así mismo fue posible establecer la correlación en cuanto a los niveles de amonio en sangre y la sintomatología presentada, ya que los pacientes que cursaron con hiperamonemia grave con niveles de amonio mayores a 350 mg/dl, evolucionaron de forma tórpida con deterioro neurológico severo y respiratorio, destacando en este trastorno las alteraciones en el ciclo de la Urea.^{6,16}

Respecto a las pautas de tratamiento brindadas a los pacientes el 100% se encuentra con soporte nutricional de algún tipo ya sea dieta especializada o fórmulas especializadas, cofactores, además de tratamiento antiepiléptico

CONCLUSIONES

Un gran porcentaje de los errores innatos del metabolismo cursan con hiperamonemia, siendo esta una manifestación bioquímica que se puede presentar de forma temprana e iniciar la sospecha diagnóstica y abordaje de un paciente con error innato del metabolismo.

El cuadro clínico que presentan estos pacientes se relaciona de forma directa con los niveles de amonio en sangre, a mayor nivel de amonio el cuadro clínico se presenta con mayor gravedad, poniendo en riesgo la vida del paciente.

Un porcentaje alto de los pacientes que cursan con errores innatos del metabolismo que reciben tratamiento o diagnóstico de forma terapia tienen complicaciones neurológicas permanentes como crisis convulsivas y retraso en el neurodesarrollo.

Es importante que en todo paciente que curse con hiperamonemia de etiología poco clara sospechar y descartar un error innato del metabolismo para iniciar un tratamiento oportuno y tratando de prevenir las secuelas neurológicas.

Las principales pautas de tratamiento incluyen el soporte nutricional y el uso de cofactores para mantener la homeostasis en estos pacientes, evitando los eventos de crisis metabólicas, que incrementan la mortalidad en los pacientes.

Se espera contribuir con este estudio a la elaboración de una ruta diagnóstico terapéutica en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev.* 2016;37(1):3–17.
2. El-Hattab AW. Inborn Errors of Metabolism. *Clin Perinatol.* Elsevier Inc; 2015;42(2):413–39.
3. Alfadhel M, Benmeakel M, Hossain MA, Al Mutairi F, Al Othaim A, Alfares AA, et al. Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2016;11(1):126
4. Barba JR. Tamiz neonatal : Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clínica*; 2004;51(3):16.
5. Paprocka J, Jamroz E. Hyperammonemia in children: on the crossroad of different disorders. *Neurologist.* 2012;18(5):261–5.
6. Jiménez Pérez M, Ibarra González I, Fernández Lainez C, Ruiz García M, Vela Amieva M. Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. *Acta Pediatr Mex* 2013;34(5):268–74.
7. McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation. *J Pediatr.* Elsevier Inc.;2017;180:200–205.e8.
8. Cifuentes CY, Arteaga DC, Lonngi G, Quintero TL, Bermúdez M. Hiperamonemia neonatal causada por defectos del ciclo de la urea. *Rev Fac Med.* 2013;58(4):316–23.
9. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1041–57.
10. Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. Classical organic acidurias: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med.* Springer International Publishing; 2016;1–19.

11. A. Baldellou, M.L. Couce, V. Rubio, P. Sanjurjo Los defectos del ciclo de la urea en el neonato: una urgencia vital *Rev Esp Pediatr.*, 64 (2008), pp. 158-162
12. Gropman AL, Belen P, Ah Mew N. The Urea Cycle Disorders. *Neurobiol Dis.* 2016; Available from:
13. Gao J, Gao F, Hong F, Yu H, Jiang P. Hyperammonemic encephalopathy in a child with ornithine transcarbamylase deficiency due to a novel combined heterozygous mutations. *Am J Emerg Med.* Elsevier Inc.; 2015;33(3):474.e1-474.e3.
14. Gropman AL, Summar M, Leonard J V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):865–79.
15. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders 1st ed. Vol. 67, *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier Inc.; 2014. 71-150
16. Alfadhel M, Al F, Makhseed N, Jasmi F Al, Al-jishi E, Alsayed M, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:479–87.
17. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):207–22..
18. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes, Obes Metab.* 2009;11(9):823–35.
19. Couce M. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *Annales de Pediatria.* 2009;70(2): 183-188.
20. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):880–7.
21. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (DLE) - Edición del Tricentenario: Emoción [Internet]. 2017. Available from: <http://dle.rae.es/?id=ACyUwRH%0Ahttp://dle.rae.es/?id=EjXP0mU>
22. Medline plus. Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU; [Internet]. 2017 <https://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=medlineplus-spanish&v%3Asources=medlineplus-spanish>