

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

UN VARÓN DE 72 AÑOS CON FIEBRE, ALTERACIÓN DEL ESTADO DE CONCIENCIA E HIPERAMONEMIA

Dr. Carlos Sanz

Un varón de 72 años fue internado por un cuadro de deterioro del estado de conciencia y fiebre. Tenía antecedentes de DBT tipo 2, de 20 años de evolución con retinopatía y arteriopatía diabética, infecciones urinarias a repetición, adenocarcinoma de colon derecho tratado con hemicolectomía derecha (sin metástasis en 35 ganglios examinados). No tenía historia de enfermedad hepática, consumo de alcohol o enfermedad cerebrovascular.

Ingresa por cuadro febril de 4 días de evolución, con incontinencia urinaria, sin otro foco claro. En forma progresiva evolucionó con apatía y tendencia al sueño. Al examen físico estuvo somnoliento, sin apertura ocular espontánea, escasa respuesta a estímulos dolorosos, rigidez generalizada y sin meningismo. Los exámenes de laboratorio mostraron leucopenia y trombocitopenia, y un sedimento urinario con pH 8, leucocitos 50-100 por campo y pus. Fue tratado inicialmente con norfloxacin por dicho sedimento, y el tratamiento fue suspendido 24 hs después. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal y una resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste mostró atrofia cerebral mixta. Un electroencefalograma mostró un patrón lento, difuso y continuo, compatible con encefalopatía metabólica. En el hepatograma presentó un aumento de las transaminasas (ASAT 551 UI/L y ALAT 367 UI/L) con hipoalbuminemia de 2,8 mg/dl (presente desde la cirugía por el cáncer de colon); Quick 99%, bilirrubina, fosfatasa alcalina y γ GT normales. Se solicitó amonio venoso que fue de 206 mg/dl (normal hasta 94 mg/dl). La serología viral fue negativa y dos hemocultivos fue-

ron negativos. El urocultivo también fue negativo, con sedimento sin cambio respecto al previo tomado bajo tratamiento con norfloxacin. La ecografía hepática mostraba vía biliar intra y extrahepática de calibre conservado (5,6 mm). El ecocardiograma 2D no mostró evidencia de vegetaciones. El proteinograma sólo evidenció hipoalbuminemia. Anticuerpos antinucleares y crioglobulinas fueron negativos. Para el estudio de la hiperamonemia se solicitó ecografía Doppler de eje esplenoportal ni cortocircuito portosistémico.

Al tercer día de internación se constató fiebre persistente; continuaba con leucopenia y trombocitopenia y se interpretó como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), posiblemente secundario a infección, con daño hepatocelular, de médula ósea y dudosa afectación del sistema nervioso central. Se lo comenzó a tratar con cefalotina-gentamicina, lactulosa y neomicina.

Tuvo una regular a buena evolución del estado general, con normalización de la curva térmica y del hemograma y las transaminasas (ASAT 28 UI/L y ALAT 30 UI/L), pero el estado de conciencia era fluctuante y el paciente estaba apático con tendencia al sueño.

Fue dado de alta con internación domiciliaria. No volvió a repetir registros febriles. Al séptimo día se le realizó una ecografía para evaluar residuo postmiccional, presentando 90 ml, por lo que se colocó una sonda vesical. A partir de allí presentó una recuperación progresiva del nivel de conciencia hasta recuperar la lucidez.

¿Cuál es su diagnóstico?

DIAGNÓSTICO

Encefalopatía amonémica y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Se interpretó el cuadro como encefalopatía amonémica sin hepatopatía por probable infección urinaria y retención urinaria y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

La hiperamonemia es una causa reconocida de encefalopatía. La hiperamonemia hepática usualmente se presenta en el marco de una enfermedad hepática descompensada acompañada de sintomatología y laboratorio típico. La hiperamonemia de origen no hepático es una entidad rara, capaz de producir una encefalopatía severa y no se acompaña de signos clínicos típicos. El reconocimiento temprano es vital, ya que un retraso puede resultar en una complicación fatal. Además, la investigación del mecanismo subyacente que lo produce es importante, ya que la mayoría de las causas son reversibles y se puede lograr la recuperación completa¹.

Los aminoácidos, ya sean exógenos o endógenos, son degradados por transaminación hepática y deaminación oxidativa que produce finalmente amonio, el cual es convertido a urea y finalmente excretado por los riñones¹.

Además se ha comprobado que en la circulación sistémica el amonio es metabolizado por el músculo esquelético, sin precisarse la importancia final de este mecanismo en el metabolismo del amonio².

Cualquier disrupción en el ciclo de la urea puede ser una potencial causa de hiperamonemia. Las causas se describen en la tabla. Los mecanismos son,

- una falta de capacidad para metabolizar la carga normal de nitrógeno, por ejemplo, déficit enzimático o falla hepática,
- una saturación de la capacidad de formación de urea hepática, a pesar de una función hepática normal,
- el amonio puede saltar el hígado y pasar directamente a la circulación sistémica con cortocircuito portosistémico o a través del sistema venoso sistémico directamente¹.

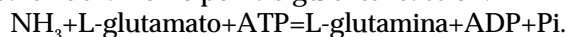
En la encefalopatía hiperamonémica se observan niveles incrementados de glutamina en plasma, LCR, y cerebro; también disminución de los niveles cerebrales de mioinositol y hay edema astrocitario con pocos cambios neuronales. La encefalopatía hiperamonémica sería consecuencia del edema astrocitario y la disfunción celular resultante de los efectos osmóticos de la glutamina astrocitaria, cuya síntesis está aumentada³.

Los astrocitos constituyen un tercio del volumen cerebral y se ha descrito que tiene importantes funciones bioquímicas, neuroquímicas y regulatorias. Esto es expresado por sus interacciones con todos los elementos cerebrales como neuronas, oligodendroglia, sinapsis, endotelio, piamadre y epéndimo. Debido a la distribución de los astrocitos y su relación con estas estructuras, se propone que cambios en el tamaño y función

Tabla. Causas de hiperamonemia no hepática.

Defectos inherentes de las enzimas del ciclo de la urea.
Defectos de transporte de intermediarios en el ciclo de la urea.
Acidurias orgánicas.
Otras causas metabólicas: Acidosis tubular renal distal, Deficiencia primaria de carnitina, defectos en la oxidación de ácidos grasos.
Drogas: - Quimioterapia por Ej. 5/fluoracilo, asparaginasa.
- Valproato Sodico
- Agentes anestésicos por Ej. halotano, enflurano.
Shunts porto sistémicos.
Causas urinarias: - derivaciones urinarias (ej. ureterosigmoidostomía y conducto ileal)
- infecciones del tracto urinario
Hematológicas: - luego de trasplante alogénico de célula progenitora de células periféricas
- mieloma múltiple
- leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica
Otras: Nutrición parenteral.
Origen muscular.
Idiopática.

astrocítica son responsables de muchas de las manifestaciones neurológicas de la hiperamonemia. Además, hay un incremento en el contenido cerebral de glutamina a partir del amonio por la siguiente reacción:



En la reacción interviene la enzima glutamina sintetasa. Al usar un inhibidor de esta enzima, la L-metionina S-sulfoximina (MSO)³, en animales, se ha prevenido o disminuido los cambios inducidos por hiperamonemia, como edema cerebral, acumulación cerebral de glutamina, edema astrocitario y cambios funcionales cerebrales.

La presentación clínica de la encefalopatía hiperamonémica es muy variable y frecuentemente episódica. Cambios sutiles de la personalidad, confusión, irritabilidad o alteraciones visuales pueden ser signos tempranos. También pueden presentar signos de disfunción cerebelosa, incluyendo temblor intencional y ataxia de tronco. Vómitos, letargia, cuadro de parkinsonismo⁴ e hiperventilación pueden ser presentaciones alternativas.

El reconocimiento temprano es a menudo difícil. La hiperamonemia no tratada puede llevar a una elevación de la presión intracraneal, convulsiones, coma y eventualmente muerte. Las investigaciones de rutina no son de ayuda habitualmente y la medición de los niveles sanguíneos de amonio es la clave. Una muestra venosa, no heparinizada, no hemolizada, procesada rápidamente en laboratorio, es lo óptimo¹.

Establecer la causa de base es esencial para prevenir episodios posteriores y planear procedimientos para revertir los factores causantes. El tratamiento de base es la restricción de las proteínas de la dieta, o la sustitución de proteínas animales por vegetales y el uso de disacáridos no absorbibles, por ejemplo, lactulosa. Esto

reduce la carga intestinal de nitrógeno exógeno y endógeno. Para disminuir la utilización de proteínas endógenas se utilizan altas dosis orales o endovenosas de dextrosa 10% al 20% con insulina, controlando los niveles de glucemia¹.

En este paciente, el deterioro del sensorio y la rigidez pueden ser explicados por la hiperamonemia. El mecanismo propuesto es la posible formación de amonio por un germen productor de ureasa, no evidenciado por el urocultivo, el cual fue tomado bajo tratamiento antibiótico con norfloxacin, pero en forma indirecta sospechado por orina alcalina y un sedimento postmiccional importante, dato que avala la retención urinaria. En un paciente diabético de más de 20 años de evolución, con una posible vejiga neurogénica, esto estaría aumentando la superficie de difusión. La retención urinaria y en una vejiga crónicamente distendida favorecería la difusión de amonio². La mayoría de la sangre venosa de la vejiga drena directamente en las venas hipogástricas y de allí a la vena cava inferior, saltando la circulación hepática³. Por otra parte el paciente recuperó el nivel de conciencia una vez cateterizada la vía urinaria, dato coincidente con la literatura^{5,6}. No se pudo repetir la medición de amonio

venoso por falta de reactivo.

La retención urinaria crónica y la hiperamonemia debe considerarse en pacientes con alteración de conciencia o coma, particularmente ancianos, en los cuales las anormalidades de flujo urinario y las infecciones son frecuentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Hawkes ND, Thomas GAO. Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 2001;77:717-22.
2. Lockwood AH, McDonald JM. The dynamics of ammonia metabolism in man: effects of liver disease and hyperammonaemia. *J Clin Invest.* 1979;63:449-60.
3. Brusilow, SW. Hyperammonemic Encephalopathy. *Medicine* 2002;81:240-9.
4. Federico P, Zochodne DW. Reversible parkinsonism and hyperammonemia associated with portal vein thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2001;103:198-200.
5. De Jonghe B, Janier V, Abderrahim N, Hillion D, Lacherade JC, Outin H. Urinary tract infection and coma. *The Lancet* 2002;360:996.
6. Drayna CJ, Titcomb CP. Hyperammonemic encephalopathy caused by infection in a neurogenic bladder. *N Engl J Med* 1981;304:766-8.



Foto de Augusto Nice