

Este artículo ha sido seleccionado para esta colección de publicaciones sobre enfermedades del ciclo de la urea debido a su nueva aportación que puede ser relevante en la práctica clínica: la aparición de hipertensión arterial de manera precoz en los TCU de debut neonatal.

Se trata de una cohorte pequeña, pero en la que se describe de una manera fiable las características clínicas y de laboratorio. De nuevo, se hace hincapié en la importancia del diagnóstico precoz y la repercusión del pico máximo de amonio inicial en el pronóstico neurológico.

# “High blood pressure, a red flag for the neonatal manifestation of urea cycle disorders”

*Ulrike Teufel, Peter Burgard, Jochen Meyburg, Martin Lindner, Johannes Poeschl, Peter Ruef, Georg F. Hoffmann and Stefan Kölker*  
Revisado por Silvia Chumillas Calzada

## 1. INTRODUCCIÓN

Como sabemos, la función fisiológica del ciclo de la urea es la transformación de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) en urea y así eliminar el exceso de nitrógeno producido por el catabolismo proteico. El déficit en una de las seis enzimas o en dos transportadores del ciclo de la urea deterioran la ureagénesis. La mayoría de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) produce hiperamonemia que conduce a la encefalopatía que progresa rápidamente con graves secuelas neurológicas o incluso la muerte. Los pacientes que presentan formas neonatales graves comienzan con los primeros síntomas después de un breve intervalo libre que varía desde unas horas a días, mientras que en las personas con enfermedad de inicio tardío puede presentarse a cualquier edad tras el período neonatal.

Los recién nacidos con TCU presentan inicialmente síntomas inespecíficos como vómitos, rechazo a la alimentación, irritabilidad, letargo, dificultad respiratoria y convulsiones. Estos síntomas pueden evolucionar a apnea, edema cerebral y muerte. La estabilización del neonato durante la enfermedad aguda y comienzo inmediato de la detoxificación del amonio son indispensables para la supervivencia y para la prevención del daño cerebral irreversible. Este fenotipo clínico a menudo se confunde con sepsis neonatal. Al presentar síntomas superponibles a otras enfermedades que se manifiestan en el recién nacido, particularmente sepsis neonatal, el comienzo del tratamiento específico a menudo se retrasa.

Los autores nos dicen que el objetivo de este estudio fue identificar parámetros clínicos que ayuden a distinguir entre encefalopatía hiperamoniémica y la sepsis neonatal para reducir el retraso diagnóstico y terapéutico. Además, evaluaron el impacto del retraso diagnóstico, el pico plasmático de concentración de amonio, el tratamiento de emergencia utilizado y la derivación al centro de referencia por parte de otras unidades.

## 2. MÉTODOS

Los autores incluyen diecisiete pacientes, nacidos entre 1994 y 2012 diagnosticados de TCU en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica neonatal. Dieciséis de ellos fueron derivados a su centro para tratamiento. Los datos fueron obtenidos de los registros médicos originales.

Los valores de referencia para el percentil 95 apropiado para la edad de tensión arterial (TA) sistólica, diastólica y media en recién nacidos en los primeros días de vida se basaron en los valores recogidos por Kent et al.

### 3. RESULTADOS

#### POBLACIÓN A ESTUDIO

Los autores incluyeron en el estudio a:

- 1-2: dos neonatos (una niña, un niño) con deficiencia de CPS1,
- 3-8: seis (todos hombres) con deficiencia de OTC,
- 9-15: siete (tres mujeres, cuatro hombres) con deficiencia de ASS1
- 16-17: dos (una mujer, un hombre) con deficiencia de ASL

Todos los pacientes excepto el paciente nº 15 (deficiencia de ASS1), quien fue identificado por cribado neonatal, fueron diagnosticados después de la manifestación de síntomas durante el período neonatal.

#### HISTORIA OBSTÉTRICA Y NACIMIENTO

Todos los pacientes eran recién nacidos a término, excepto un paciente que era prematuro de 36 semanas. La edad gestacional media fue de 39 semanas (DE = 1,5 semanas; rango de 36 a 41 semanas) y el peso medio al nacer fue de 3240 g (DE = 397 g; rango 2685 g a 4075 g). Las puntuaciones medias APGAR fueron 8.7 (SD = 0.8) al 1 min, 9.9 a 5 min (DE = 0.3) y a 10 min (DE = 0,2). Las pacientes nacieron por parto vaginal (n = 12) o cesárea (n = 5)

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El inicio medio de los síntomas fue al cuarto día de vida (DE = 1,7 días; rango de 2 a 9 días). La clínica inicial fue dificultad respiratoria, hipotonía muscular y letargia. Un paciente presentó crisis convulsivas clínicas. Curiosamente, 13 pacientes (81%) presentaron ↑TA por encima del percentil 95 antes del comienzo de tratamiento de emergencia. La TA media sistólica, diastólica y media fue de 95 mmHg, 62.5 mmHg, 76 mmHg (DE = 15,3, 13,7, 13,1; rango 71–121 mmHg, 50–88 mmHg, 58–98 mmHg), respectivamente. Ninguno de los pacientes recibió líquidos intravenosos, incluyendo antibióticos antes de las mediciones de la TA. Tras 3 horas tras la llegada al hospital, 9 de los 13 niños con hipertensión arterial, está continuó siendo elevada. En este momento, TA media sistólica, diastólica y media fue de 100 mmHg, 71 mmHg, 86 mmHg (SD = 8.15, 12.7, 10.9; rango 89–111 mmHg, 60–94 mmHg, 70–98 mmHg), respectivamente. En la mayoría de recién nacidos se produjo una disminución de la TA con la intubación y sedación asociada. No se objetivaron diferencias significativas en los diferentes grupos de enfermedades, solo en la tensión diastólica se detectó una diferencia significativa (p = 0.038) entre CPS1 y ASL. En todos los pacientes, se sospechó inicialmente sepsis neonatal, pero no se confirmó en ninguno.

En la evaluación inicial, se realizó ecografía transfontanelar a todos los pacientes, a 14 se le realizó una ecocardiografía y a 8 una ecografía abdominal. Se realizó punción lumbar en 8 pacientes ante la sospecha de sepsis neonatal. Doce necesitaron ventilación mecánica invasiva por dificultad respiratoria. Dos pacientes requirieron drogas vasoactivas después de la intubación y ocho de ellos un catéter venoso central.

Doce pacientes recibieron antibióticos tras la extracción de la primera analítica en sus hospitales de origen. La terapia antibiótica que recibieron varió según los protocolos estandarizados de estos hospitales.

Se realizó gasometría a todos los pacientes con media para pH de 7.46 (SD = 0.1; rango 7.17–7.55), exceso de base (BE) -2.4 (SD = 3.2; rango - 9.1 - 2.9) y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) de 29.6 mmHg (DE = 13,6 mmHg; rango 19,7–76,7 mmHg). En la población a estudio, la alcalosis respiratoria estuvo presente en 11 pacientes (65%). Un paciente (nº 1) presentó insuficiencia respiratoria y, por tanto, CO<sub>2</sub> elevado (76,7 mmHg) por lo que intubó inmediatamente tras la llegada al hospital de referencia. La primera determinación de amonio plasmático se obtuvo con un retraso medio de 3 h tras el ingreso en pediatría (DE = 11,5 h; rango 1-41 h; excepto para el nº 15 que fue identificado por cribado neonatal). Los niveles medios de amonio iniciales fueron de 735 µmol/L (DE = 897 µmol/L, rango 232-4000 µmol/L). Las primeras medidas terapéuticas que se realizaron en todos los pacientes tras la sospecha de TCU la retirada del aporte proteico y la aplicación intravenosa de glucosa (15–20 g/kg/día, con o sin insulina). Cinco pacientes recibieron además arginina intravenosa, un paciente recibió benzoato sódico y nueve pacientes ambos medicamentos. Ocho pacientes recibieron L-carnitina.

### EVOLUCIÓN TRAS LA LLEGADA AL HOSPITAL DE REFERENCIA

En este apartado de resultados, los autores se refieren a la evolución de los pacientes tras la llegada a su centro desde otros hospitales.

Los 16 pacientes con TCU (excepto nº 15) procedían de 14 hospitales diferentes. Fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del centro de referencia después de un intervalo de tiempo medio de 1,1 días (DE = 1,1 días; rango 0-4 días) tras el inicio de los síntomas. Aunque el tratamiento de emergencia se inició en los hospitales de origen, la media de nivel plasmático de amonio aumentó aún más de 735 µmol/L (DE = 897 µmol/L; rango 232–4000 µmol/L) a 1240 µmol/L (DE = 1171 µmol/L; rango 136–4420 µmol/L) a la llegada a nuestro centro y tres pacientes requirieron intubación inmediata y ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria. A pesar de que el tratamiento intravenoso de emergencia con glucosa alta, arginina y benzoato de sodio se intensificó, las concentraciones de amonio aumentaron aún más en cinco pacientes antes de comenzar las técnicas de detoxificación extracorpórea. La media máxima de amonio fue de 1537 µmol/L (DE = 1238 µmol/L ; rango 385–4420 µmol/L).

La detoxificación extracorpórea con hemodiálisis / hemofiltración se realizó en 15 pacientes. El intervalo de tiempo medio entre la admisión en el centro de referencia y comienzo de hemodiálisis / hemofiltración fue de 3,3 h (DE = 1,4 h, rango 0,4-5,5 h). Se requirió una duración de 24,8 h (DE 10,4 h, rango 4-41 h) para reducir las concentraciones plasmáticas de amonio por debajo de 150 µmol/L. La hemodiálisis / hemofiltración continuó una media de 23.5 h (DE = 14.8 h; rango 1.5–52 h). En seis pacientes, las concentraciones de amonio aumentaron nuevamente después de la interrupción de estas terapias. Uno de los pacientes tuvo que recibir hemodiálisis / hemofiltración por segunda vez.

Se realizó hipotermia en cinco pacientes con protocolos similares a los utilizados en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido.

Durante el manejo de la UCIN, tres pacientes requirieron reanimación. Dos pacientes sufrieron un shock hipovolémico, uno después de un sangrado de la vena umbilical y otro en relación con la técnica de hemodiálisis.

En los pacientes nº 5, 7 y 8, se decidió suspender la terapia tras llegar a un acuerdo con sus padres debido a una tolerancia a las proteínas extremadamente baja, muy por debajo de los

requisitos mínimos para el tratamiento dietético y daño cerebral severo confirmado por RMN. Murieron a las 7,1 h (media; DE = 7,1; rango 2,25–16,5) después de la interrupción de cuidados intensivos y la terapia metabólica.

Once de los pacientes que sobrevivieron se han mantenido en seguimiento en el mismo centro hasta ahora (edad media:12 años, DE = 5,1 años; rango 2,4–19,9). Excepto los pacientes nº 3 y 9 todos mostraron deficiencias intelectuales y motoras. Estos pacientes tuvieron en común la ausencia de aumento de los niveles de amonio tras la admisión en el centro de los autores, incluso se produjo una reducción a la mitad de estos niveles iniciales.

## 4. DISCUSIÓN

La encefalopatía hiperamonémica en recién nacidos con TCU es una emergencia metabólica potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato y dirigido para prevenir el daño cerebral irreversible y la muerte. El diagnóstico de los TCU a menudo se retrasa, ya que la presentación clínica muestra una amplia superposición con otras emergencias neonatales, en particular sepsis neonatal. Los autores nos refieren que el objetivo principal del estudio es conseguir mejoras para distinguir el debut neonatal de un TCU de la sepsis neonatal.

La clínica que presentaron los pacientes está muy en la línea de otros estudios de pacientes TCU de inicio neonatal: insuficiencia respiratoria progresiva, hipotonía y letargia fueron los síntomas clínicos más frecuentes. Lo interesante de este estudio y no reportado previamente fue el hallazgo de hipertensión arterial, un hallazgo claramente distintivo entre TCU y sepsis neonatal. Trece de los dieciséis pacientes (81%) del estudio tenían una tensión arterial superior al percentil 95 apropiado para la edad en la primera toma de constantes tras aparecer el empeoramiento clínico, la mayoría estaban letárgicos y gravemente comprometidos. Por lo tanto, la TA alta no se debió a un aumento en la actividad o administración de líquidos intravenosos. Una causa alternativa a la hipertensión arterial sería el aumento de la presión intracraneal debido a edema cerebral. En las ecografías transfontanelares iniciales no se mostró evidencia de edema cerebral. Por otra parte, las concentraciones bajas de arginina en plasma, que son características de los trastornos del ciclo de la urea, también puede ser un motivo de hipertensión arterial. La arginina es importante para la producción endógena de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. Muchos de los pacientes con TCU, excepto aquellos con déficit de arginasa, tienen bajos niveles de arginina. Nelin et al mostraron que la infusión de arginina reduce la presión arterial en los lactantes normotensos. Además, existen algunos casos reportados sobre niños con deficiencia de ASL e hipertensión arterial en los que ésta se resolvió con infusión intravenosa de arginina. Los autores refieren que uno de sus objetivos era comprobar esta hipótesis, sin embargo, las concentraciones plasmáticas de arginina se determinaron solo en 5 de los 17 pacientes antes de iniciar un tratamiento metabólico de emergencia que también incluye arginina. Por otro lado, sí pudieron demostrar que la TA elevada aparece inicialmente en los recién nacidos con TCU. Para la mayoría de ellos, la sedación y la intubación condujeron a un descenso de la presión arterial. Dado que en la sepsis neonatal y otras causas de enfermedad grave en el periodo neonatal, la TA aparece disminuida, ésta puede ser un indicador importante de TCU.

La gasometría venosa es a menudo uno de los primeros datos cuantitativos disponibles en un lactante grave. La alcalosis respiratoria se encontraba presente en el 65% de los pacientes al

inicio de la sintomatología, los autores consideran que este hallazgo debe considerarse como otro indicador de TCU en cualquier recién nacido que se deteriora rápidamente.

Tres de los 17 pacientes murieron en el transcurso de su primera crisis. Todos los demás permanecieron vivos, y 11 pacientes continúan en seguimiento en las consultas ambulatorias (media tiempo de seguimiento 13,6 años, DE = 5,5 años). Solo dos de los 11 pacientes (nº3 con pico de amonio de 590  $\mu\text{mol/L}$  y nº9 de 385  $\mu\text{mol/L}$ ) no tienen discapacidad cognitiva. Esta evolución neurológica favorable puede deberse a un único pico moderado de amonio durante su crisis metabólica en periodo neonatal. Además de la edad de debut de la enfermedad, las concentraciones máximas de amonio son un importante predictor del resultado neurológico. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de amonio y los diferentes TCU, aunque el número de pacientes estudiados fue pequeño. El diagnóstico precoz y el inicio de la terapia metabólica de manera inmediata es el requisito fundamental para evitar el daño cerebral irreversible. Es importante tener en cuenta que los niveles de amonio aumentaron aún más en la mayoría de los pacientes a pesar de la terapia intravenosa intensificada con benzoato de sodio, arginina y glucosa en dosis altas. El tratamiento de emergencia a menudo es insuficiente disminuir las concentraciones plasmáticas de amonio de forma rápida y, por lo tanto, la hemodiálisis debe considerarse temprano. De esto se puede concluir que es importante la derivación de todos los pacientes con encefalopatía hiperamonémica a un centro de referencia en el que se pueda realizar hemodiafiltración en neonatos.

Cinco pacientes fueron tratados con hipotermia, además del tratamiento de emergencia metabólico y la depuración extracorpórea. Esta intervención potencialmente neuroprotectora ha sido descrita en experimentos con animales y pequeños ensayos clínico en encefalopatía hepática. Este estudio nos aporta resultados sobre la viabilidad de la hipotermia terapéutica en los TCU.

## 5. CONCLUSIONES

Lamentablemente, el diagnóstico de los TCU a menudo se retrasa. Por lo tanto, es importante aumentar el conocimiento sobre los TCU como diagnóstico diferencial en neonatos con enfermedades agudas. Hasta ahora la alcalosis respiratoria había sido reconocida como un elemento fácilmente detectable, pero inconsistente como hallazgo inicial de TCU. Los autores refieren que este estudio confirma la observación previa, y destaca por primera vez que la hipertensión arterial podría un indicador aún mejor de TCU en recién nacidos y lo distingue de la sepsis neonatal más frecuente. Por este motivo, concluyen que debe realizarse una gasometría, una determinación de amonio y mediar la tensión arterial sin retraso en todo neonato enfermo en el que se sospeche una sepsis.