



Casos clínicos

Hiperamonemia secundaria a infección urinaria en un paciente con malformación del tracto urinario en pediatría: a propósito de un caso

Hyperammonemia secondary to urinary tract infection in patients with pediatric urinary tract malformation: a case report

Mariana Vanesa Leguizamón

Médica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Hernán Eiroa, Médico, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Ana Clara Bernal, Médica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Verónica Bindi, Médica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Abstract

Ammonium is an important source of nitrogen for amino acid synthesis and is necessary for normal acid base balance. When ammonium concentrations are high it becomes a toxic compound. Hyperammonemia is a metabolic emergency. When underdiagnosed and not treated appropriately, it produces severe neurological sequelae and/or death. The clinical presentation of hyperammonemic encephalopathy varies, and includes from personality disorders, psychiatric disorders, confusion, irritability, lethargy, seizures to coma. Hyperammonemia occurs with an increase in ammonium production, as in intestinal hemorrhage, or with a decrease in the elimination of ammonium, such as in congenital metabolic errors, hepatic insufficiency or drug intoxication. As we can see, it may have multiple origins, but congenital errors of metabolism are always suspected as one of the causes. However, there are less frequent causes, such as urinary tract infection, especially in predisposing conditions. We describe the case of a 2-year-old boy with a history of horseshoe kidney and right ureterohydronephrosis, surgical correction of imperforate anus and rectal bladder fistula. This patient presented hyperammonemia with encephalopathy (Glasgow 7/15) while undergoing a urinary infection with *Corynebacterium riegellii*. Hyperammonemia is the result of the production in the dilated urinary tract of large amounts of ammonium due to bacterial urease and its subsequent reabsorption in the systemic circulation. The patient improved clinically (Glasgow 15/15) after parenteral antibiotic therapy and urinary tract clearance.

Resumen

El amonio es una fuente importante de nitrógeno para la síntesis de aminoácidos y necesario para el balance ácido base; si se encuentra elevado, se convierte en un compuesto tóxico. La hiperamoniemia es una urgencia metabólica; cuando no es diagnosticada y tratada de manera oportuna, produce graves secuelas de tipo neurológico o la muerte. La presentación clínica de la encefalopatía hiperamoniémica es variable, pudiéndose observar trastornos en la personalidad, trastornos psiquiátricos, confusión e irritabilidad, letargia, convulsión y coma. La hiperamoniemia se presenta por aumento en la producción de amonio, como en la hemorragia intestinal, o por disminución de la eliminación del mismo, como ocurre en los errores congénitos del metabolismo, en la insuficiencia hepática o en la intoxicación por fármacos. Puede tener múltiples orígenes, pero los errores congénitos del metabolismo son una de las causas que siempre se sospechan. Sin embargo, existen causas menos frecuentes, como la infección del tracto urinario (sobre todo en condiciones que predispongan a las mismas). Describimos aquí el caso de un niño de 2 años, con antecedentes de riñón en herradura y ureterohidronefrosis derecha, corrección quirúrgica de ano imperforado y fistula recto vesical. Este paciente presentó hiperamoniemia con encefalopatía (Glasgow 7/15) mientras cursaba una infección urinaria por *Corynebacterium riegellii*. La hiperamoniemia es el resultado de la producción en el tracto urinario dilatado de grandes cantidades de amonio, debido a la ureasa bacteriana y su posterior reabsorción en la circulación sistémica. El paciente mejoró clínicamente (Glasgow 15/15) después de la terapia antibiótica parenteral y desobstrucción de tracto urinario.

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/casiic.php/155943



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

 www.dx.doi.org/10.21840/siic/155943



■ Introducción

La hiperamonemia es la acumulación de amonio (NH_4) en sangre, debido a un desequilibrio entre su producción y su eliminación. El amonio se produce en diversos tejidos del cuerpo, 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.¹

La hiperamonemia se puede clasificar, según su causa, en hepática y no hepática. Se trata de hiperamonemia de causa hepática cuando se habla de una enfermedad hepática descompensada; y de causa no hepática cuando se hace referencia a enfermedades por defectos en el ciclo de la urea,

acidurias orgánicas, por medicamentos, cortocircuitos (*shunts*) portosistémicos, derivaciones urinarias, infección urinaria, hematólogicas, nutrición parenteral, muscular e idiopática.²

Los mecanismos a través de los cuales se produce la hiperamonemia son: falta de capacidad para metabolizar la carga normal de nitrógeno, saturación de la capacidad de formación de urea hepática, pasaje directo a la circulación sistémica por medio de un cortocircuito portosistémico o a través del sistema venoso directamente.²

Cuando los aminoácidos se metabolizan, el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) se separan, y este último se oxida para obtener dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O). Los grupos alfa-amino de los 20 aminoácidos que se encuentran normalmente en las proteínas se eliminan durante la degradación oxidativa de los aminoácidos. Si no se utilizan para la síntesis de nuevos aminoácidos u otros productos nitrogenados, estos grupos amino se canalizan mediante la formación del amonio hacia un único producto excretorio final, la urea³

Lo primero que sucede son las reacciones de transaminación en las que se transfiere un grupo alfa-amino al carbono alfa del alfa-cetoglutarato, dando como resultado glutamato (alfa-cetoglutarato más NH_2) y un alfa-cetoácido. El glutamato, que es fundamental para el metabolismo de los grupos amino intracelulares, es sustituido por la L-glutamina para funcionar como transporte. La glutamina es un compuesto neutro, que atraviesa fácilmente las membranas celulares³

El grupo amino da lugar al amonio, que se transforma en urea en el hígado. Esto ocurre normalmente luego de la ingestión de proteínas de la dieta o durante el catabolismo exacerbado (fiebre, ayuno, desnutrición, infecciones, estrés) de proteínas endógenas.¹

El ciclo de la urea es el principal mecanismo de detoxificación del amonio; se lleva a cabo en el hígado y da lugar a la formación de urea, la cual se transporta desde la sangre hacia los riñones para su excreción en la orina.¹

■ Caso clínico

Un paciente masculino de 2 años, con diagnóstico previo de riñón en herradura, ureterohidronefrosis derecha e hipospadia subcoronal, ano imperforado y fístula vesicorrectal corregida quirúrgicamente, presentó vómitos y fiebre de 24 horas de evolución; la madre le había administrado metoclopramida como antiemético. Por persistencia del cuadro clínico, la madre realiza una consulta en la guardia del Hospital Garrahan. En ese momento, el paciente presenta una convulsión tónica generalizada, que cede con la administración de 20 mg/kg de fenobarbital. Posteriormente, el paciente presenta alteración de la conciencia (Glasgow 7/15), requiere asistencia respiratoria mecánica e ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se le realiza una tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro, que resulta normal. En primer lugar, los médicos tratantes sospechan que el paciente presenta una intoxicación por metoclopramida, le administran difenhidramina y, para descartar una causa infecciosa, se le toma una muestra para realizar un análisis de sangre y orina, urocultivo, hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR); se lo medica empíricamente con ceftriaxona.

El laboratorio informa que se ha hallado hiperleucocitosis con predominio de polimorfonucleares (34 230 leucocitos; 88% neutrófilos), y amonio 465 mg/dl (valor normal de 20 a 120 mg/dl), bilirrubina total < 0.3 mg/dl, bilirrubina directa < 0.2 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética (GOT) 24 UI/l, transaminasa glutámico pirúvica (GPT) 11 UI/l, fosfatasa alcalina (FAL) 202 UI/l, tiempo de protrombina (TP) 98%, (tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT, por su sigla en inglés) 30 segundos. En el examen orina se encuentran abundantes leucocitos y piocitos. En el LCR se registra glutamina 124.6 $\mu\text{mol/dl}$ (valor normal: 36.3-78.5 $\mu\text{mol/dl}$).

Se asume el cuadro clínico como encefalopatía por hiperamonemia. La conducta médica fue hacer ayunar al paciente,

colocar un plan de hidratación parenteral con flujo de glucosa de 8 mg/kg/min, realizar un enema con lactulosa y tratamiento con un detoxificante de amonio: benzoato de sodio a 250 mg/kg/dosis (recibió una sola dosis).

El urocultivo resultó positivo para *Corynebacterium riegelii*, sensible a betalactámicos (piperacilina-tazobactam), y los cultivos restantes no demostraron crecimiento de ningún germen patógeno.

Se coloca un catéter Foley y se elimina una gran cantidad de orina.

El paciente respondió satisfactoriamente al tratamiento (Glasgow 15/15), se extubó a las pocas horas de su admisión y el nivel de amonio en sangre disminuyó a 94 mg/dl.

Fue dado de alta 10 días más tarde, luego de haber completado el tratamiento antibiótico intravenoso.

El niño presenta antecedente de infecciones urinarias a repetición, con identificación del germen patógeno *Escherichia coli*, por lo que se encuentra con tratamiento antibiótico profiláctico (cefalexina 15 mg/kg/día).

Presenta un desarrollo madurativo y pondoestatural acorde para la edad, con peso Pz -0.67; talla Pz 0.8 y P/T 86.53%.

■ Discusión

Como se puede observar, se trata de un cuadro de encefalopatía asociado con hiperamonemia. Los médicos tratantes, luego de haber descartado que se tratara de una intoxicación por metoclopramida, sospecharon que el cuadro era debido a una causa infecciosa. Por este motivo, luego de realizar TAC de cerebro para descartar edema cerebral, se realizó punción lumbar. El resultado de los niveles aumentados de amonio se obtuvo luego de llevar a cabo la punción lumbar. Cabe destacar que si se hubiera constatado hiperamonemia al inicio, la punción lumbar está contraindicada.⁴

Luego de estos resultados, se interpretó el cuadro como encefalopatía por hiperamonemia sin hepatopatía, por infección urinaria y retención urinaria.

Los datos que apoyan esta afirmación son los valores elevados de amonio en plasma y de glutamina en LCR (estudio realizado posteriormente, con una muestra de LCR que había sido reservada), debido a hiperamonemia, lo que condujo a encefalopatía, causa de la alteración del sensorio y la convulsión. El amonio atraviesa la barrera hematoencefálica y, mediante la glutamina sintasa, se transforma en glutamina. Por lo tanto, al hallar la glutamina aumentada en LCR se demuestra que el tóxico principal, causa de la encefalopatía, fue el amonio.

Se trata de un paciente que presenta una malformación renal, caracterizada por ureterohidronefrosis, con antecedentes de distintas cirugías debido a malformación anorrectal, cirugías complejas con períodos posoperatorios prolongados; se alimenta con una dieta variada, acorde para su edad. Por lo tanto, al presentar anatomía ureterorrenal favorable a la colonización bacteriana, tolerancia al estrés que produce una cirugía sin medidas de prevención para evitar catabolismo y que no presentó aversiones alimentarias, se descarta un trastorno del ciclo de la urea. Además, no se detectó compromiso hepático en el hepatograma o en la función hepática, puesto de manifiesto por un coagulograma normal.

El mecanismo propuesto es la posible formación de amonio por un germen patógeno productor de ureasa, establecido por el urocultivo. Se comprobó también la presencia de residuo posmiccional importante, dato que avala la retención urinaria que, en este paciente con malformación del tracto urinario, favorece la difusión del amonio.

Por otra parte, el paciente recuperó el nivel de conciencia una vez cateterizada la vía urinaria e instaurado el tratamiento antibiótico.

En la orina, el amonio existe como ion amonio (NH_4) o como base libre, es decir, amoniaco (NH_3). En un medio alcalino, el amonio se transforma en amoniaco, que es soluble en lípi-

dos y es permeable en todas las membranas celulares. La dirección de difusión es determinada por el gradiente existente de presiones de la base libre a través de la membrana celular que, a su vez, es una función del pH y la concentración total de amonio en cada lado de la membrana.⁶

A medida que el amoníaco se difunde, se convierte en amonio, que no puede atravesar la membrana celular; esto sucede en proporción a la concentración del ion hidrógeno (H) del medio; a este proceso se lo llama "trampa de difusión".⁶

Este mecanismo potencia la reabsorción a la circulación perivascular y periureteral del amoníaco producido en el tracto urinario dilatado del paciente, donde el pH es alcalino. Esto provoca una elevación significativa del nivel de amonio en sangre, ya que la mayor parte de la sangre venosa de los uréteres y la vejiga alcanza la circulación periférica y no pasa por el hígado.⁶

El amoníaco también se produce dentro de la célula tubular renal; en circunstancias normales, el 75% difunde a la luz del túbulo, en orina con pH ácido, y el resto difunde a través de capilares peritubulares. Pero cuando el pH de la orina es alcalino, el amoníaco no se puede excretar a la orina y todo el producido por las células tubulares pasa a los capilares peritubulares.⁶

En la infección del tracto urinario por *Corynebacterium riegellii* se produce alcalinización de la orina, por hidrólisis de urea en amoníaco por la ureasa bacteriana y, cuando existe una dilatación del tracto urinario, como se observa en este paciente, se producen grandes cantidades de amoníaco. Este microorganismo fue identificado por Funke y colaboradores en 1998. Fue aislado de mujeres con infecciones del tracto urinario. Se trata de una bacteria no lipófila, débilmente fermentativa y anaerobia facultativa. A semejanza de *Corynebacterium urealyticum*, muestra una gran actividad ureasa. Es sensible a las cefalosporinas, la gentamicina, las fluoroquinolonas, la rifampicina y las tetraciclinas.⁷⁻⁹

Existen también otras bacterias productoras de ureasa, como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii* y *Pseudomonas aeruginosa*.^{10,11}

Cabe destacar que la hiperamonemia se puede producir en ausencia de un germen patógeno productor de ureasa, en caso de retención de orina por malformación del tracto urinario.^{12,13}

La encefalopatía se produce porque el amonio atraviesa la barrera hematoencefálica rápidamente y se incorpora a la glutamina mediante la enzima glutamina sintasa, que se localiza principalmente en los astrocitos cerebrales. El exceso de amonio incrementa el contenido de glutamina y aumenta la actividad de la glutamina sintasa, lo que conduce al aumento del volumen de astrocitos y a la producción de edema cerebral citotóxico (Figura 1).¹⁴

La intoxicación con amonio induce una activación excesiva de los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) en el cerebro, lo cual incrementa la formación de óxido nítrico. Esta sobreactivación de los receptores NMDA precipita las rutas neurotóxicas que desembocan en degeneración neuronal y muerte celular. La hiperamonemia también activa la calcineurina fosfatasa, que desfosforila la Na/K ATPasa, aumentando

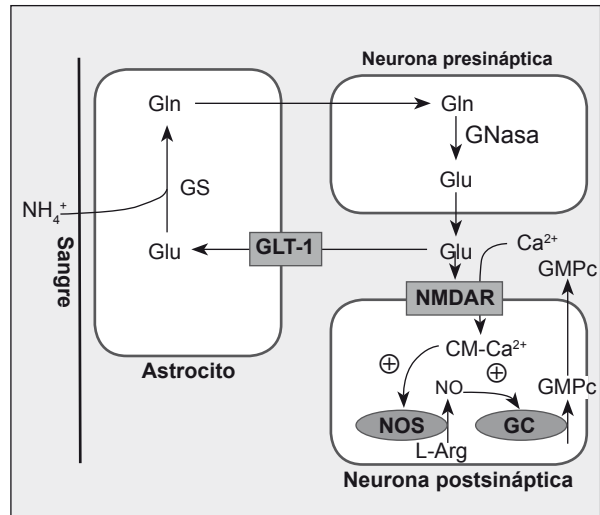


Figura 1. Ciclo cerebral glutamato-glutamina. La conversión de glutamato en glutamina por la glutamina sintasa en los astrocitos constituye el mecanismo principal para la desintoxicación del amoníaco en el cerebro. El amoníaco elimina el bloqueo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) con Mg^{2+} y permite que el glutamato active el receptor. Este hecho provoca un aumento del flujo de calcio en la neurona postsináptica y, junto con la calmodulina, la estimulación de óxido nítrico sintasa. Posteriormente, el óxido nítrico activa la forma soluble de la guanilciclase, lo que aumenta la producción de GMPc. Parte del GMPc generado se libera en la matriz extracelular.

CM, calmodulina; Gln, glutamina; GLT-1, transportador de glutamato; Glu, glutamato; GS, glutamato sintasa; GNasa, glutaminasa; L-Arg, L-arginina; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato; GC, guanilciclase; GMPc, guanosinmonofosfato cíclico.

Fuente: Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Seminars in Pediatric Neurology* 15(3):132-139, 2008.

el consumo de ATP en cerca del 80%, lo que produce déficit energético cerebral.⁶

En otro orden, la hiperamonemia reduce la actividad de las enzimas antioxidantes cerebrales (glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, y catalasa), lo cual incrementa la formación de radicales libres en las mitocondrias cerebrales induciendo estrés oxidativo.⁶

Si bien entre los errores congénitos del metabolismo la hiperamonemia se asocia con un trastorno del ciclo de la urea, en todos los pacientes se debe evaluar la técnica de toma de la muestra, el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra hasta el procesamiento y las condiciones de traslado, antes de evaluar otra etiología, para hacer un diagnóstico adecuado.¹⁵

Este caso sugiere que los pacientes con vía urinaria dilatada e infectada por un microorganismo productor de ureasa tienen riesgo de presentar hiperamonemia, situación que puede resolverse con la administración adecuada de antibióticos y desobstrucción del tracto urinario.¹⁶

Existen pocos artículos que traten sobre encefalopatía por hiperamonemia secundaria a una infección urinaria,^{9-13,15} y solo existe un caso de pediatría publicado en la literatura.⁶

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Arnold Almaraz K, Olivares Sandoval Z, Revilla Estivill NF, Ibarra González I, Belmont Martínez L, Vela Amieva M. Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 26(6):313-324, 2005.
2. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
3. Lehninger AL. *Principios de bioquímica*. 2da edición. España: Editorial Omega; 1995. Pp. 1296.
4. Verdú A, Cazorla MR. Punción lumbar y medición de presión del líquido cefalorraquídeo. *An Pediatr Contin* 2:45-50, 2004.
5. Summar M, Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *Suplement to The Journal Pediatrics* 138(1):6-10, 2001.
6. Samtoy B, DeBeukelaer M, from the Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston. Ammonia encephalopathy secondary to urinary tract infection with *Proteus mirabilis*. *Pediatrics* 65(2): 294-297, 1980.
7. 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* 34:268-274, 2013.
8. Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*. 7a Edición. España: Elsevier; 2012. Pp. 2705.
9. Albersen M, Joniau S, Van Poppel H, Cuyle PJ, Knockaert DC, Meersseman W. Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. *Nat Clin Pract Urol* 4(8):455-458, 2007.
10. Funke G, Lawson PA, Collins MD. *Corynebacterium riegelii* sp. nov., an unusual species isolated from female patients with urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 36(3):624-627, 1998.
11. De Jonghe B, Janier V, Abderrahim N, Hillion D, Lacherade JC, Outin H. Urinary tract infection and coma. *The Lancet* 360(9338):996, 2002.
12. Miyauchi R, Matsuda Y, Tokuda Y. Urinary tract infection as a cause of hyperammonemic encephalopathy. *General Medicine* 16(2):95-98, 2015.
13. Cordano C, Traverso E, Calabró V, Borzone C, Stara S, Marchese R, et al. Recurring hyperammonemic encephalopathy induced by bacteria usually not producing urease. *BMC Res Notes* 7:324, 2014.
14. Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol* 15(3):132-139, 2008.
15. López LG, Pons MR, Visus FS, Serra JD, Pardo MM. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. En: *Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición*. 2a ed. Ed. Ergon; 2010. Pp. 365-370.
16. Kenzaka T, Kato K, Kitao A, Kosami K, Minami K, Yahata S, et al. Hyperammonemia in urinary tract infections. *PlosOne* doi:10.1371/journal.pone.0136220 August 20, 2015. Disponible en <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136220>

Información relevante

Hiperamonemia secundaria a infección urinaria en un paciente con malformación del tracto urinario en pediatría: a propósito de un caso

Respecto a la autora

Mariana Vanesa Leguizamón. Médica, becaria, Programa de Errores Congénitos del Metabolismo y Telemedicina, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

**Respecto al artículo**

En general, la hiperamonemia se asocia con un trastorno del ciclo de la urea; sin embargo, se debe evaluar la técnica de toma y procesamiento de la muestra para hacer un diagnóstico adecuado. Este caso sugiere que los pacientes con la vía urinaria dilatada e infectada por un microorganismo productor de ureasa tienen riesgo de presentar hiperamonemia, situación que puede resolverse con la administración adecuada de antibióticos y desobstrucción del tracto urinario.

La autora pregunta

La hiperamonemia es la acumulación de amonio (NH_4) en sangre, debido a un desequilibrio entre su producción y su eliminación. El amonio se produce en diversos tejidos del cuerpo, como el músculo estriado, los riñones y el cerebro; la mayor parte proviene de la degradación de los aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo.

¿Cuál de estos cuadros es causa de hiperamonemia?

- A) Infección respiratoria.
- B) Infección urinaria.
- C) Hiperglucemia.
- D) Hipoglucemia.
- E) Fiebre.

Corrobore su respuesta: www.siiisalud.com/dato/evaluaciones.php/155943

Palabras clave

hiperamonemia, infección urinaria, *Corynebacterium riegellii*, ureterohidronefrosis, riñón en herradura

Keywords

hyperammonemia, urinary tract infection, Corynebacterium riegellii, ureterohydronephrosis, horseshoe kidney

Cómo citar

Leguizamón MV, Eiroa H, Bernal AC, Bindi V. Hiperamonemia secundaria a infección urinaria en un paciente con malformación del tracto urinario en pediatría: a propósito de un caso. *Salud i Ciencia* 23(5):444-8, May-Jun 2019.

How to cite

Leguizamón MV, Eiroa H, Bernal AC, Bindi V. *Hyperammonemia secondary to urinary tract infection in patients with pediatric urinary tract malformation: a case report. Salud i Ciencia* 23(5):444-8, May-Jun 2019.

Orientación

Diagnóstico, Tratamiento

Conexiones temáticas