

Sara Gómez Rodríguez^{a,*}, Guadalupe Guijarro de Armas^a,
Naiara Modroño Móstoles^a, Carmen Pérez Blanco^a
y Ana María Martín Hita^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital
Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario
de Getafe, Getafe Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: sgomezr88@gmail.com,
patsara8@hotmail.com (S. Gómez Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.02.003>

Encefalopatía hiperamoniémica tras cistectomía radical y derivación urinaria. Tratamiento nutricional



Hyperammonemic encephalopathy after urinary diversion. Diet therapy

La cistectomía radical constituye el tratamiento habitual del cáncer infiltrante de vejiga. Tiene una elevada morbilidad debido a la resección de estructuras y a las complicaciones metabólicas producidas por la derivación urinaria, como es la encefalopatía hiperamoniémica, complicación infrecuente y que puede producirse varios años después de la intervención quirúrgica¹.

Se trata de una mujer de 78 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, diagnosticada 5 años antes de carcinoma de vejiga grado III, estadio B y tratado con cistectomía, histerectomía, doble anexectomía y uretero-sigmoidostomía.

Cuatro años tras la cirugía, ingresó en otro centro por episodios de desconexión del medio, movimientos de chupeteo, sacudidas mioclónicas en cabeza y extremidades derechas, amnesia del episodio y confusión postictal. Se realizó resonancia magnética nuclear, que fue normal y electroencefalograma que mostró abundante actividad frontotemporal bilateral. Se diagnosticó de epilepsia idiopática y se inició tratamiento antiepiléptico (levetiracetam 500 mg/12 h).

Tres meses después, en contexto de cuadro febril, reingresó por la misma clínica y se evidenció acidosis metabólica hiperclorémica. Dado el antecedente de la derivación urinaria, se solicitó la determinación de niveles de amonio en sangre, que mostraron una amoniemia de 200 µg/dl (niveles normales: 17-80 µg/dl). Durante el periodo intercrítico, la paciente no presentó síntomas de hiperamoniemia crónica.

Se realizó análisis de autoinmunidad, hormonas (tirotropina 2,36 µU/ml [0,27-4,2] y tiroxina libre 1,05 ng/dl [0,93-1,7]) marcadores tumorales, serología vírica y ecografía abdominal para descartar el origen hepático de la hiperamoniemia que resultaron normales.

Ante el diagnóstico de encefalopatía con estatus no convulsivo de crisis parciales complejas de origen tóxico-metabólico y acidosis metabólica hiperclorémica secundaria a derivación uretero-intestinal, se inició tratamiento con dieta hipoproteica, hidratación con 2 l/día, bicarbonato oral 500 mg/8 h, lactulosa 10 g/8 h y levetiracetam 500 mg/12 h, y fue remitida a la unidad de nutrición de nuestro centro para ajuste del tratamiento nutricional.

La paciente refería pérdida de peso de un 8% desde la intervención quirúrgica. Pesaba 55 kg con un índice de masa corporal de 27 kg/m², pliegue tricípital 18 mm, circunferencia braquial 25 cm, circunferencia muscular del brazo 19,35 cm, valoración subjetiva global grado B. Presentaba tensión arterial de 120/80 mmHg, exploración por aparatos y sistemas normal, y ausencia de edemas tibiomaleolares.

Tras la valoración del caso, se recomendó restricción completa de proteínas de origen animal con complementación de proteínas de origen vegetal.

Se solicitó evaluación de la ingesta dietética mediante un diario dietético de 3 días no consecutivos. En la visita de control se observó un consumo diario de 40 g de proteínas y 1.300 kcal.

Los resultados del análisis sanguíneo al diagnóstico, tras la primera visita en consultas de nutrición y su evolución, se muestran en la [tabla 1](#).

Insistimos en la restricción completa de proteínas de origen animal salvo algún huevo, ocasionalmente, en complementación de proteínas de origen vegetal, para lo que se realizó pauta de alimentación individualizada y, ante el déficit de vitamina D, se inició tratamiento con calcifediol 266 µg/mes.

Tras 3 meses de dieta individualizada, la paciente no reingresó, mantuvo peso y presentó niveles de amonio en la normalidad (36 µg/dl), con función renal, hepática y vitamina D normales.

En todos los seguimientos posteriores persistieron valores normales de amoniemia, sin datos clínicos ni bioquímicos de desnutrición proteica.

En este caso, la encefalopatía se debe a que los segmentos intestinales empleados para la derivación de los uréteres, mantienen su capacidad de absorción y secreción², lo que conlleva un aumento de la absorción de amonio con saturación de la capacidad de metabolización del hígado e hiperamoniemia. La secreción de sodio y bicarbonato así como la reabsorción de hidrogeniones y cloro por la mucosa intestinal produce una acidosis metabólica hiperclorémica³.

En condiciones normales, el amonio procede principalmente del intestino, donde se genera tras el metabolismo de los productos nitrogenados de la dieta, la acción de la flora intestinal y el metabolismo de la glutamina por la glutaminasa intestinal. Se absorbe en el intestino delgado y alcanza la circulación portal, para finalmente llegar al hígado, donde el 90% será metabolizado mediante el ciclo de la urea^{4,5}.

Las dietas ricas en proteínas y un crecimiento bacteriano intestinal con predominio de flora proteolítica producen un aumento en la síntesis y disponibilidad del amonio para su absorción.

En la derivación urétero-intestinal, la absorción del amonio se ve favorecida por la alcalinización de la luz intestinal,

Tabla 1 Bioquímica sanguínea al diagnóstico, tras la primera visita en consultas de nutrición, al año y a los 4 años de inicio del tratamiento nutricional

Parámetro	Al diagnóstico	Tres meses tras consulta de nutrición	Al año	A los 4 años	Rango de referencia
Glucosa	95 mg/dl	83 mg/dl	81 mg/dl	86 mg/dl	64-106 mg/dl
Urea	42 mg/dl	33 mg/dl	50 mg/dl	44 mg/dl	20-50 mg/dl
Creatinina	0,87 mg/dl	0,75 mg/dl	0,61 mg/dl	0,78 mg/dl	0,51-0,95 mg/dl
Albúmina	3,0 g/dl	3,3 g/dl	3,5 g/dl	3,7 g/dl	3,5-5,2 g/dl
Amonio	200 µg/dl	36 µg/dl	63 µg/dl	51 µg/dl	17-80 µg/dl

con lo que el amoniaco urinario pasa a su forma ionizada (NH₄⁺), de carácter liposoluble con mayor capacidad de difusión a través de las membranas biológicas⁵ y el aumento de producción de amonio por sobrecrecimiento de bacterias proteolíticas⁶. Además, al producirse absorción de amonio por segmentos intestinales distales que drenan al plexo hemorroidal inferior, se produce paso directo a la circulación sistémica sin metabolismo hepático⁷, favoreciendo la encefalopatía hiperamoniémica.

El principal tratamiento de la hiperamoniemia de causa no hepática es la disminución de amonio en la luz intestinal. Los tratamientos propuestos son la disminución del aporte proteico exógeno y el uso de disacáridos no absorbibles, con el fin de disminuir la formación de amonio por la flora y favorecer su eliminación intestinal.

En cuanto a la restricción proteica, no existe consenso sobre los requerimientos para esta enfermedad. En nuestro caso, optamos por un aporte proteico de 0,8 g/kg/día, sin que se detectaran datos clínicos de malnutrición energético-proteica. Se hicieron recomendaciones dietéticas para conseguir la máxima calidad proteica mediante el consumo combinado de las proteínas vegetales ya que los cereales son deficientes en lisina, el maíz pobre en triptófano y las leguminosas en metionina y cisteína. Además, la fibra que acompaña a estos alimentos favorece el crecimiento de la flora bacteriana sacarolítica sobre la proteolítica. También se le recomendó incluir algún huevo ocasionalmente, ya que se trata de la proteína de mayor calidad. Con estas modificaciones, la paciente ha mantenido un estado nutricional adecuado y no ha vuelto a presentar síntomas neurológicos.

Respecto al tratamiento farmacológico, los disacáridos no absorbibles (como la lactulosa) son metabolizados por la flora intestinal sacarolítica en el colon generando ácidos grasos de cadena corta, que disminuyen el pH intestinal y por ello la absorción de amonio. El tratamiento con fármacos antiepilépticos en casos de estatus epilépticos secundarios a causa tóxico-metabólica en pacientes sin antecedentes de epilepsia o lesión orgánica estructural cerebral puede disminuirse progresivamente si el paciente queda libre de crisis tras la corrección completa de la causa subyacente. En caso de que se prevea recurrencia de la alteración metabólica, puede mantenerse el fármaco indicado a dosis mínima eficaz de forma preventiva⁸.

Aunque infrecuente, la hiperamoniemia de causa no hepática puede deberse a alteraciones del ciclo de la urea, como el déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC). El hecho de que el déficit de esta enzima codificada en el cromosoma x se manifieste por primera vez en la edad adulta suele deberse a la concurrencia en sujetos heterocigotos de

factores precipitantes (infecciones, traumatismo, administración de valproato, cirugía, estrés o ingesta excesiva de proteínas)⁹. Es importante la sospecha clínica de estos déficits en caso de aparición en una misma familia de síntomas neurológicos (retraso mental, ataxia, irritabilidad, agresividad, confusión, alucinaciones) junto con hiperamoniemia.

En caso de persistencia de la clínica, podría plantearse la reconversión de la derivación urinaria a conducto ileal, que ha demostrado normalización de los niveles de amonio y cese de los síntomas en un caso refractario¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jäger W, Viertmann AO, Janßen C, Birklein F, Thüroff JW, Stein R. Intermittent hyperammonemic encephalopathy after ureterosigmoidostomy: Spontaneous onset in the absence of hepatic failure. *Cent European J Urol*. 2015;68:121-4.
- Pérez-Fidalgo JA, Chirivella González I, Günthner S, Cervera Miguel JI, March Villalba JA, Cervantes Ruipérez A. La encefalopatía hiperamoniémica, una posible complicación por derivación urinaria tras cistectomía radical. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Actas Urol Esp*. 2007;31:394-9.
- Mundy AR. Metabolic complications of urinary diversion. *Lancet*. 1999;353:1813-4.
- García Martínez R, Córdoba Cardona J. Actualización en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:637-44.
- Téllez Villajos L, Aicart Ramos M, Moreira Vicente V. Hiperamoniemia en pacientes adultos sin cirrosis. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:494-500.
- Schwarz S, Georgiadis D, Schwab S, Gehlen F, Mayatepek E, Zoubaa S. Fulminant progression of hyperammonaemic encephalopathy after treatment with valproate in a patient with ureterosigmoidostomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2002;73:90-1.
- Aguilar Reina J. Encefalopatía hepática. *Medicine*. 2012;11:652-9.
- Mercadé Cerdá JM, Sancho Rieger J, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2012. p. 236 [citado 21 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.sen.es/profesional/guias-y-protocolos/9-sin-categoria/1200>
- Choi DE, Lee KW, Shin YT, Na KR. Hyperammonemia in a patient with late-onset ornithine carbamoyltransferase deficiency. *J Korean Med Sci*. 2012;27:556-9.

Miriam Moriana^{a,*}, Juncal Martínez-Ibañez^a, Miguel Civera^a, José Francisco Martínez-Valls^{a,b} y Juan Francisco Ascaso^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Departament de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmoriana.nutricion@gmail.com (M. Moriana).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.03.006>

Encefalitis límbica autoinmune en una niña con diabetes tipo 1. Hallazgos clínicos y evolución



Autoimmune limbic encephalopathy in a girl with type 1 diabetes. Clinical features and outcomes

La diabetes tipo 1 se asocia a otras enfermedades autoinmunes, con más frecuencia a tiroiditis linfocitaria o a celiaquía. En la última década se ha descrito algunos casos de encefalitis límbica asociados a diabetes tipo 1, tiroiditis u otros procesos autoinmunes, incluso en edad pediátrica¹⁻⁵. La encefalitis límbica es un proceso inflamatorio autoinmune que afecta a hipocampo y amígdala, que hasta hace pocos años se consideraba de origen exclusivamente paraneoplásico. Los pacientes tienen en sangre y/o LCR anticuerpos (Ac.) contra la superficie neuronal o contra antígenos intracelulares, como los Ac. anti-GAD. El GAD, que se expresa selectivamente en las neuronas y en las células β pancreáticas, es el enzima que limita la tasa de síntesis de GABA (ácido γ aminobutírico), principal neurotransmisor inhibitorio que modula y sincroniza la actividad neuronal en el SNC. Estos Ac. inhiben la actividad del GAD, posiblemente mediados por linfocitos T citotóxicos, y reducen la síntesis o exocitosis de GABA. Origanan alteraciones neuropsiquiátricas progresivas como alucinaciones, epilepsia temporal refractaria, disfunción de la memoria y deterioro cognitivo, que pueden revertir con tratamiento inmunomodulador⁴⁻⁶.

Un paciente tiene el «síndrome límbico» si cumple más de uno de los siguientes criterios: alteración reciente de la memoria, crisis de lóbulo temporal, anomalías psiquiátricas, y además tener más de uno de estos: neuropatología (encefalitis temporo medial crónica); tumor diagnosticado en los siguientes 5 años del inicio de los síntomas y signos neurológicos; anticuerpos onconeuronales o Ac. anti-VGKC, NMDAR, GAD; hallazgo en la resonancia cerebral de un inexplicado incremento de señal temporo medial FLAIR/T2⁶⁻⁹.

Se presenta el caso de una niña que comenzó con diabetes mellitus tipo 1 con 4 años, y que a los 7 comenzó con deterioro cognitivo y trastorno de conducta. En su historia no había antecedentes familiares ni personales de interés. El desarrollo psicomotor había sido normal hasta los 7 años, pero a partir de entonces refieren trastornos progresivos de conducta (agresividad, desobediencia), pérdida de memoria, mal rendimiento académico, miedo irracional, angustia, alucinaciones auditivas, trastorno del sueño y crisis de ausencias. Estas aumentaron en intensidad y frecuencia mostrando semiología de crisis parciales complejas. A los 10 años tenía muchos episodios diarios consistentes

en clonías faciales, versión ocular, hipertonía y sacudidas tónico clónicas generalizadas. Simultáneamente empeoraba el deterioro cognitivo y el rendimiento escolar, destacando la disfunción ejecutiva y la falta de memoria. También tenía escaso control emocional y de impulsos, trastornos graves de conducta y agresividad (pegaba a los compañeros, se desnudaba en clase), precisando un colegio de educación especial.

A pesar del tratamiento intensivo de la diabetes con insulina detemir y lispro en pauta basal-bolus y raciones, se controlaba mal por las numerosas crisis diarias que producían hiperglucemias e hipoglucemias; HbA1c 7,8%, TSH 3.00, T4L 0,79, microalbuminuria negativa, Ac. antitiroideos negativos. Ac. anti-transglutaminasa IgA negativos. Había presentado, también, pubertad adelantada que se trató con triptorelina.

Dada la refractariedad de sus crisis epilépticas, a los 12 años fue remitida a un hospital terciario para valorar el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, donde se realizó:

- RM 3T: atrofia de ambos hipocampos, con aumento de señal en T2 y FLAIR, que sugieren esclerosis temporal medial bilateral. Mayor disminución del volumen cabeza hipocampo izquierdo, los cambios de señal son más severos en el derecho (fig. 1).
- PET/TAC: hipometabolismo temporal bilateral, más marcado y extenso en lóbulo temporal derecho, que afecta región mesial, polo temporal y neocórtex.

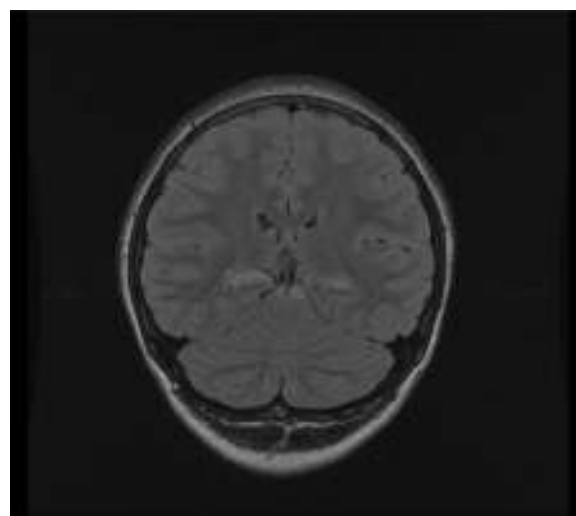


Figura 1 Corte coronal FLAIR con aumento de la señal temporal medial bilateral.