

ADOLESCENTES CON CUADROS NEUROLÓGICOS E HIPERAMONIEMIA, ASOCIADO AL ANTECEDENTE DE INGESTIÓN DE JUGOS DE FRUTA SEMI-SINTÉTICOS

Juan Carlos Piola (*), Daniel Carlos Ezpeleta, Dora Beatriz Prada, Marcela Evangelista.

Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños (Sertox). Alvear 858, PB "A" (2000), Rosario, Argentina.

TEL/FAX 0341-4480202. E mail: sertox@sertox.com.ar - Web: www.sertox.com.ar

RESUMEN. Piola, J.C.; Ezpeleta, D.C.; Prada, D.B.; Evangelista, M. **Adolescentes con cuadros neurológicos e hiperamoniemia, asociado al antecedente de ingestión de jugos de fruta semi-sintéticos.** *Acta Toxicol. Argent. (2004) 12 (1):xx-xx.* El objetivo de este trabajo es mostrar la dificultad de interpretar un cuadro clínico no descripto anteriormente y postular que la ingestión alimentaria de jugos de fruta semi-sintéticos con elevado contenido amoniacal puede provocar cuadros neurológicos. Se presentan tres pacientes varones, uno de 12 años y dos de 13 años, que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina, en 1994, con depresión del sensorio y/o convulsiones, y presentaron cifras elevadas de amonio en sangre (hiperamoniemia). Los exámenes neurológicos realizados no aportaron otros datos específicos y los estudios bacteriológicos y virológicos negativos. Como antecedente en común referían la ingestión reciente, minutos a horas, de jugos de fruta semi sintéticos envasados en envases pequeños de plásticos individuales (sachet) o como concentrado en bidones. Los resultados de los análisis de los jugos, efectuados con el método N° 28 (Federation International Des Productours de Jus de fruit), mostraron concentraciones elevadas de nitrógeno amoniacal. La presunción de que la hiperamoniemia podría deberse en estos pacientes a una causa exógena, como la ingestión de jugos, se basó en la ausencia de alteraciones hepáticas y/o metabólicas y la normalización del cuadro clínico en 24 horas. Consideramos que la ingestión de jugos de fruta semi-sintéticos con elevado contenido amoniacal y amplia absorción, pueden provocar cuadros neurológicos (hipertonía y convulsiones) en seres humanos y que los precursores de amoniaco como la urea, pueden ocasionar efectos tóxicos en el sistema nervioso central en animales según la bibliografía consultada.

ABSTRACT. Piola, J.C.; Ezpeleta, D.C.; Prada, D.B.; Evangelista, M. **Adolescents with hiperamoniemia and neurological symptoms, associated to ingestion of synthetic fruit juices.** *Acta Toxicol. Argent. (2004) 12 (1):xx-xx.* The aim of this work is to show the difficulty to interpret a clinical picture not published previously and to postulate that the nourishing ingestion with elevated ammoniacal content can cause neurological symptoms. Three patient males, one of 12 years' old and two of 13 years' old, that entered to the Intensive Care Units of the Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina, in 1994, with depression of central nervous system and/or convulsions and elevated ammonium in blood (hiperamoniemia). Neurological studies are normal and the bacteriological studies are negative. As antecedent in common they referred the recent consumption (minutes to hours) of semi synthetic juices of fruit bottled in small containers of individual plastics (sachet) or as concentrated on barrels. The results of the analyses of the juices, performed with the method N° 28 (Federation International Des Productours de Jus de fruit) showed high ammoniac nitrogen concentrations. The presumption that the hiperamoniemia could be due to an exogenous cause, as the consumption of juices, was supported in the absence of metabolic or liver diseases and the normalization of the clinical picture in 24 hours. We consider that the semi-synthetic fruit juices consumption with high contained of ammoniac compounds can cause neurological pictures since knows that the diets with excess of ammoniac compounds, or precursors of ammoniac like the urea, can produce toxicity at central nervous system in animals. The ample ammonia cal compound absorption in human beings can produce convulsions, also.

Palabras clave: hiperamoniemia-adolescentes-convulsiones-jugos de fruta.

Key words: hiperamoniemia-adolescents-convulsions-fruit juices.

INTRODUCCIÓN

Si se considera el número siempre creciente de sustancias químicas que pueden producir cuadros tóxicos y la diversidad de sus usos y procesos, es posible entender que en el ejercicio de la toxicología clínica se presenten situaciones nuevas, hecho que genera dificultades para el manejo de los pacientes pero a la vez permite avanzar en la comprensión de algunos hechos.

El objetivo de este trabajo es comunicar la observación de cuadros clínicos neurológico-metabólico secundarios a la ingestión de jugos de fruta semi-sintéticos que presentaban un elevado contenido amoniacal puede provocar cuadros neurológicos. Para poder asociar este cuadro a los jugos de fruta consumidos por los pacientes y que al analizarlos presentaron elevadas concentraciones de compuestos amoniacales, se comparó con el hecho que dietas con exceso de compuestos amoniacales correlativo al hallazgo de hiperamoniemia en la sangre de los pacientes, coincidiendo la normalización

del indicador con la mejoría clínica de los pacientes. Se conoce que dietas con exceso de compuestos amoniacales o precursores de amoniaco como la urea pueden producir toxicidad a nivel del sistema nervioso central en animales¹⁻⁴ y también que en seres humanos la absorción amplia de compuestos amoniacales puede producir hipertoniya y convulsiones.⁵

Cabe señalar que para calcular la proporción de jugo natural existente en cada marca comercial de jugo semi-sintético (mezcla de jugos naturales más diluyentes y compuestos sintéticos) se utiliza la medición de nitrógeno total, hecho que podría considerarse como hipótesis de probable adulteración.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizan las Historias Clínicas de tres pacientes atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina, en

(*) Autor a quien dirigir la correspondencia

1994, con cuadros neurológicos e hipermoniemia, resaltando los datos relevantes. También se utiliza como material las determinaciones bioquímicas realizadas a los jugos. Los pacientes estudiados se denominaron por números: 1, 2, y 3.

El método para el análisis de los jugos es el N° 28 (*Federation International Des Producteurs de Jus de Fruit, Año 1965*).⁶ En el paciente # 1 se analiza el mismo jugo ingerido y en los otros pacientes se toman muestras del mismo lugar donde se compraron los jugos ingeridos.

RESULTADOS

Paciente #1

Paciente de 12 años de edad, eutrófico, que ingresó a UTI del Sanatorio de Niños de Rosario, el 18/10/94. Los familiares refirieron que en pleno estado de salud comenzó (una hora antes del ingreso), con un cuadro de alteración de la visión (primero manchas grises y luego pérdida de visión), cefaleas intensas y depresión sensorial. A su ingreso impresionó gravemente enfermo, con midriasis, desviación conjugada de la mirada hacia la derecha y nistagmus. No presentaba clonus ni signo de Babinski. A la hora del ingreso, con diagnósticos probables de hemorragia cerebral o intoxicación aguda, fue necesario colocarlo en asistencia mecánica respiratoria (AMR). Se le practicó una Tomografía axial computada (TAC) de urgencia no observándose signos de sangrado ni desplazamiento de estructuras; sólo presentaba signo de edema cerebral difuso. El Electroencefalograma (EEG) denotaba sufrimiento cortical difuso. Se enviaron muestras a laboratorio especializado para descartar metabolopatías. El laboratorio de rutina no mostraba particularidades. Los cultivos de sangre y de líquido cefaloraquídeo (LCR) fueron negativos. El análisis químico de LCR era normal. En el interrogatorio familiar se destacaba el antecedente de que el cuadro comenzó luego de la ingestión de jugo envasado en bidón, cuyo envase (Marca Comercial "A") recién había sido abierto. El paciente tomó 2 vasos de ese jugo muy concentrado y a los minutos apareció el cuadro clínico referido. Se investigó cianuro en el jugo con resultados negativos. El paciente presentó rápida mejoría, se le retiró la AMR y recuperó la lucidez. El único dato positivo de todos los estudios solicitados fue una amoniemia de 600 microgramos/decilitro (ug/dl) al ingreso. Repetida la amoniemia a las 12 horas arrojó un resultado de 120 ug/dl.

Paciente #2

Paciente de 13 años de edad, eutrófico, que ingresó a la UTI del Sanatorio de Niños de Rosario el día 6/11/94 con convulsiones sub intrantes y coma. Presentaba el antecedente de que una semana previa al ingreso había tenido fiebre y decaimiento que se interpretó como mononucleosis infecciosa (con "Monotest[®]" positivo). El paciente refirió intenso decaimiento 12 horas antes del ingre-

so, pico febril y presentó un episodio de rigidez con pérdida de la visión de 5 minutos de duración y posterior aparición de movimientos clónicos de miembros superiores e inferiores que cedieron con la administración de diacepán. El examen neurológico mostró leve rigidez de la nuca; el EEG sufrimiento cortical difuso; la TAC de cráneo fue normal. Los cultivos dieron resultados normales. La serología para herpes fue negativa. El análisis del LCR arrojó estos resultados: 20 elementos/mm³, Reacción de Pandy negativa, Proteínas: 0.45 g/l, Glucosa 0.95 g/l. Cultivo (-). La amoniemia al ingreso fue de 680 ug/dl y a las 24 horas de 46 ug/dl. Tenía el antecedente de haber consumido jugos en "sachet" (congelados) marca "B" un día antes del comienzo del cuadro. Evolucionó favorablemente en 48 horas habiendo recuperando el sensorio normal.

Paciente #3

Paciente eutrófico de 13 años de edad que ingresó a la UTI del Sanatorio de Niños, el día 5/12/94, derivado por un servicio de emergencia con un cuadro de convulsiones. Refiere haber comenzado el día anterior con decaimiento y vómitos y por la noche se agregó fiebre. A la mañana del día de la internación sufrió pérdida del conocimiento y quedó rígido. Previamente presentó dificultad respiratoria y movimientos involuntarios, hipertonia generalizada, relajación de esfínteres. Se medicó con diacepán. Luego apareció excitación psicomotriz post-ictal, movimientos incoordinados, pupilas con midriasis y reactivas. Se realizó una TAC de cráneo de resultado normal y punción lumbar. El análisis del LCR reveló 3 elementos/mm³ con predominio de linfocitos, concentración proteica de 1.40 g/l, Reacción de Pandy positiva, Glucosa 1,21 g/l. Se envió a bacteriología para realizar cultivo. La amoniemia al ingreso fue de 864 ug/dl. El resto de los resultados del laboratorio estuvieron dentro de límites normales. El EEG denotaba sufrimiento cortical difuso. Como antecedente estaba el de haber tomado un Jugo en sachet, marca "B" la noche anterior al comienzo del cuadro. Evolucionó en forma favorable e día 16/12/94, mostrándose más reactivo y menos excitable. Se le dio de alta asintomático el 7/12/94, fecha en la que su amoniemia había descendido a 31 ug/dl.

Resultados de análisis de jugo

Tabla I. Jugos de los pacientes presentados

Jugos	Paciente	N orgánico	Nitratos
Marca "A"	1	332 mg/dl	-
Marca "B"	2	339 mg/dl	170 ppm
Marca "B"	3	291 mg/dl	90 ppm

Tabla II. otros jugos tomados como testigo.

Jugos	N orgánico	N amoniacal
C: 1ra marca	12.9 mg/dl	4.5 mg/dl
D: 1ra marca	8.1 mg/dl	0.8 mg/dl
E: 2da marca	16.2 mg/dl	4.9 mg/dl

DISCUSIÓN

Se presentan 3 pacientes adolescentes varones que cursan un cuadro neurológico agudo caracterizado por depresión del sensorio (en el primero de ellos muy marcada) y/o convulsiones. Los estudios complementarios neurológicos (EEG, TAC, estudio de LCR) presentan resultados normales o con pequeñas modificaciones que no justifican el cuadro clínico. Todos presentan estudios bacteriológicos y virológicos negativos. Los tres pacientes presentan cifras elevadas de amonio en sangre al ingreso que se normalizan en 24 horas.

Resulta destacable que en otros cinco pacientes adolescentes, atendidos previamente por nuestro equipo, con cuadros neurológicos similares se había encontrado el antecedente de la ingestión de jugos pero no se había relacionado este hecho con el cuadro clínico. El hallazgo de cifras elevadas de amonio en sangre en el paciente # 1 permite orientar la búsqueda hacia esa posibilidad.

El contenido de amonio en el cerebro de varias especies animales se mantiene constante, bajo condiciones normales. El amonio puede ser transportado desde la sangre al cerebro a través de la barrera hematoencefálica.⁷ El hígado de los mamíferos es el órgano más importante para mantener bajos los niveles normales de amonio, mediante la formación de urea. En la intoxicación de origen exógeno por amonio tiende a incrementarse el ciclo hepático de la urea como un mecanismo de detoxificación,⁸ pero este mecanismo puede ser superado por una ingestión excesiva o en dosis sucesivas provocando un incremento de la concentración sanguínea de amonio y posteriormente una mayor entrada al cerebro.⁹

El metabolito tóxico en la hiperamoniemia es el amonio, ya que este síndrome puede inducirse mediante infusión en animales de experimentación.¹⁰ Como se mencionó en la introducción, se conoce que dietas con exceso de compuestos amoniacaes o precursores de amoníaco como la urea pueden producir toxicidad a nivel del sistema nervioso central en animales.¹⁴ En seres humanos la absorción amplia de compuestos amoniacaes puede producir hipertensión y convulsiones.⁵

La hiperamoniemia puede deberse a causas endógenas ya que existen anomalías genéticas relacionadas con el ciclo de la urea que se manifiestan con elevación del amoníaco sanguíneo.¹¹

También puede ser de causa hepática o, exógenas,¹² tales como una complicación de la nutrición parenteral total, especialmente en lactantes donde se manifiesta por letargia, sacudidas musculares y convulsiones generalizadas.¹³ Se conoce que trabajadores expuestos crónicamente al amonio pueden presentar cefalea y somnolencia.¹⁴ Otra causa exógena de hiperamoniemia referida es por utilización de glicina en irrigación de pacientes intervenidos por prostatectomía transuretral.¹⁵ La infusión experimental en voluntarios humanos de acetato de amonio provocó flaccidez de los músculos faciales, temblores, malestar generalizado, fallas en

las actividad motora, etc.¹⁶

En la encefalopatía hepática el amoníaco se genera por medio de las bacterias productoras de ureasa a nivel del colon. Una falla hepática aguda, con alteración en la extracción o metabolismo hepático del amoníaco, determina acumulación de dicho metabolito en sangre, cerebro y LCR. Existen factores que pueden incrementar la producción de amoníaco.¹⁷ En los pacientes analizados en esta presentación no se encontraron alteraciones hepáticas que justifiquen ese cuadro.

En los pacientes presentados no se descartaron esas anomalías pero se considera improbable como causa ya que, cuando no es de presentación neonatal, los cuadros de origen genéticos se caracterizan por presentar episodios recurrentes (no aislados) de hiperamoniemia. Se realizó el seguimiento de estos pacientes varios años sin repetir ninguno el cuadro neurológico. Por esta razón se retrasó la presentación y posterior publicación de este trabajo (fue presentado en el I Congreso Uruguayo de Toxicología Clínica, Montevideo, Uruguay, recién el 1 de abril de 2000).

La concentración de amonio encontrada normalmente en la sangre humana varía entre 80 y 110 microgramos/decilitro.¹⁸ Se pueden encontrar incrementos de 4 o más veces los niveles normales en algunas hepatopatías debido a que la ureasa necesaria para convertir el amonio en urea sólo se encuentra en el hígado.¹⁹ Se considera que los niveles sanguíneos de amonio no son indicadores muy precisos de exposición exógena al amonio. En experimentación se ha encontrado una correlación pobre entre los niveles sanguíneos (y eventualmente cerebrales) de amonio y la severidad de los síntomas observados.¹⁷ A pesar de ello, resulta destacado que los valores de amonio en sangre en los pacientes presentados son varias veces superiores al nivel normal y que esas cifras se normalizan rápidamente, coincidentemente con la evolución clínica favorable.

Las tres muestras de jugos analizados presentaron valores elevados de nitrógeno orgánico:

- Marca A; 332 mg/dl

- Marca B: 339 y 291 mg/dl.

La recomendación mínima para jugos de citrus es de 16 mg/dl. El marbete del jugo A señala que debe diluirse 10 veces situación que aparentemente no sucedió en el paciente # 1. El jugo marca B se fraccionaba en envases de plástico tipo sachet, individuales lo que impidió buscar en los mismos utilizados por los pacientes (carecían también de número de partida). La elevada cantidad de nitrógeno orgánico no podía ser explicada en este caso por la falta de dilución ya que estaban listos para el consumo. Las cifras elevadas de nitrógeno y de nitratos encontrados en las muestras orienta a pensar en fallas en su preparación y/o adulteración. Se podría especular que por la forma de comercialización (congelados), si se pierde la cadena de frío se podría generar contaminación bacteriana. Para poder valorar los valores hallados de nitrógeno,

posteriormente se procesan muestras de otros jugos (de primera y segunda marca) con resultados cercanos a la recomendación mínima (16 mg/dl). En estos análisis además se pudo discriminar en nitrógeno orgánico y nitrógeno amoniacal, siendo los valores del nitrógeno amoniacal bajos. Creemos que a los jugos que ocasionaron los cuadros descritos se les podría haber agregado alguna sal de amonio, probablemente porque en los análisis bromatológicos se utiliza al nitrógeno total para calcular el porcentaje de jugo natural del preparado.

CONCLUSIONES

Los jugos de frutas con elevado contenido de compuestos nitrogenados fueron la causa de la hiperamoniemia en los pacientes presentados. Mediaron especiales circunstancias, tales como su consumo en forma concentrada, pero los mismos presentaban cantidades elevadas de nitrógeno orgánico. Se plantea la utilidad de la medición de amonio en sangre en pacientes neurológicos. En Toxicología Clínica se debe estar alerta para interpretar cuadros nuevos debidos a usos inadecuados de sustancias como en este caso o a la aparición de síntomas no descritos en la literatura.²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloyd WE. **Urea and other non-protein nitrogen sources.** In Howard JL (ed). *Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice 2*, Saunders WB, Philadelphia, (1998) pp.354-356.
2. Osweiler GD, Carson TL, Buck WB et al: **clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology**, 3rd ed. Kendall/Hunt Publishing Co, Dubuque, IA.(1985).pp 27-39, 160-166.
3. Robinson NE (Ed):**Current Veterinary Therapy in Equine Medicine.** 2 Saunders WB (1987). Philadelphia,PA.
4. Rumbelha WK & Oehme FW. **General and Applied Toxicology**, Vol. 2 B. Ballantyne T, Marrs & Turner P, eds. Stockton Press, New York, (1993) pp 1287.
5. HSDB: **Hazardous Substances Data Bank.** National Library of Medicine. Bethesda, MD. (CD-Rom Version), (1992)
6. **Métodos oficiales de análisis de los alimentos.** AMV Ediciones Mundi Prensa. (1994) Pág.341
7. Kvamme E. **Ammonia metabolism in the CNS.**(1983) *Progress in Neurobiology*, 20. Pp 109-132.
8. Seiler N. **Is Ammonia a Pathogenetic Factor in Alzheimer's Disease?**. *Neurochemical research*, (1993) 18:235-245.
9. Evangelista de Duffard AM, Bortolozzi A, Olguín MC, García G, Marinozzi D, Vignale ME, Madariaga MJ, Duffard R. **Intoxication by non-protein nitrogen compounds in rat feed.** *Drug and Chemical Toxicology*, (1999) 22(2), 421-433.
10. Lloyd HS. **Enfermedades del ciclo de la urea.** En Wyngaarden JB, Lloyd HS, Bennet JC (Editores). *Cecil: Tratado de Medicina Interna.* 19 edición. (1992). Vol 1. Pág, 1285-1286
11. Brusilow SW, Horwich AL: **Urea cycle enzymes.** In Scriver CR, Beaudet A, Sly W et al (eds): *The metabolic Basis of Inherited Disease.* 8th Ed. New York. Mc Graw-Hill. (1989).pp629-663.
12. Kirk RW (Ed): **current Veterinary Therapy IX.** Saunders. Philadelphia,PA, (1986)
13. **El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento.** Décima edición española. Edición del Centenario. Hartcourt.(1999).Pág.20
14. Andanson J, Berenger J, Castela R. **Detection of chronic ammonia poisoning in joint plant medical services.** *Rev Med Travail*(1976).4:293-300.
15. Shepard RL, Kraus SE, Babayan RK, Siroky MB. **The role of ammonia toxicity in the post transurethral prostatectomy syndrome.** *Br J Urol* (1987); 60:349-351.
16. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC: **Clinical Toxicology of Commercial Products**, 5th ed. Williams & Wikkins. (1984).pp. III21-III26.
17. Balcells A. **La clínica y el laboratorio.** Ediciones Científicas y Técnicas SA.16 ed.(1996).Pag.60-70
18. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG. **Principles of Internal Medicine.** 11th ed. McGraw-Hill.New York,NY.(1987).
19. Smith BP: **Large Animal Internal Medicine.** (1990) The CV Mosby Company, Philadelphia, PA.
20. Piola JC, Prada DB, Ezpeleta DC. **Rabdomiólisis aguda por exposición percutánea a un herbicida en dos pacientes atendidos en Rosario, Argentina.** *Acta Toxicol. Argent.* (1999) 7(1):11-15.