



FUCS

# Repertorio

## de Medicina y Cirugía

Vol. XX  
N°x . xxxx

SSN: 0121-7372 • ISSN electrónico: 2462-991X

PREPRINT

Reporte de caso

## Manejo anestésico y perioperatorio en paciente pediátrico con hiperglicinemia no cetósica

Pedro José Baquero MD<sup>a</sup>  
Christian David Guerrero MD<sup>b</sup>  
Jorge Iván Pulgarín MD<sup>c</sup>  
Carolina Osorio MD<sup>c</sup>

Anesthetic and perioperative management in children with non-ketotic hyperglycinemia

<sup>a</sup> *Pediatría, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.*

<sup>b</sup> *Pediatría, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.*

<sup>c</sup> *Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Colombia.*

### RESUMEN

Se reporta un paciente pediátrico con diagnóstico de hiperglicinemia no cetósica (HNC), enfermedad neurometabólica poco frecuente ocasionada por una deficiencia en el sistema de segmentación de la glicina, codificada por los genes GLDC, GCSH, AMT y GCSL que conduce a niveles elevados de glicina en la sinapsis generando un efecto agonista prolongado en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Se asocia con hipotonía, convulsiones y trastornos de la deglución, los cuales dependerán de la edad de presentación. Se revisa la literatura actual para el abordaje perioperatorio.

*Palabras clave:* hiperglicinemia no cetósica, funduplicatura de Nissen, cuidado perioperatorio.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud -FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Fecha recibido: febrero 23 de 2021

Fecha aceptado: abril 23 de 2021

*Autor para correspondencia.*

Dr. Pedro José Baquero:

[pedrobaquero@gmail.com](mailto:pedrobaquero@gmail.com)

*DOI*

[https://doi.org/10.31260/](https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.940)

[RepertMedCir.01217372.940](https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.940)

Citar este artículo así: Baquero PJ, Guerrero CD, Pulgarín PI, Osorio C. Manejo anestésico en paciente pediátrico con hiperglicinemia no cetósica. *Repert Med Cir.* <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.940>

ABSTRACT

We report a child with a diagnosis of non-ketotic hyperglycinemia (NKGH), a rare neurometabolic disease caused by a defect in the glycine cleavage system, encoded by the GLDC, GCSH, AMT and GCSL genes resulting in elevated synaptic glycine levels generating a prolonged agonist effect on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. It is associated with hypotonia, seizures and swallowing disorders, which will depend on the age at presentation. A literature review was conducted to tailor perioperative approach.

*Keywords: non-ketotic hyperglycinemia, Nissen fundoplication, perioperative care*

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La hiperglicinemia no cetósica (HNC) o encefalopatía por glicina es un trastorno neurometabólico poco frecuente, con patrón de herencia autosómico recesivo. Tiene una incidencia y prevalencia de cerca de 1/200.000 y 1-9/1.000.000 personas respectivamente. El origen se debe a alteraciones en el metabolismo de la glicina que produce acumulación en diferentes tejidos del cuerpo: hígado, riñones, células placentarias y con especial afinidad por el sistema nervioso central, lo cual puede conducir a una enfermedad neurológica severa ocasionada por una deficiencia en el sistema de segmentación de la glicina, conformada por cuatro proteínas independientes: la P (fosfato de piridoxal), la H (ácido lipólico), la T (tetrahidrofolato) y la proteína L (lipoamida deshidrogenasa), codificadas por los genes GLDC, GCSH, AMT y GCSL respectivamente. Dicho sistema puede presentar mutaciones individuales o de varios genes en forma simultánea. Alrededor de 80% de los pacientes con HNC, presentan defectos en la proteína P y 15% sobre la T; la deficiencia de la H es un mecanismo desencadenante poco frecuente dentro de esta patología.<sup>1-3</sup> La presentación clínica clásica de la HNC aparece durante el período neonatal, caracterizado por hipotonía severa, apnea, letargia y convulsiones de difícil tratamiento. Sin embargo, existen presentaciones atípicas que ocurren en diferentes momentos de la infancia. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran convulsiones, trastornos de la alimentación, movimientos desorganizados, paraplejia espástica, lesión espinal, leucodistrofia, cardiomiopatía y atrofia óptica, entre otras.<sup>1-4</sup> Los pacientes con HNC presentan un mayor riesgo anestésico, pues la insuficiencia respiratoria, hipotonía generalizada, alteraciones en la succión y convulsiones refractarias, aumentan la probabilidad de desenlaces perioperatorios insatisfactorios.<sup>5,6</sup> Al corresponder a una enfermedad huérfana, la literatura disponible es escasa, por lo cual es importante el reporte de este caso.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 meses de edad y 12 k de peso, con diagnóstico de HNC, en tratamiento actual con benzoato

de sodio (1 g/8h), topiramato (25mg/ 8h), vigabatrina (500 mg/12h), fenitoina (45 mg/día) y dextrometorfano (60 mg/día). Debido al manejo inadecuado de secreciones y frecuentes episodios de broncoaspiración secundarios al trastorno de la deglución, fue programado en un contexto tiempo-sensible para la realización de gastrostomía abierta más funduplicatura de Nissen (**figuras 1A y 1B**). Como antecedente prenatal se anotó desprendimiento de placenta durante el tercer trimestre de gestación. El nacimiento por parto vaginal a las 39 semanas, con Apgar 7/10 y 10/10 a los cinco y diez minutos. El diagnóstico de la HNC se confirmó a los tres meses de edad mediante la relación entre la glicina en líquido cefalorraquídeo y la del plasma compatible con con esta patología.



**Figura 1A.** Transoperatorio del paciente con HCN

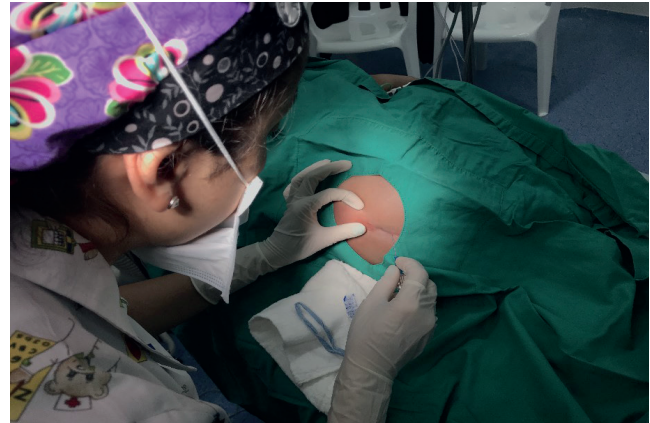
Se lleva a cirugía con monitorización no invasiva de la tensión arterial, electrocardiograma, pulsoximetría, temperatura esofágica y se adecúa manta térmica a 37°C. Teniendo en cuenta los parámetros antropométricos del paciente se trazaron los objetivos para la perfusión de remifentanilo y propofol, según modelo de Rigby-Jones®



**Figura 1B.** Transoperatorio paciente con HN

en software iTIVA® (Total Intravenous Anesthesia) en dosis sitio-efecto de 7 ng/ml y 3.5 mcg/ml para la inducción respectivamente, y mantenimiento a 5 ng/ml y 2.0 mcg/ml. Se realizó laringoscopia directa e intubación traqueal con tubo número 4,0 cuyo neumotaponador se infló con 0.5 ml de aire hasta 15 cm H<sub>2</sub>O. Se inició ventilación controlada por presión para garantizar volúmenes corrientes entre 6-8 ml/k. Se realizó protección gástrica con ranitidina (1 mg/k), profilaxis de náuseas y vómito posoperatorios con dexametasona (0.15 mg/k) y analgesia transoperatoria con sulfato de magnesio (360 mg/iv). Se calcularon los líquidos endovenosos de perfusión intraoperatoria: mantenimiento, ayuno y pérdidas quirúrgicas y sanguíneas permisibles. El sangrado transoperatorio aproximado fue de 100 cc. Al finalizar el procedimiento se procedió con analgesia caudal mediante bolo de 12 ml de bupivacaína al 0.125% para bloqueo hasta T4 (**figuras 2A y 2B**). El paciente recuperó la ventilación espontánea y el nivel de conciencia 15 minutos después de suspender la TIVA, se extubó en el quirófano a los 10 minutos. El paciente presentó desaturación con aumento de la presión de vía aérea y dificultad respiratoria por broncoespasmo que requirió ventilación asistida con oxígeno al 100% y manejo con beta dos inhalado de corta acción (salbutamol) en dosis de 200 mcg. Después del tratamiento la evolución favorable y recuperó permeabilidad de la vía aérea. Una vez se observó un buen patrón

ventilatorio se trasladó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.



**Figura 2A.** Analgesia caudal, lado izquierdo



**Figura 2B.** Analgesia caudal, lado derecho

## DISCUSIÓN

En la actualidad se conocen cuatro tipos de HNC, de acuerdo con la edad de aparición: 1) la variante neonatal es la más común con una tasa de mortalidad de 30%, los síntomas se manifiestan en los primeros días de vida con dificultad para la alimentación, trastornos en la succión, hipotonía, letargo y convulsiones; 2) la variante infantil, se manifiesta después de los primeros seis meses de vida con crisis convulsiva como su manifestación principal, aunque puede cursar con sintomatología similar a la variante neonatal pero con una menor intensidad incluyendo retraso en el desarrollo psicomotor; 3) la forma tardía es poco frecuente, suele ocurrir entre los dos años y la tercera década de la vida; y 4) la variante transitoria es la menos común, la presentación clínica es similar a la neonatal, aunque los niveles elevados

de glicina en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sintomatología clínica se resuelven en un período de dos a ocho semanas.<sup>1,4</sup> La HNC es una etiología congénita y se caracteriza por una alteración del metabolismo de la glicina, aminoácido simple que ejerce un efecto modulador inhibitorio sobre el sistema nervioso central. A partir de la terminal nerviosa la glicina se libera dentro de la sinapsis, se une al receptor en la membrana posináptica y genera su efecto. La alteración sobre la neurotransmisión en la HNC varía dependiendo de la edad de presentación. En adultos genera inhibición a través de la hiperpolarización de los canales de cloro. Por el contrario, en los pacientes pediátricos la glicina adquiere potencial excitatorio, promoviendo la despolarización neuronal así como un efecto agonista prolongado en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que desencadena el desarrollo de convulsiones y lesiones neuronales en la corteza cerebral, hipocampo y en el cerebelo. Los pacientes con HNC presentan periodos de potencial de acción temprano, que son inversamente proporcionales a la edad, lo que explica los tiempos prolongados en el efecto farmacológico y en la eliminación de agentes anestésicos halogenados como el sevoflurano.<sup>5,7,8</sup> Los desenlaces reportados acerca de la utilización de las diferentes técnicas anestésicas en la población pediátrica con esta patología son contradictorios. Se han reportado casos de sedación hasta por 24 horas con hidrato cloral y apnea prolongada con la aplicación de un solo anestésico como el sevoflurano. Se han descrito factores que prolongan la recuperación anestésica, como la premedicación, la utilización de bloqueantes neuromusculares, opiáceos y la exposición prolongada a fenómenos desencadenantes de hipotermia. Por el contrario, con la utilización de agentes inhalados como el óxido nitroso, xenón y halotano, se ha reportado un pronto despertar.<sup>5,9,10</sup> El tratamiento de estos pacientes se basa en evitar las convulsiones de difícil manejo en el posoperatorio, las cuales afectan directamente la función respiratoria y aumentan el riesgo de falla ventilatoria aguda, por lo que se sugiere la administración transoperatoria de fármacos anticonvulsivantes. Por la misma razón es prudente mantener el benzoato de sodio y el dextrometorfano para reducir las concentraciones plasmáticas de glicina y antagonizar su efecto posináptico.<sup>4,10</sup> Los receptores NMDA también están comprometidos en la etiología de la HNC y por ello se recomienda el uso de la ketamina como parte del manejo anestésico. Esta estrategia no se utilizó en el paciente debido a que ya estaba en tratamiento con dextrometorfano.<sup>10</sup> Por otra parte, también se ha evaluado el uso de sulfato de magnesio como antagonista del receptor NMDA, pero debido a su efecto vasodilatador asociado con hipotensión y debilidad muscular residual, algunos autores sugieren no aplicarlo en pacientes con HNC. Eizaga y col. reportaron el uso de sulfato de magnesio en los pacientes pediátricos expuestos por largos períodos a infusiones de opioides, con el objetivo de prevenir episodios de hiperalgesia mediada por los mismos. En nuestro caso el paciente recibió una infusión continua de remifentanilo en anestesia total intravenosa y con el fin de evitar una potencial hiperalgia, se optó por la administración de 30 mg/kg/iv (dosis única) de sulfato de magnesio.<sup>10,11</sup> Un hallazgo frecuente en los pacientes con HNC

secundario al trastorno neurológico de base es el reflujo gastroesofágico, con probabilidad de broncoaspiración. Por consiguiente, se debe considerar una secuencia de inducción rápida, administración de fármacos procinéticos como la metoclopramida, y medicamentos que induzcan la disminución del PH gástrico como los antagonistas H<sub>2</sub>.<sup>9,10</sup> Algunos autores como Alleey y col. no recomiendan utilizar agentes neuromusculares despolarizantes, sobretudo en pacientes con hipotonía. Sugieren los no despolarizantes de acción corta como la opción más apropiada para este tipo de pacientes. Así mismo estos autores dan como alternativa para no utilizar bloqueantes neuromusculares, inducción inhalatoria con sevoflurano o la combinación de propofol-remifentanilo, siendo esta última la que se usó en nuestro caso.<sup>10</sup>

## CONCLUSIÓN

Las consideraciones anestésicas en los pacientes pediátricos con errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, como la hiperglicinemia no cetósica (HNC), son determinantes para hacer una planeación cuidadosa y de abordaje multidisciplinario de todo el periodo perioperatorio y evitar complicaciones o eventos adversos durante la atención de estos pacientes secundarias a la patogenia natural de su enfermedad dado por su compromiso sobre los receptores NMDA, placa neuromuscular y su potencial respuesta a los agentes anestésicos empleados.

El objetivo de este reporte de caso es compartir la experiencia inicial de un grupo de anestesiólogos y unidad de cuidado intensivo pediátrico para la planeación e intervención a una enfermedad huérfana, de la cual existe limitada evidencia en la literatura porque la investigación clínica y científica es difícil de realizar.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

### Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FUENTE DE FINANCIACIÓN

Financiación por los autores mismos.

## REFERENCIAS

1. Chiu C-F, Lin J-L, Lin J-J, Tseng M-H, Lo F-S, Chiang M-C. Nonketotic Hyperglycinemia of Infants in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(5):420–6. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.10.008
2. Ramirez N, Flynn JM, Casalduc F, Rodriguez S, Cornier AS, Carlo S. Musculoskeletal manifestations of neonatal nonketotic hyperglycinemia. *J Child Orthop.* 2012;6(3):199–203. doi: 10.1007/s11832-012-0407-1
3. Genç Sel Ç, Kılıç M, Yüksel D, Aksoy A, Kasapkara ÇS, Ceylaner S, et al. Nonketotic hyperglycinemia: Clinical range and outcome of a rare neurometabolic disease in a single-center. *Brain Dev.* 2017;40(10):865–875. doi: 10.1016/j.braindev.2018.06.007
4. Suzuki Y, Kure S, Oota M, Hino H, Fukuda M. Nonketotic Hyperglycinemia: Proposal of a Diagnostic and Treatment Strategy. *Pediatr Neurol.* 2010;43(3):221–4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.018
5. August DA, Nguyen HG. Nitrous oxide for glycine encephalopathy: Correspondence. *Pediatr Anesth.* 2010;20(10):974–6. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03412.x
6. Berrío Valencia MI, Martínez Ochoa CM, Durango Gómez HC. Complicaciones anestésicas en pacientes con errores innatos del metabolismo sometidos a cirugía no cardiaca. *Rev Colomb Anestesiol.* 2013;41(4):257–60. doi: 10.1016/j.rca.2013.05.010
7. Kure S. Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia). *Brain Dev.* 2011;33(9):753–7. doi: 10.1016/j.braindev.2011.03.001
8. Liu C-M, Fan S-Z. Glycine encephalopathy and delayed emergence from anesthesia. *Anesth Analg.* 2006;103(6):1631. doi: 10.1213/01.ane.0000247193.72647.d7
9. Barker C, Jefferson P, Ball DR. Glycine Encephalopathy and Anesthesia: *Anesth Analg.* 2007;105(2):544. doi: 10.1213/01.ane.0000265701.64299.92
10. Tobias J, Allee J. Perioperative care of a child with non-ketotic hyperglycinemia. *Saudi J Anaesth.* 2010;4(3):197-201. doi: 10.4103/1658-354X.71578
11. Eizaga Rebollar R, García Palacios MV, Morales Guerrero J, Torres LM. Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the Super Adjuvant. *Pediatr Anesth.* 2017;27(5):480–489. doi: 10.1111/pan.13129

