

## Déficit parcial de ornitín-carbamil-transferasa. A propósito de un caso



### *Partial deficiency of ornithine transcarbamylase. A case report*

*Sr. Director:*

#### Introducción

Los desórdenes del ciclo de la urea, con una incidencia estimada de 1:8.000, se deben a una alteración en la eliminación de amonio o en la síntesis de arginina con afectación del ciclo de Krebs<sup>1</sup>. La deficiencia de una de las enzimas de la ureagénesis o el fallo de transporte de sus metabolitos provoca la síntesis inadecuada de urea y acumulación de amonio en todas las células del organismo. El déficit de ornitín carbamil transferasa (OCT) es el más frecuente caracterizado por un amplio espectro de presentaciones clínicas<sup>2</sup>.

El síntoma principal es la hiperamonemia que se puede presentar después del nacimiento o a cualquier edad. Este síntoma puede conducir a la muerte o a discapacidad neurológica severa.

Los pacientes afectados de OCT requieren restricciones proteicas y una mínima descompensación puede suponer un riesgo para la vida y con ello el desencadenamiento de medidas urgentes<sup>1</sup>.

El problema de esta enfermedad rara es que debido a su presentación clínica, que resulta bastante inespecífica, no es reconocida por los profesionales, con lo cual su diagnóstico suele ser tardío.

#### Descripción del caso

Mujer de 66 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y artritis reumatoide. Fue ingresada en 2008 por episodios fluctuantes de alteraciones de la consciencia, disfasia y signos de disfunción neuronal en ausencia de tratamiento previo con valproato y sin datos de hepatopatía crónica. Se realizaron test de sobrecarga pro-

teica y de sobrecarga de alopurinol, que resultaron positivos, manifestando una intensa hiperamonemia. Tras ello se consideró un cuadro compatible con "Portadora de deficiencia parcial de OCT". Las analíticas realizadas mostraron cifras de amonio persistentemente elevadas. Neurología realizó seguimiento hasta que en 2009 se interrumpió.

En febrero de 2013 acude a urgencias por nuevo episodio de déficit neurológico, con disartria, ataxia, fluctuación del nivel de consciencia y alteración de las funciones sensoriales, acompañado de incontinencia fecal y vómitos. Refiere aumento de la ingesta de lácteos recomendado por un presunto diagnóstico de osteoporosis reciente.

Las alteraciones analíticas al ingreso fueron: amonio 154 µg/dl, plaquetas 533.000/µl, pH venoso 7,46 y bicarbonato 21,9 mmol/l. El resto de los parámetros analíticos resultaron normales. La evolución de las cifras de amonio durante el ingreso se muestra en la tabla 1.

Se suspendió todo aporte de proteínas. Se estabilizó el estado de la paciente con aporte de soluciones hipertónicas de glucosa, suplementadas con insulina de acción rápida por tratarse de una paciente diabética, para frenar el catabolismo y propiciar el anabolismo.

Como medicación de emergencia se prescribió arginina intravenosa, benzoato sódico intravenoso y carnitina intravenosa<sup>2-4</sup>. Dicha medicación intravenosa no es de disponibilidad habitual en un hospital de tercer nivel y se recurrió a la petición de un préstamo a un hospital de referencia de la Comunidad de Madrid. Hasta conseguir dicha medicación, el Servicio de Farmacia suministró arginina sobres (7 g/8 h), carnitina ampollas bebibles (1 g/8 h), ambos medicamentos comercializados y elaboró papelillos de benzoato sódico (4 g/8 h), este último a partir de materia prima de la cual disponía por atender otro caso de metabolopatía.

Se obtuvo un descenso inicial de los niveles de amonio, lo cual permitió no requerir el inicio del tratamiento intravenoso. Posteriormente las cifras de amonio volvieron a subir, pero como la paciente se mantuvo estable y consciente, se decidió mantener el tratamiento oral. Se añadió lactulosa y un complejo vitamínico enriquecido en vitamina B, minerales y oligoelementos.

La evolución posterior fue satisfactoria por lo que se dio de alta a la paciente en el séptimo día de ingreso y se programaron revisiones periódicas en el Servicio de Neurología.

El tratamiento farmacológico crónico pautado al alta fue: arginina sobres 7 g/12 h, fenilbutirato sódico comprimidos 1.500 mg/8 h, carnitina ampollas bebibles 1 g/

**Tabla 1.** Evolución de los niveles de amonio durante el ingreso

	Días/horas						
	Día 1/ 12:21	Día 2/ 06:02	Día 2/ 19:16	Día 3/ 11:59	Día 4/ 09:06	Día 6/ 09:39	Día 7/ 09:29
Niveles amonio (µg/dl)	154	93	239	159	249	111	192

8 h y polivitamínico 1 comprimido/8 h. Paralelamente el Servicio de Nutrición proporcionó instrucciones precisas para una adecuada restricción proteica y recomendó suprimir la ingesta de productos de composición desconocida.

## Comentario

El déficit de OCT se caracteriza por un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde las más severas hasta formas aparentemente asintomáticas<sup>1</sup>.

En la etapa neonatal los casos son fácilmente diagnosticados basándose en hallazgos bioquímicos, mientras que el diagnóstico se complica en casos de aparición tardía. En la mayoría de pacientes de sexo femenino, y en algunos de sexo masculino, la mutación aparece de novo y la madre no es portadora de la enfermedad. El diagnóstico se confirma identificando la mutación del ADN, aunque aproximadamente en el 20% de los pacientes la mutación no es identificada con técnicas estándar<sup>1,5</sup>.

La hiperamonemia y el exceso de glutamina parecen ser las causas desencadenantes de la encefalopatía con que se manifiestan los trastornos de la ureagénesis. Otros parámetros bioquímicos alterados son: baja arginina y citrulina plasmáticas y elevado ácido orótico y orotidina en orina. Se considera hiperamonemia significativa un valor de amonio plasmático >150  $\mu\text{mol/L}$  durante el período neonatal y >80  $\mu\text{mol/L}$ , posteriormente.

Las hiperamonemias leves o moderadas pueden acompañarse de rechazo del alimento, vómitos, mareos, ataxia, irritabilidad y espasticidad, compatibles con el caso que se presenta. Elevaciones superiores de amonio pueden asociarse a convulsiones, letargia, apnea y coma<sup>2</sup>. Éste último fue presentado por la paciente en un ingreso precedente.

El tratamiento de elección de emergencia consiste en arginina intravenosa 250-500 mg/kg/24 h (aminoácido esencial en este tipo de pacientes), quelantes de amonio (fenilacetato sódico intravenoso 250-500 mg/kg/24 h y benzoato sódico intravenoso 5,5 g/m<sup>2</sup>/24 h) y carnitina intravenosa 100 mg/Kg/24h (recomendada en presentaciones agudas)<sup>1-4</sup>.

Es fundamental vigilar el aporte excesivo de líquidos que, junto con el elevado aporte de sodio por parte de los quelantes de amonio, podría conducir a cambios osmolares que facilitan el edema cerebral. Por otra parte, un efecto secundario frecuente con el uso de quelantes a altas dosis es la hipopotasemia<sup>6</sup>. La eliminación de la ingesta proteica no debe prolongarse más de 48 h. Debe reincorporarse el aporte exógeno de proteína de forma ligera y escalonada, puesto que un régimen prolongado sin proteínas favorecerá la movilización de proteína endógena<sup>7</sup>.

Una vez estabilizada la situación, el tratamiento crónico consiste en arginina 100-150 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis y quelantes de amonio (benzoato 250 mg/kg/día en 3-4 tomas hasta 500 mg/kg/día y fenilbutirato 250 mg/kg/día hasta 600 mg/kg/día). La dosificación de dichos fármacos se ajustará en base a la situación basal del paciente en cuestión.

El fenilacético, tiene olor desagradable, que lo hace poco apropiado para su utilización oral de forma crónica. Por ello, se utiliza el fenilbutírico que es mejor tolerado<sup>2</sup>. Por otra parte, el empleo de carnitina, utilizada en situaciones agudas, es controvertido.

Para el control del estreñimiento se aconseja dieta rica en fibra así como tratamiento con lactulosa, si fuese necesario, para limitar la absorción intestinal de amonio. Los complejos vitamínicos enriquecidos en vitamina B, minerales y oligoelementos, especialmente antioxidantes, como el selenio, compensan las carencias originadas por las restricciones dietéticas.

En caso de comienzo de fiebre o vómitos, se debe reducir la ingesta proteica 50% y mantener la ingesta calórica utilizando un preparado especial energético sin proteínas.

Ante la presencia de signos clínicos que agraven el estado general, es crucial concienciar a los pacientes de acudir al hospital<sup>2</sup>.

## Bibliografía

- Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* [Internet] 2012. [acceso 4 de octubre de 2013]; 7:32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488504/>
- Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. [Internet] Asociación Española para el estudio de los errores congénitos del metabolismo. [acceso 29 de julio de 2013]. Disponible en: <http://ae3com.eu/recursos-protocolo.php>
- BIMDG. British Inherited Metabolic Disease Group [Internet]. Urea Cycle Disorder and Hyperammonaemia; 2012; [acceso 7 de octubre de 2013] Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk/protocols/documents.asp?o=2&tid=1>
- Lee B. Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2013 [acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-clinical-features-and-diagnosis?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=Urea+cycle+disorders&search=Urea+cycle+disorders&selectedTitle=1%7E41&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-clinical-features-and-diagnosis?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=Urea+cycle+disorders&search=Urea+cycle+disorders&selectedTitle=1%7E41&provider=noProvider)
- Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat* 2006;27(7):626-632.
- Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81 Suppl 1:S86-91.
- Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Smith W, Summar ML. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. *Crit Care Clin*. 2005;21(4 Suppl):S19-25.

M. Pellicer Corbí, C. Herranz Muñoz, G. Baldominos Utrilla, M. Fernández-Pacheco García-Valdecasas

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. España.*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [marta.pellicer@salud.madrid.org](mailto:marta.pellicer@salud.madrid.org)  
(Marta Pellicer Corbi).

Recibido el 3 de agosto de 2013; aceptado el 27 de noviembre de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1117