

# ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA: DEFICIENCIA DEL ENZIMA ORNITINTRANSCARBAMILASA

Eduarne Fz de Gamarra Martínez  
Ana Soler Ródenas  
Hospital de la Sta Creu i Sant Pau

SCFC- 20 de febrero de 2007



- **Ciclo de la urea**
- **Alteraciones del ciclo de la urea**
- **Diagnóstico y presentación clínica**
- **Manejo farmacoterapéutico**
  
- **Caso clínico tratado en nuestro hospital**



## Destinos metabólicos de los grupos amino...

- Degradación de proteínas (celulares e ingeridas) → aa
- Catabolismo aa → E oxidativa

aa → gr amino + esqueleto carbonado



Transferencia a  $\alpha$ -cetoglutarato  
→ glutamato

Otros tejidos →  $\text{NH}_3$  →  
transporte como glutamina o alanina

Glutamato  
deshidrogenasa  
(mitocondrias  
hepáticas)

$\text{NH}_4^+$

CICLO DE LA UREA





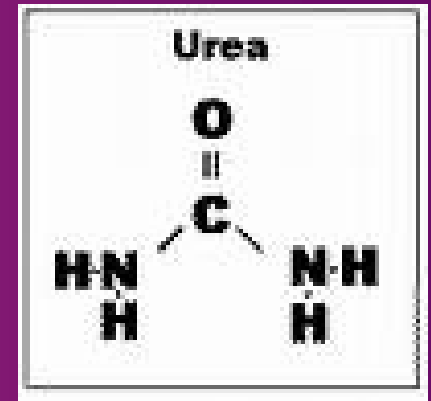
# CICLO DE LA UREA

- ruta bioquímica esencial para la excreción de N
- hepatocitos periportales



**AMONIO TÓXICO**

Transformaciones  
enzimáticas



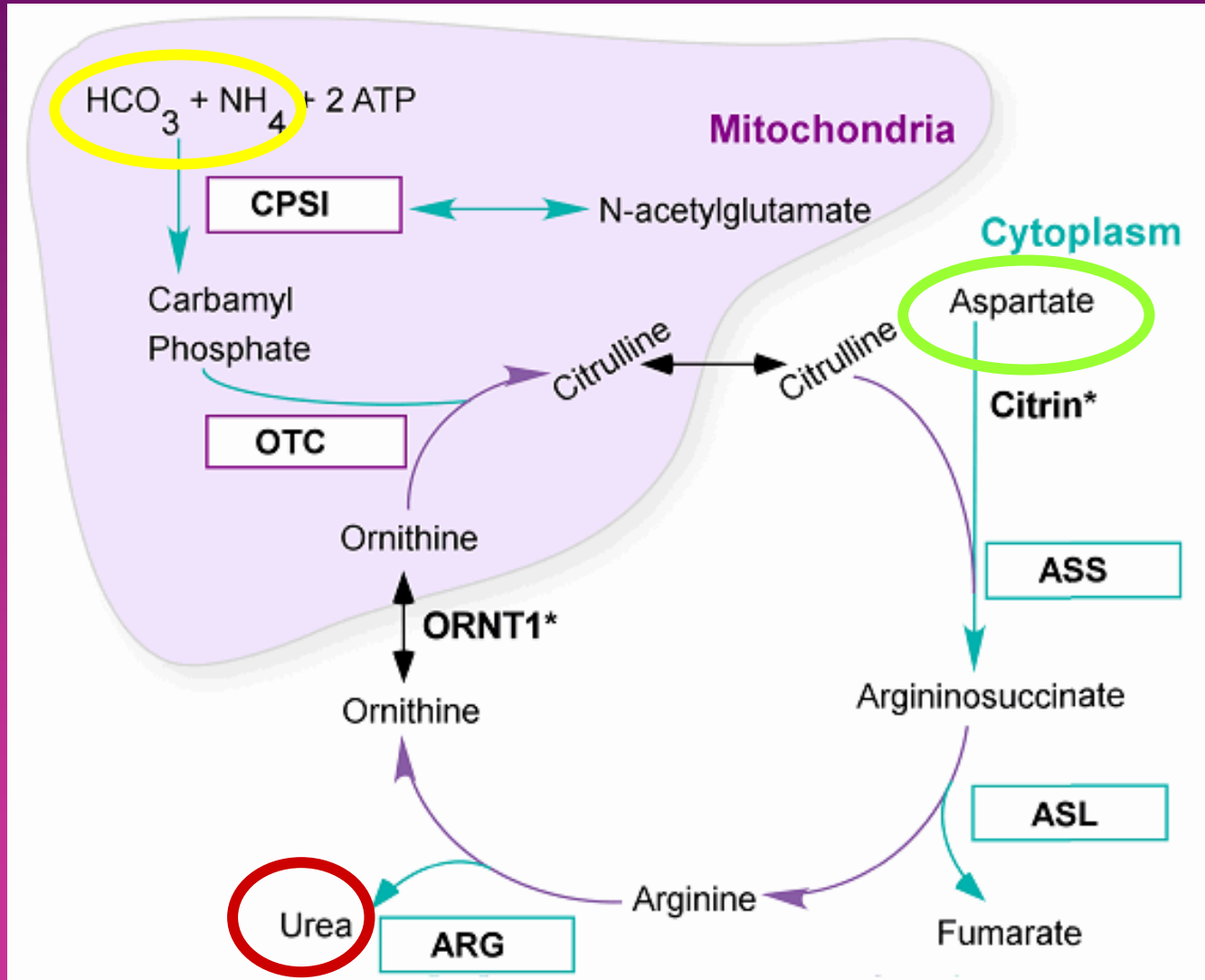
**UREA**

- no tóxico
- soluble en agua
- eliminación en orina



✓ Hans Krebs y Kurt Henseleit, 1932

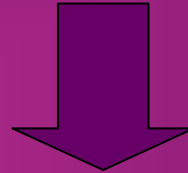
# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC



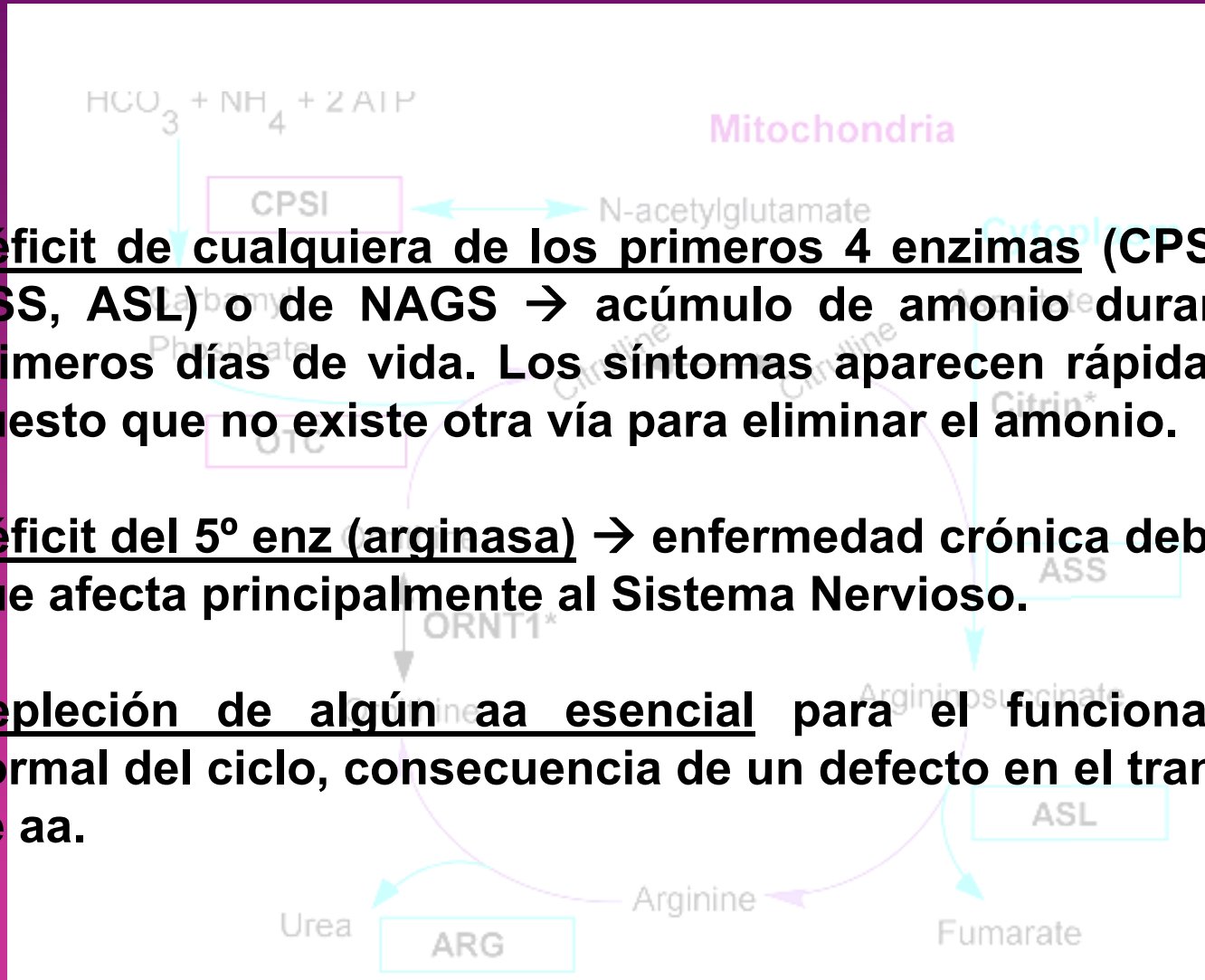


## Alteraciones del ciclo de la urea:

- patologías causadas por alteraciones genéticas heredadas o por mutaciones en los genes que codifican enzimas o transportadores implicados en la génesis de urea.



- Defectos en el metabolismo del nitrógeno producido en la transformación catabólica de las proteínas y otras moléculas nitrogenadas.
- Prevalencia: 1/30000 (aprox)



- **Déficit de cualquiera de los primeros 4 enzimas (CPS, OTC, ASS, ASL) o de NAGS** → acúmulo de amonio durante los primeros días de vida. Los síntomas aparecen rápidamente, puesto que no existe otra vía para eliminar el amonio.
- **Déficit del 5º enz (arginasa)** → enfermedad crónica debilitante que afecta principalmente al Sistema Nervioso.
- **Depleción de algún aa esencial para el funcionamiento normal del ciclo, consecuencia de un defecto en el transporte de aa.**



### Causas de alteraciones del ciclo de la urea:

- déficit CPS I
- déficit OTC
- déficit ASS = citrulinemia
- déficit ASL = aciduria argínicosuccínica
- déficit arginasa = hiperargininemia
- déficit N-acetilglutamato sintasa

### También deben considerarse...

- alt ttador de membrana de aa dibásicos (Lys, Arg, ornitina)
- alt ttador de ornitina en la membrana mitocondrial (hiperornitinemia)
- síndrome de homocitrulinuria
- alt ttador mitocondrial Ca-dependiente (citrulinemia tipo II)





## FORMAS DE PRESENTACIÓN

- Deficiencia severa o ausencia total de actividad enzimática: manifestación durante los primeros días de vida. Inicialmente niños normales → edema cerebral, letargia, anorexia, hipotermia...
- Deficiencia moderada o parcial: en situaciones de enfermedad o estrés se puede desencadenar una crisis de hiperamonemia.



## ALTERACIÓN DEL CICLO DE LA UREA....

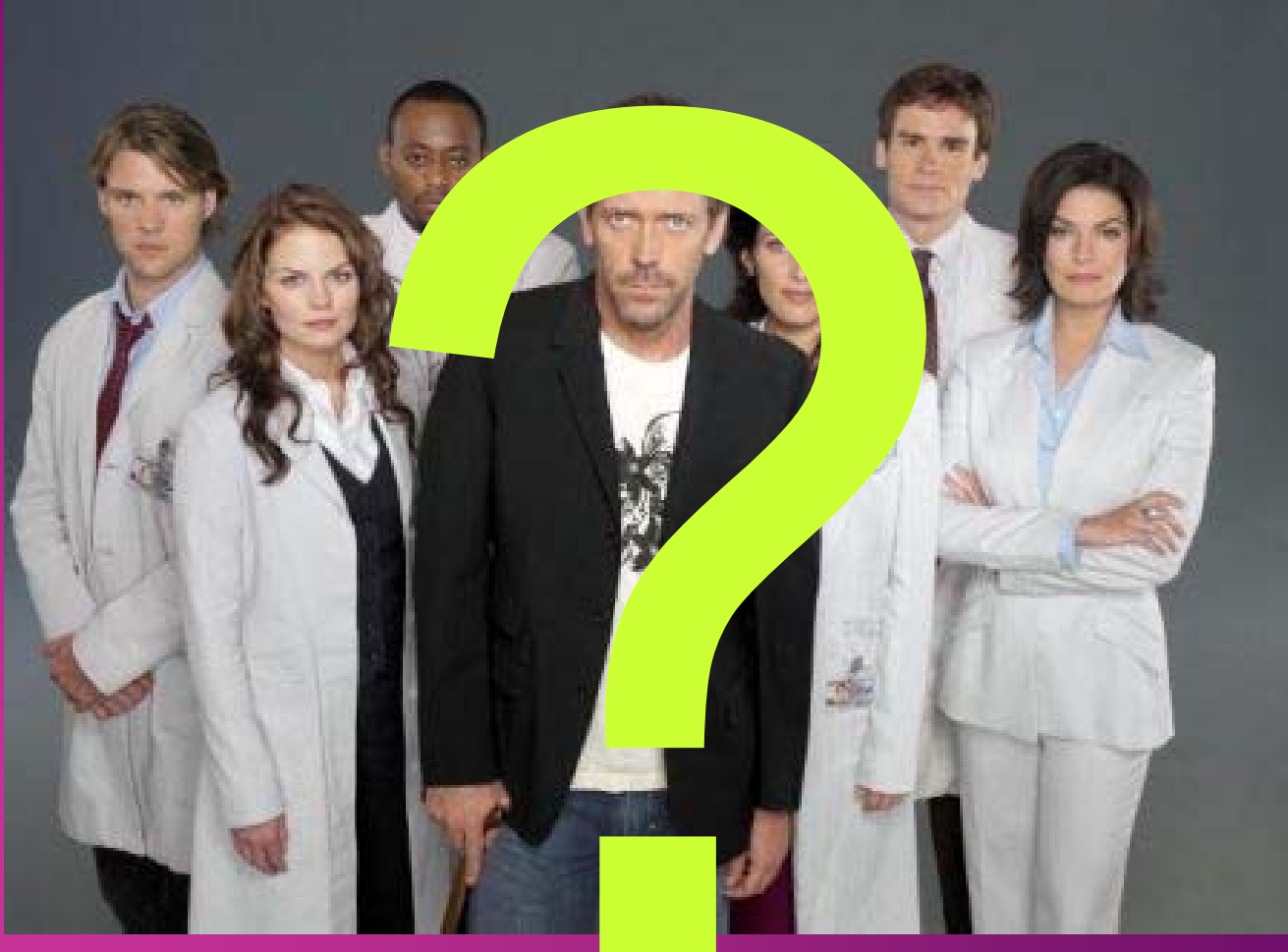
## ....HIPERAMONEMIA

- \* Diagnóstico diferencial de **otros cuadros que pueden causar hiperamonemia:**
  - \* alteraciones en la oxidación de ácidos grasos
  - \* acidurias orgánicas
  - \* hiperglicemia no-cetónica
  - \* acidosis láctica congénita
  - \* enfermedad hepática
  - \* QT
  - \* trasplantes
  - \* hiperamonemia transitoria del neonato
  - \* hepatitis viral
  - \* bypass vascular hepático
- \* Casos descritos... enmascaramiento de alteraciones del CU por tratamiento con valproico o haloperidol, Dx erróneo de Síndrome de Reye.



## CAUSAS DE HIPERAMONEMIA

- Hiperamonemia primaria: defectos de enz del CU o del transporte intermediario del CU (lisinuria con intolerancia a proteínas, síndrome HHH)
- Hiperamonemia secundaria → acidemias orgánicas: alt metab de aa ramificados, defectos en metab cobalamina, deficiencias biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa, deficiencia PC, deficiencia PDH, deficiencia B-oxidación de los AG, aciduria piroglutámica.
- Hiperamonemia adquirida: Snd Reye, tto con valproato, malnutrición (aporte insuficiente de arginina), derivaciones hepáticas por malformaciones o cirrosis, insuficiencia hepática (infección, intoxicación)



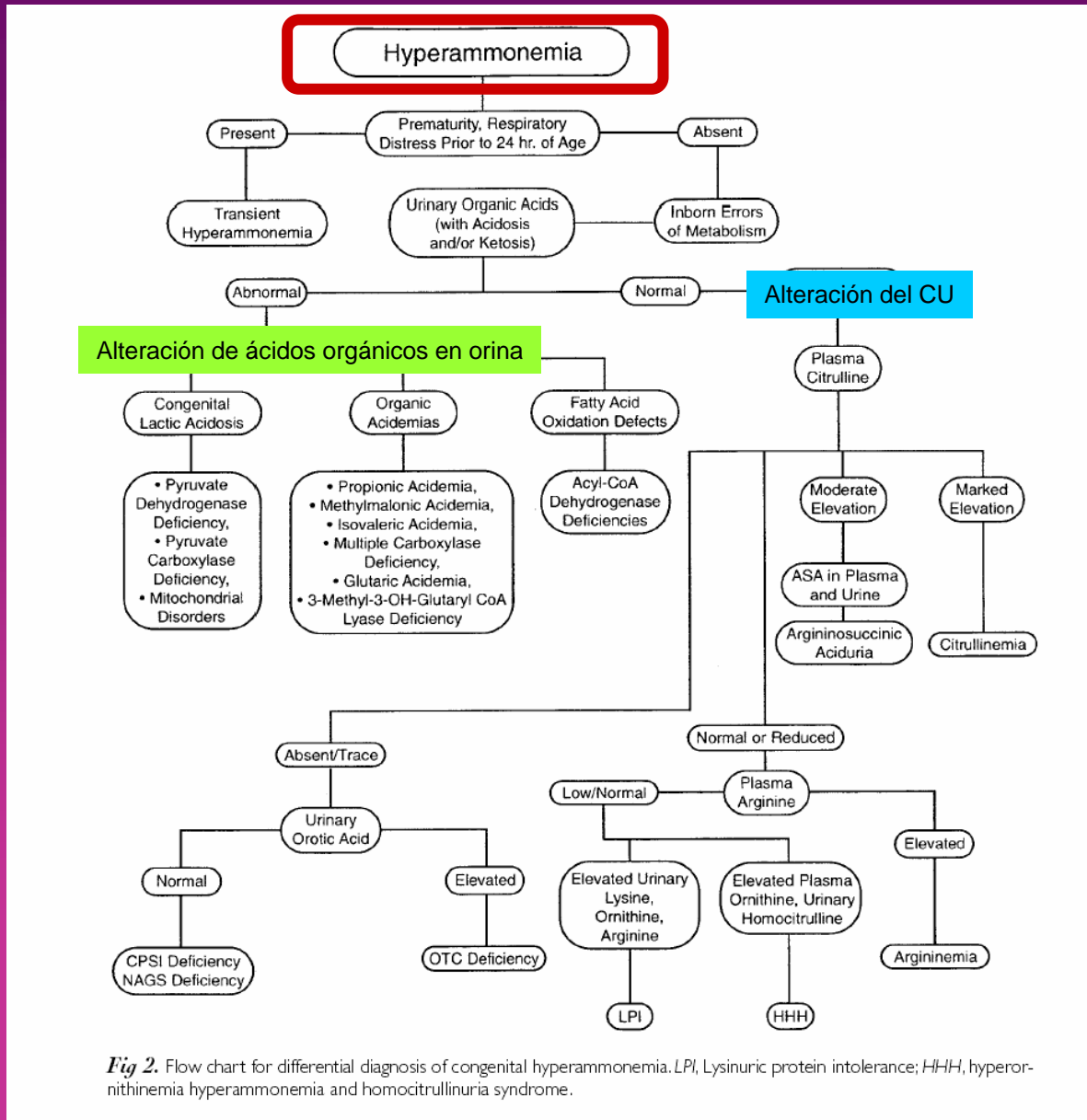


Fig 2. Flow chart for differential diagnosis of congenital hyperammonemia. LPI, Lysinuric protein intolerance; HHH, hyperornithinemia hyperammonemia and homocitrullinuria syndrome.



## IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ...

- Puede provocar daño cerebral y muerte
- Otros miembros de la familia pueden verse afectados → consejo genético
- Rápido inicio del tratamiento → mejor pronóstico

Amonio: casi exclusivamente tóxico en cerebro  
Cambios bioquímicos y estructurales  
Interferencias con metabolismo energético y de NT  
Edema cerebral (efecto osmótico de la glutamina)  
Astrocitos “hinchados” en anatomía patológica



## DIAGNÓSTICO

- Evaluación de parámetros clínicos, bioquímicos y moleculares.
- Deben considerarse también otros parámetros como la función hepática, la duración de la hiperamonemia o los fármacos administrados al paciente.

## **LABORATORIO:**

- amonio plasmático
- pH, CO<sub>2</sub>
- anión GAP
- aa en plasma y orina
- ácidos orgánicos en orina
- ácido orótico en orina
- lactato, acilcarnitina
- glucemia





## CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE AMONIO

- amonio  $> 150 \mu\text{mol/L}$  + anión GAP normal + glucemia normal  $\rightarrow$  fuerte sospecha de alteración del ciclo de la urea.

### AMONIO BASAL EN NN $>$ adultos

Adultos:  $< 50 \mu\text{mol/L}$

NN:  $< 110 \mu\text{mol/L}$

- 100-200  $\mu\text{mol/L}$ : asociados con síntomas como letargia, confusión, vómitos
- $> 200 \mu\text{mol/L}$ : coma







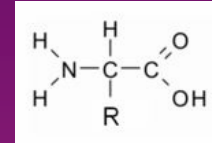
- **Nitrógeno ureico plasmático bajo + alcalosis respiratoria** (hiperamoniemia → estimulación respiratoria): característica de alteración del ciclo de la urea.



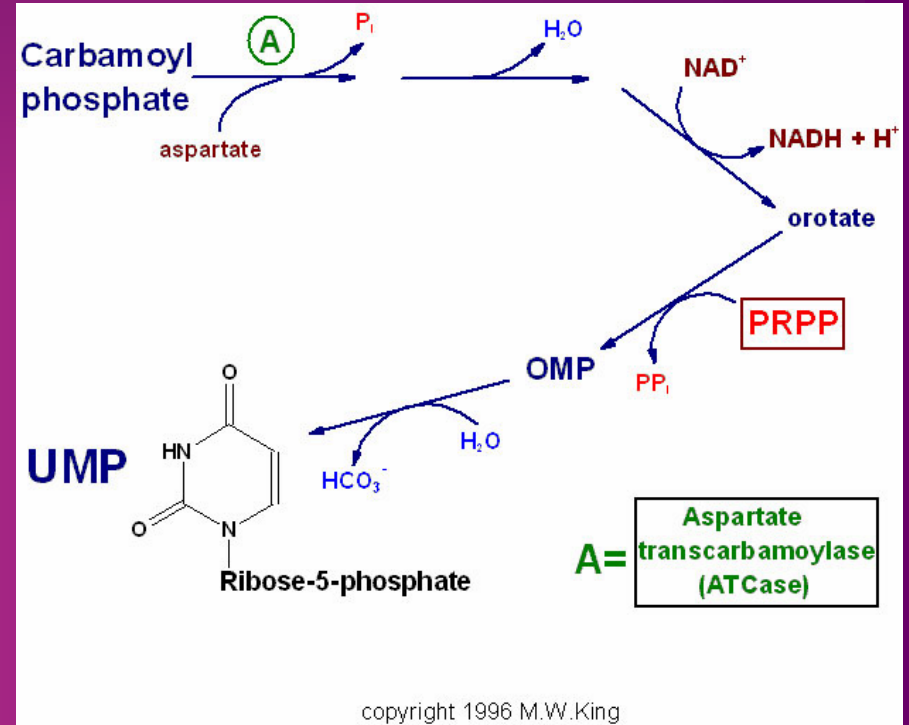
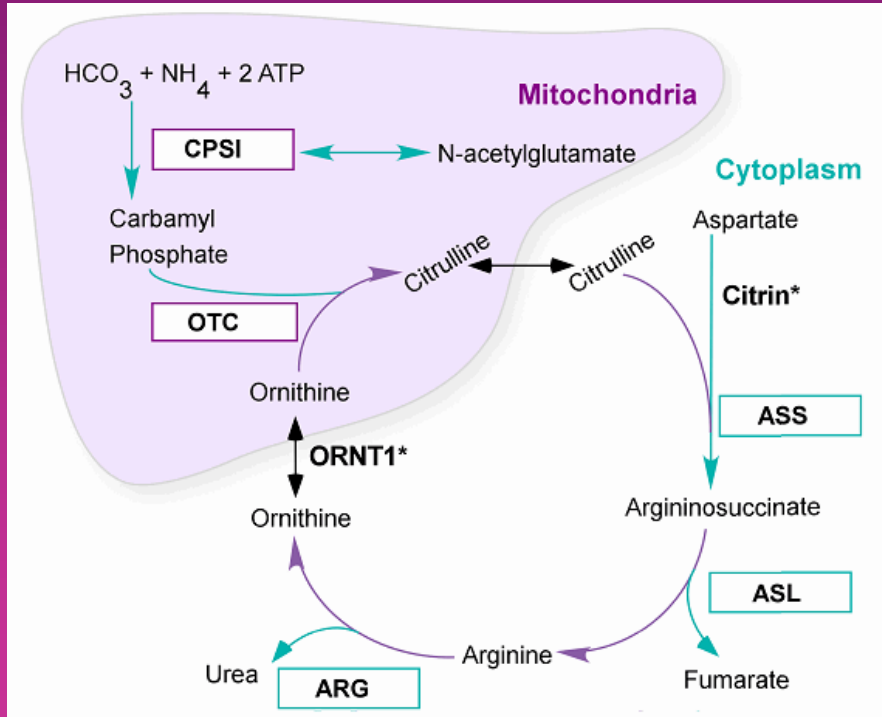
- **Acidosis metabólica o cetoacidosis**: más común en casos de hiperamoniemia causada por acidemia orgánica o acidosis láctica congénita → dx diferencial mediante determinación de ácidos orgánicos en orina y de lactato/piruvato en plasma.
- **Glucemia**: suele ser normal. En otras enfermedades metabólicas suele estar disminuida. Glucemia mantenida dentro de los límites normales: descartar síndrome hiperamoniemia/hiperinsulinemia.



## DETERMINACIÓN DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA Y ORINA: DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO



- **Glutamina, alanina y asparragina** (formas de almacenamiento de nitrógeno): normalmente elevadas.
- **Arginina** elevada (5-7 veces): característico de hiperargininemia (reducida en el resto de transtornos)
- **Citrulina:** diferenciación entre transtornos proximales/distales/citrulinemia. Citrulina es el producto de enzimas proximales, y sustrato de enzimas distales.
- **Ácido orótico en orina:** diferenciación entre déficit CPS y OTC
  - ✓ Ácido orótico: producido en situaciones de exceso de carbamil fosfato que entra en la ruta biosintética de pirimidinas.
- Determinación de **aa en orina y acilcarnitina en plasma** pone de manifiesto una aciduria orgánica.
- **pH y CO<sub>2</sub>:** variables según grado de edema cerebral e hiper/hipoventilación.

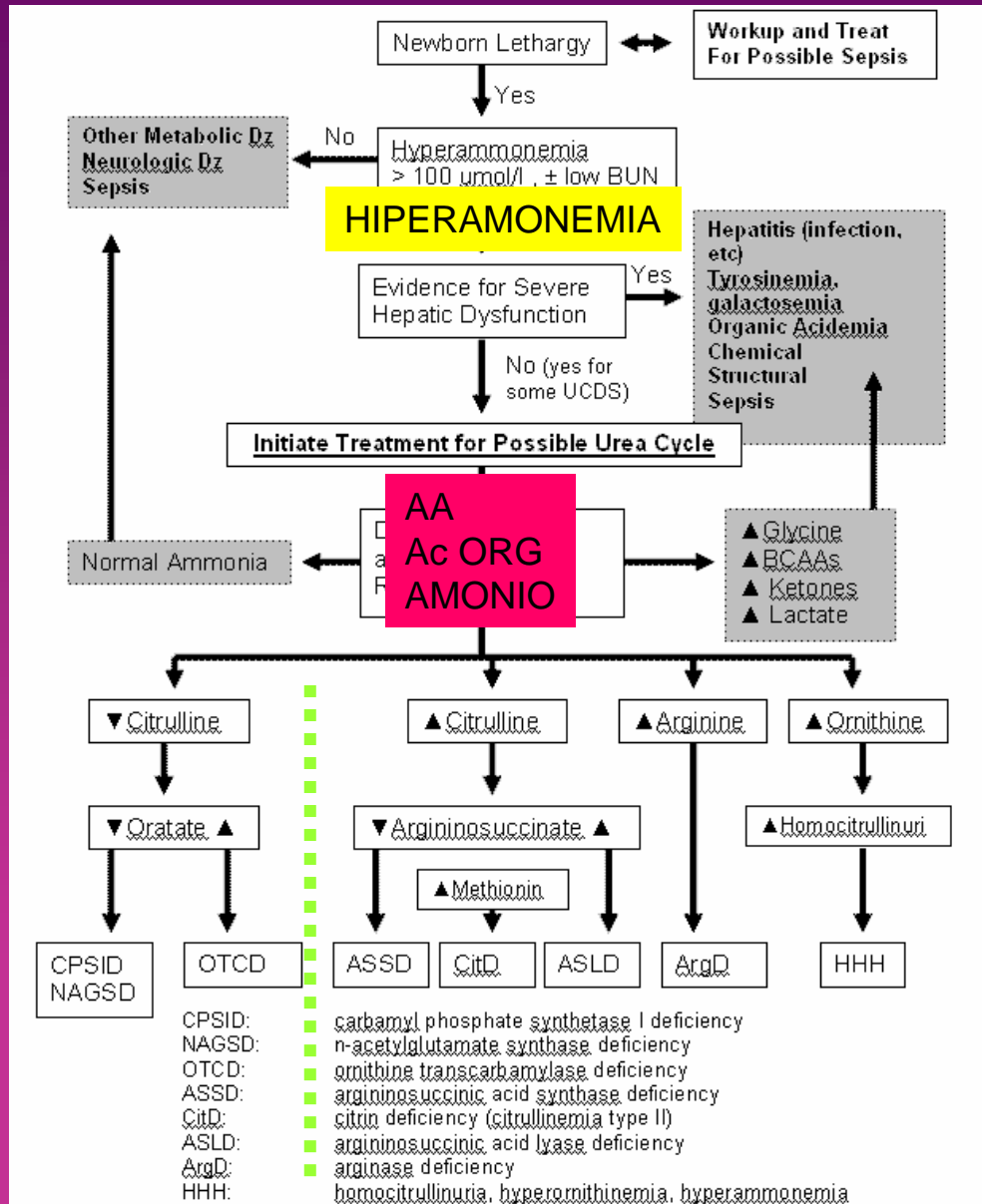




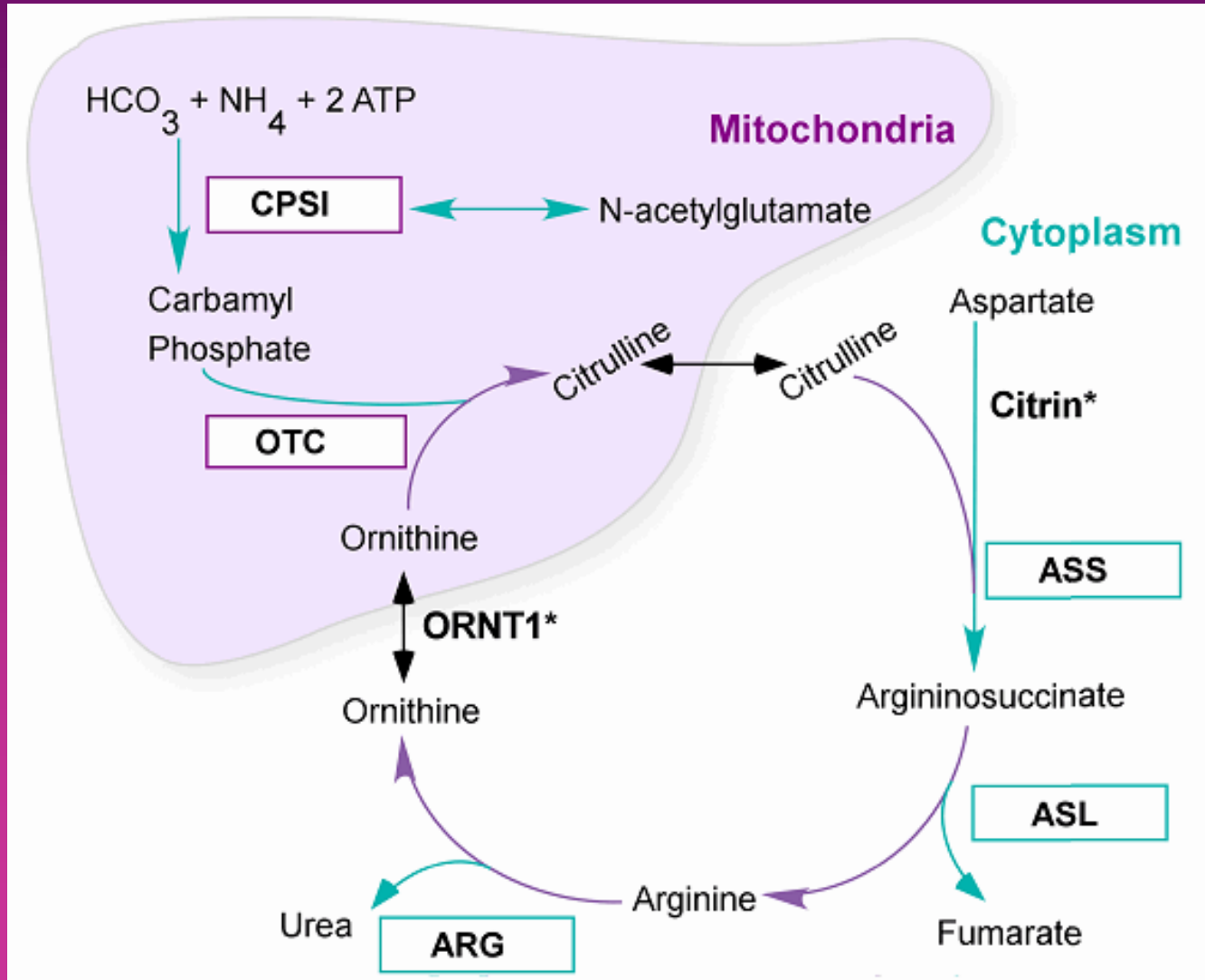
## DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO Y GENÉTICO

- Diagnóstico diferencial definitivo entre déficit CPS vs déficit OTC vs déficit NAGS requiere determinación de actividad enzimática mediante biopsia hepática.
  - ✓ La combinación de h<sup>a</sup> familiar, presentación clínica, determinación de aa y ácido orótico y/o dx molecular pueden dar información suficiente y eliminar los riesgos de biopsia hepática.
- Determinación enzimática ASS, ASL: en muestras de fibroblastos
- Determinación enzimática arginasa: en eritrocitos.
- Diagnóstico genético disponible para deficiencia CPS-I, OTC, citrulinemia y argininosuccinicaciduria.
- DÉFICIT OTC: 75% pacientes presentan mutación no identificable por análisis de DNA.

# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC



# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC





## PRESENTACIÓN CLÍNICA

- **Hiperamonemia: más severa cuanto más proximal es el déficit enzimático (CPS, OTC)**
- **Heterogenicidad en magnitud de hiperamonemia y edad de “debut” de la enfermedad según grado de déficit enzimático.**
- **Casos más severos: actividad enzimática nula → coma hiperamonémico en la primera semana de vida.**
- **Casos moderados: actividad enzimática residual, presentación en edades más tardías → episodios recurrentes de hiperamonemia.**



## PRESENTACIÓN CLÍNICA (cont)

### ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA EN NEONATOS

- **Déficit enzimático completo**
- **Embarazo a término sin complicaciones prenatales** (la circulación materna detoxifica el amonio acumulado)
- **1-5 días de vida:** alimentación pobre, vómitos, letargia, hiperventilación → orientación dx habitual: sepsis.
- **Progresión:** tremor, estupor, apnea, coma, aum P intracraneal, muerte (importancia del dx precoz)
- **Amonio > 1000 µmol/L** (normal < 110 µmol/L)
- **Otros síntomas:** hepatomegalia, elevación enzimas hepáticos y coagulopatías (aunque muchas veces la fx hepática permanece normal), alcalosis respiratoria (hiperventilación)
- **Posibles causas de muerte:** sangrado pulmonar, alteración vascular en el SNC.





## ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA EN NEONATOS

Neonato sintomático → determinación de amonio plasmático



Si  $> 150 \mu\text{mol/L}$  → determinación anión GAP + glucemia



Anión GAP  $< 20$  (normal)  
glucemia normal



DESORDEN  
CICLO UREA

Anión GAP  $> 20$   
o hiperglicemia:  
OTRA ALTERACIÓN  
METABÓLICA

Determinación de ác org en orina,  
aa plasmáticos, acilcarnitina



## PRESENTACIÓN CLÍNICA (cont)

### ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA CON “DEBUT” EN EDADES TARDÍAS

- **déficit enzimático parcial**
- **hiperamoniemia menos severa**
- desencadenada por: ↑ catabolismo → hiperamoniemia (infección, traumatismo, elevada ingesta proteica, estrés...)
- generalmente... pérdida de apetito, vómitos cíclicos, letargia... alteraciones de la conducta, desórdenes del sueño, alucinaciones, psicosis.
- Durante la hiperamoniemia: electroencefalograma encefalopático (slow wave), resonancia magnética con signos de atrofia cerebral inespecífica.



## TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

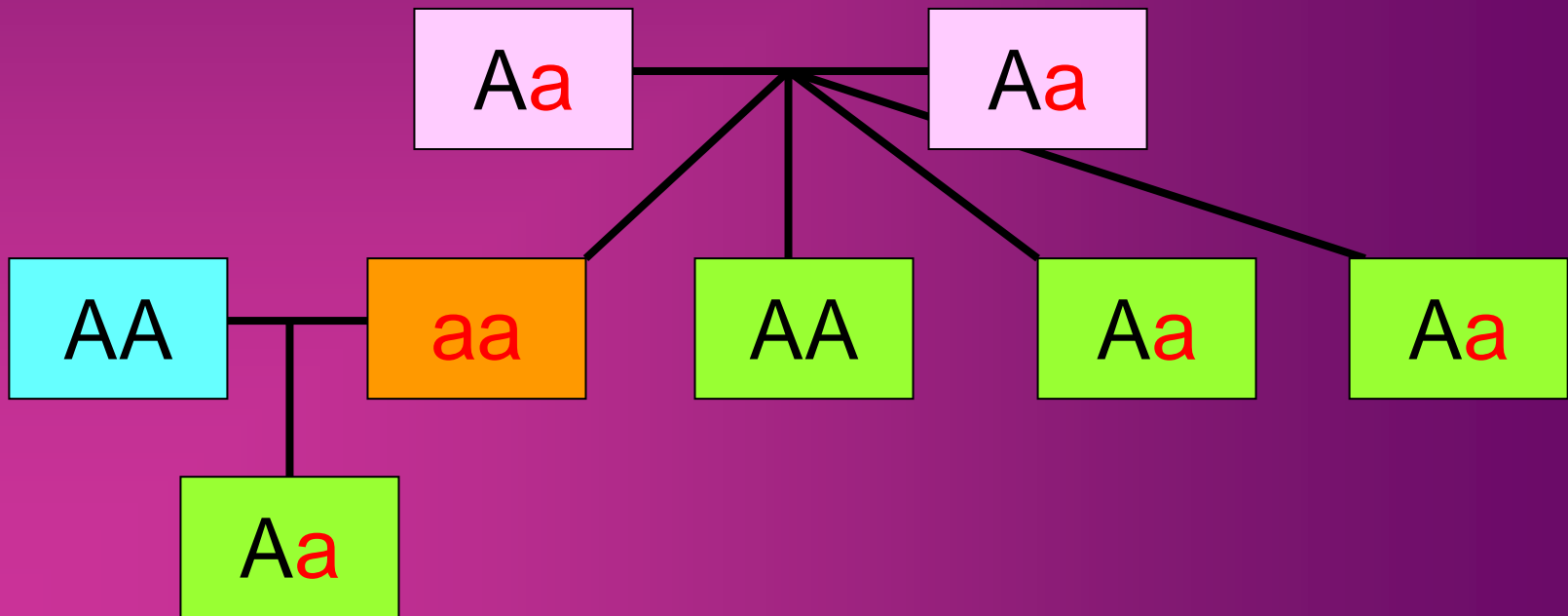


- **deficiencia OTC: enfermedad ligada al cromosoma X**
- **resto: herencia autosómica recesiva**
- **genes identificados → kits Dx mediante análisis DNA**



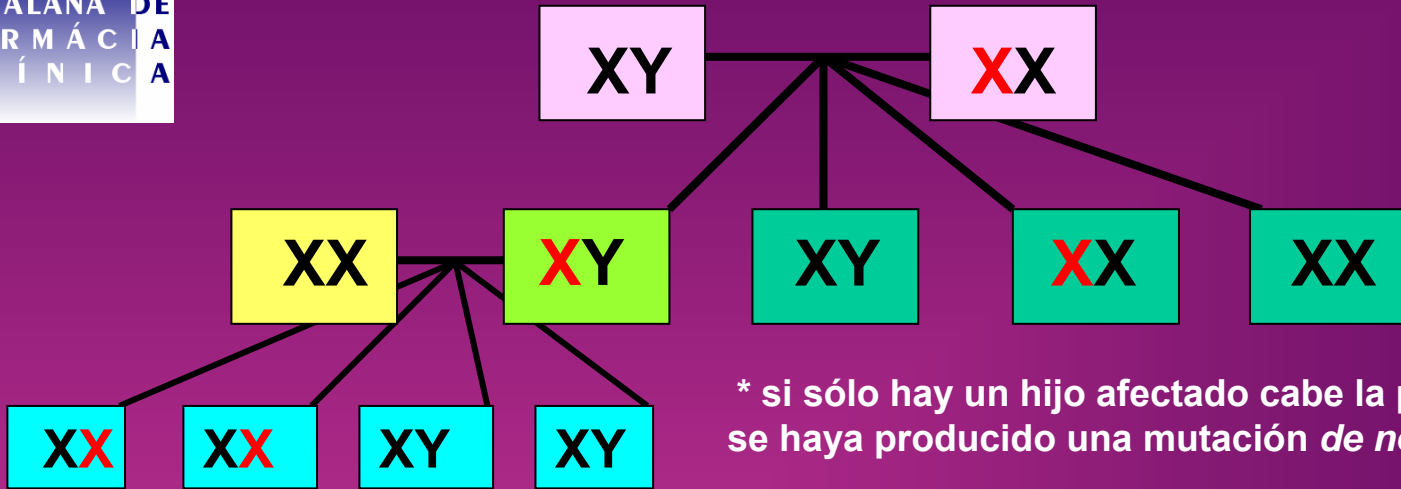
**CONSEJO GENÉTICO:** proporcionar información a los pacientes y familiares sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los trastornos genéticos con el fin de que puedan tomar **decisiones informadas** tanto médicas como personales.

**HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA**

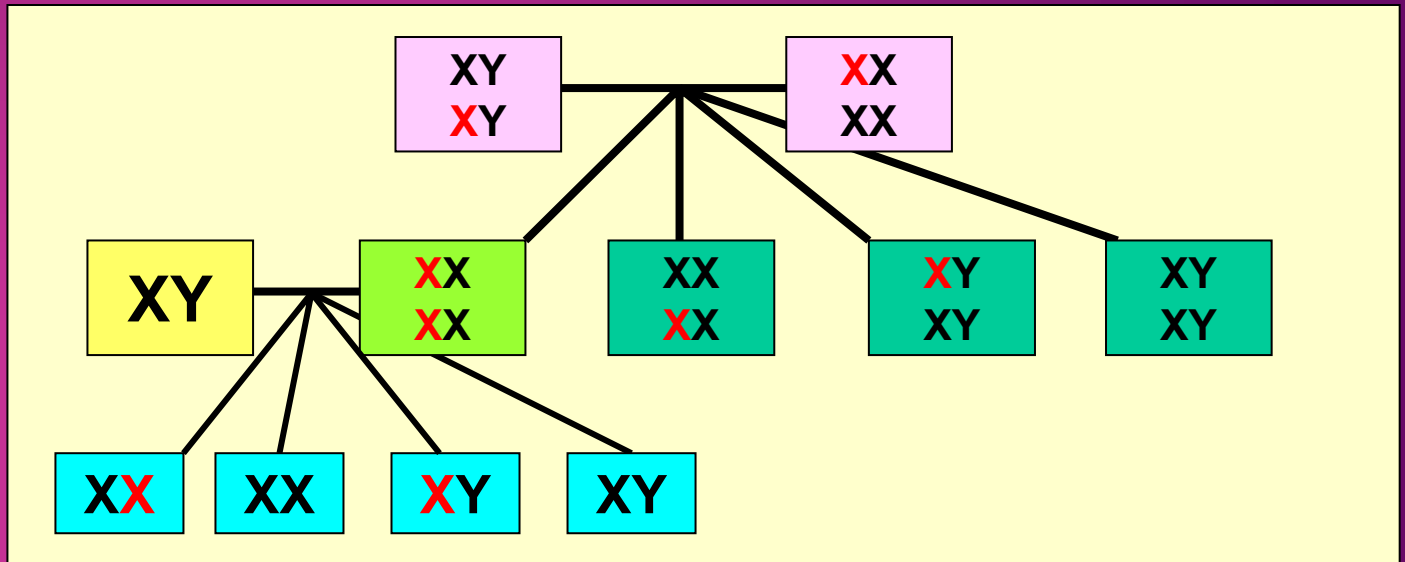




**HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X**



\* si sólo hay un hijo afectado cabe la posibilidad de que se haya producido una mutación *de novo*.





## CONSEJO GENÉTICO

Deficiencia OTC: los hombres que heredan la mutación estarán afectados; las mujeres podrán ser portadoras o manifestar síntomas (hiperamoniemia y daño neurológico) en distintos grados (15 % mujeres heterocigotas con déficit OTC presentan hiperamoniemia alguna vez en su vida)



- Hipótesis: **inactivación al azar del cromosoma X**
- Detección de heterocigotas OTC: ácido orótico basal normal, prueba del alopurinol, sobrecarga de proteínas.
  - ✓ Prueba del alopurinol: adm 100-300 mg alopurinol + determinación de orotidina y ácido orótico. Alopurinol aum la tendencia a acumular estos productos en mujeres portadoras (Hauser ER et al; Allopurinol-induced orotidinuria; N Engl J Med 1990; 322: 1641-5)
- **Riesgo de hiperamonemia** especialmente alto **durante el embarazo** y el periodo post-parto.
- Algunos **fármacos** como **costicosteroides** y **valproico** pueden desencadenar una crisis de hiperamonemia.

Diagnóstico prenatal: disponible para déficit CPS, OTC, ASL, ASS, ARG. Métodos: acumulación de sustratos en fluido amniótico, análisis enz en amniocitos, análisis DNA en eritrocitos fetales.



# TRATAMIENTO







## MANEJO DE LAS ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA



Equipo coordinado por un especialista en enfermedades metabólicas

Endocrinología, UCI, nefrología, cirugía, PHARMACY STAFF, laboratorio, enfermería, nutrición, trabajo social, genética.

**FORMULATE NITROGEN SCAVENING DRUGS  
CROSS CHECK DOSING ORDERS IN COMPLEX MANAGEMENT**



## TRATAMIENTO: OBJETIVOS

- 1) REDUCCIÓN DEL AMONIO PLASMÁTICO
- 2) MANEJO FARMACOLÓGICO QUE PERMITA LA EXCRECIÓN DEL EXCESO DE NITROGENO POR VÍAS ALTERNATIVAS
- 3) REDUCCIÓN DE LA CANTIDAD DE NITRÓGENO EN LA DIETA
- 4) REDUCCIÓN DEL CATABOLISMO MEDIANTE EL APORTE DE CALORÍAS PROCEDENTES DE CARBOHIDRATOS Y GRASAS
- 5) REDUCCIÓN DEL RIESGO DE DAÑO NEUROLÓGICO





## TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL COMA HIPERAMONÉMICO

\* Urea Cycle Disorders Consortium: Treatment Guidelines



### 3 principios independientes:

- Eliminación física del amonio mediante dialización
- Reversión del estado catabólico con suplementación calórica. En casos extremos: supresión hormonal.
- “Scavenging” farmacológico del exceso de nitrógeno.



## TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL COMA HIPERAMONÉMICO

Amonio > 300  $\mu\text{mol/L}$

- Establecer **vía aérea**
- Perfusión iv: mantener **situación hemodinámica** correcta, teniendo en cuenta la posible existencia de edema cerebral.
- Suplementación calórica en forma de **carbohidratos y lípidos** (NP o dieta oral libre de proteínas, 80 Kcal/kg/día) para limitar el catabolismo endógeno.
- Disminuir la absorción intestinal de amonio: **lactulosa/lactitol.**



## TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL COMA HIPERAMONÉMICO

- Bloqueo de la producción de amonio: adm iv de **arginina-HCl (250-500 mg/kg/d)** y **carnitina (200 mg/kg/d)**, mientras no se conozca el dx etiológico exacto de la hiperamonemia.
  - La **carnitina** ha demostrado eficacia en la eliminación de productos tóxicos en forma de acilcarnitinas (también en acidemias orgánicas y trastornos βoxidación AG)
  - **Arg** facilita la activación del CU a través de la NAGS y CPSI.
  - **Arg-HCl** puede producir acidosis metabólica hiperclorémica (ligero grado de acidosis reduce la cantidad de amonio que pasa la BHE) → adm por vía central seguida de NaHCO<sub>3</sub>.
  - **Arg**: precursor síntesis NO → valorar reducción de dosis si aparece vasodilación e hipotensión.
  - **Arg** en déficit ASS y ASL: 500-700 mg/kg/d. No adm en casos de déficit de arginasa.
  - **Arg** ↑ niveles plasmáticos de citrulina y ASA → eliminación renal (supone un alto porcentaje en la excreción de N)



## TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL COMA HIPERAMONÉMICO

- Administración de **BENZOATO SÓDICO** y/o **FENILBUTIRATO SÓDICO** (o fenilacetato) → vías alternativas para la excreción de N.
  - Una vez confirmado el dx de defecto congénito del CU, la administración de estos fármacos puede contribuir a la normalización de la amoniemia.
  - El benzoato puede administrarse por vía IV o SNG y posteriormente cambiar a vo
- Déficit NAGS: puede adm N-carbamilglutamato 100-300 mg/kg/d.



## TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL COMA HIPERAMONÉMICO

- Utilización de **métodos dialíticos** para conseguir una reducción rápida de los niveles de amonio plasmático (HD, hemofiltración, diálisis peritoneal) Puede suspenderse cuando los niveles de amonio son  $< 200 \mu\text{mol/L}$ . Puede aparecer hiperamonemia de rebote que requiera nueva dialización.
- **Restricción completa de proteínas**: no debe exceder las 24-48 horas. La depleción de aa esenciales provoca catabolismo proteico y liberación de nitrógeno. Recomendación: 50% aa esenciales (iniciar con  $0,5 \text{ g/kg/d}$  cuando amonio  $< 100 \mu\text{mol/L}$ )
- **Estabilización con fluidoterapia**: SG 10% + SF, vasopresores para evitar sobrehidratación y edema cerebral ( $\rightarrow$  evitar daño neurológico)



## A CONSIDERAR...

- Empleo de anticonvulsivantes y sedantes
- TTO ATB ← Valoración de una posible sepsis (aum catabolismo)
- Antieméticos: ondansetron
- Control electrolitos y balance ácido-base (c/6h)
- Evitar corticosteroides iv y ácido valproico
- Asegurar diuresis correctas
  
- Evaluación neurológica: EEG para valorar fx cerebral y determinar eficacia del tratamiento y pautas a seguir.
  
- Trastorno muy severo → valorar transplante hepático.

Corrección de alteraciones del CU



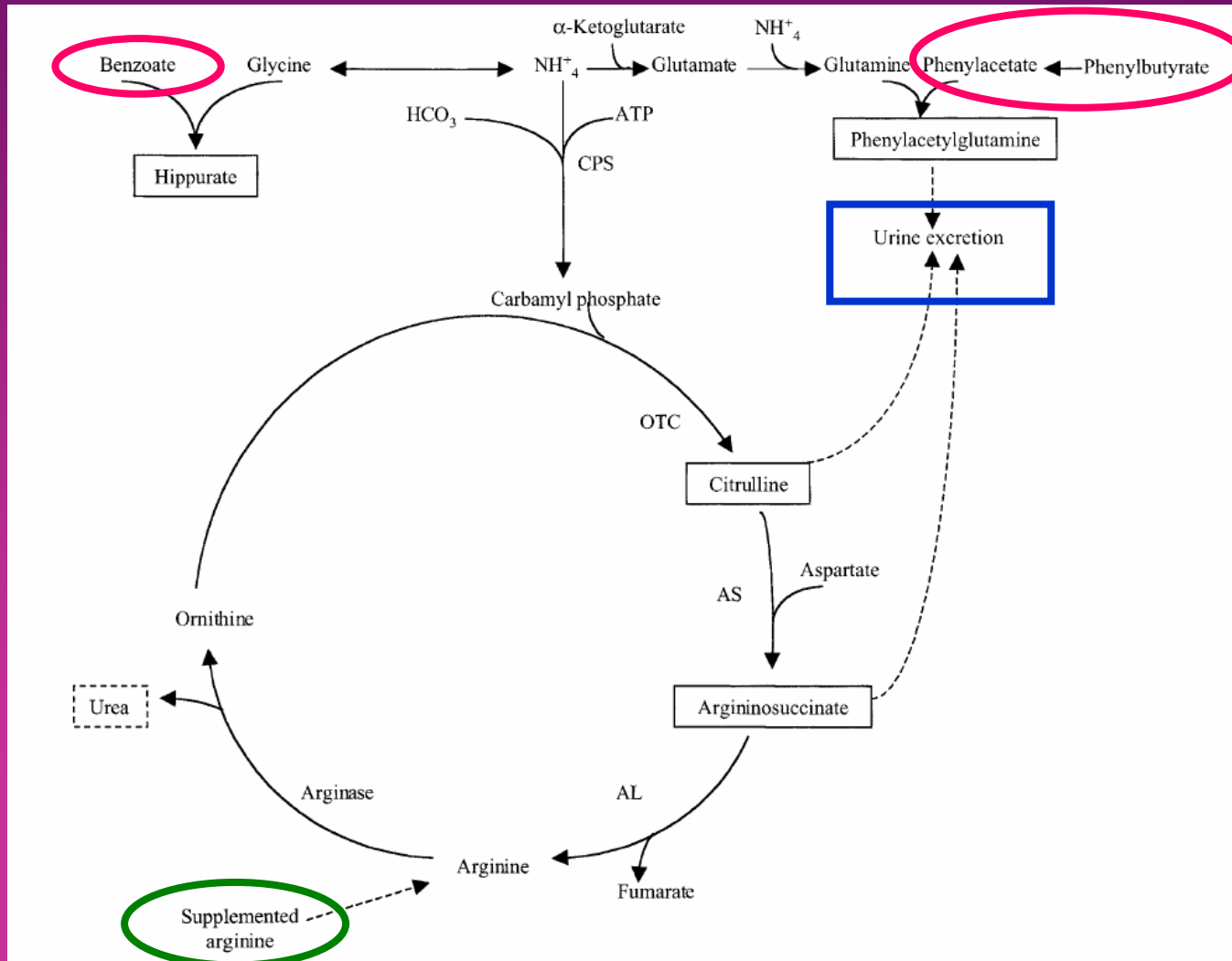
TRANSPLANTE HEPÁTICO

TERAPIA GÉNICA (I+D: adenovirus)





## VÍAS ALTERNATIVAS PARA LA EXCRECIÓN DE NITRÓGENO





## Fármacos depuradores del N...

### ...un poco de historia

- Descubrimientos “al azar”
  - Dr Brusilow, a partir de un artículo sobre tratamiento con arginina en un caso de citrulinemia (Walser M et al; Nitrogen metabolism in neonatal citrullinaemia; Clin Sci Mol Med 1977; 53: 173-81)
  - Dr Radin, a partir de un artículo publicado en 1914, en el que se citaba el uso de benzoato sódico para estimular la síntesis de hipurato y disminuir la excreción de N uréico (Lewis HB et al; Studies in the synthesis of hippuric acid in the animal organism; J Biol Chem 1914; 17: 225-31 y Sherwin CP et al; Toxicity of phenylacetic acid; J Biol Chem 1919; 17: 259-64)





## VÍAS ALTERNATIVAS PARA LA EXCRECIÓN DE NITRÓGENO

- **Objetivo:** excreción de nitrógeno en forma de productos diferentes de la urea.

**BENZOATO** + GLICINA →  
HIPURATO

1 mol N/mol benzoato  
D hab: 200-300 mg/kg/d  
Sit aguda: 500-700 mg/kg/d  
Ef adv: náuseas, vómitos,  
irritabilidad.

**FENILBUTIRATO** +  
GLUTAMINA →  
FENILACETILGLUTAMINA

2 moles N/mol fenilbutirato  
D: 200-600 mg/kg/d según se  
emplee en combinación con el  
benzoato o solo.



BENZOATO SÓDICO: acilación de la glicina (enz: glicina N-acil transferasa) → hipurato → elim renal.

FENILACETATO SÓDICO: conjugación con glutamina (enz: fenilacetilCoA glutamina-acil-transferasa) → fenilacetilglutamina → elim renal.

FENILBUTIRATO SÓDICO: activado en forma de éster y metabolizado por  $\beta$ -oxidación hepática a fenilacetil-CoA → conjugación con glutamina.

✓ Uso crónico por vía oral, ya que no tiene el sabor desagradable del fenilacetato



## Fármacos depuradores del N...

...¡¡PRECAUCIONES!!



- Excreción hipurato y fenilacetilglutamina  $\uparrow$  pérdida urinaria  $K^+$   $\rightarrow$  riesgo hipopotasemia y alcalosis metabólica
- Diferencias en metabolismo según edad  $\rightarrow$  ajuste dosis
- Efecto sinérgico con técnicas dialíticas  $\rightarrow$  mantener durante la HD

- Sobredosis  $\rightarrow$  agitación, convulsión, hiperventilación  $\rightarrow$  **IMPORTANTE** control dosis (fármacos poco habituales)
- Niveles plasmáticos/ anión gap  $> 1$  mEq/L  $\rightarrow$   $> 6$  mEq/L  $\rightarrow$  riesgo toxicidad.

- Fenilbutirato  $\rightarrow$  **nefrotóxica** –en mujeres con fenilacetilglutaminuria, defectos cardíacos

✓ Caso con fenilbutirato  $\rightarrow$  **beneficio** desde el 2º trimestre  $\rightarrow$  **BENEFICIO-BENEFICIO-RIESGO**

**Dos muertes notificadas por sobredosis benzoato/fenilacetato (edema cerebral, hipotensión, colapso cardiovascular)**



## Ammonul Dosage and Administration Summary Tables

**Patient Population: Neonates to Young Children: NAGS, CPS and OTC Deficiency**

	Components of Infusion Solution			Dosage Provided		
	Ammonul	Arginine HCl Injection, 10%	Dextrose Injection, 10%	Sodium Phenylacetate	Sodium Benzoate	Arginine HCl
<b>Loading Dose (90 min)</b>	2.5 mL/kg	2.0 mL/kg	greater or equal to 25 mL/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	200 mg/kg
<b>Maintenance Dose</b>	2.5 mL/kg/24 hr	2.0 mL/kg/24 hr	greater or equal to 25 mL/kg	250 mg/kg/24 hr	250 mg/kg/24 hr	200 mg/kg/24 hr



## Ammonul Dosage and Administration Summary Tables

**Patient Population: Neonates to Young Children: Unknown, ASD and ASL Deficiency**

	Components of Infusion Solution			Dosage Provided		
	Ammonul	Arginine HCl Injection, 10%	Dextrose Injection, 10%	Sodium Phenylacetate	Sodium Benzoate	Arginine HCl
<b>Loading Dose (90 min)</b>	2.5 mL/kg	6.0 mL/kg	greater or equal to 25 mL/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	600 mg/kg
<b>Maintenance Dose</b>	2.5 mL/kg/24 hr	6.0 mL/kg/24 hr	greater or equal to 25 mL/kg	250 mg/kg/24 hr	250 mg/kg/24 hr	600 mg/kg/24 hr



## Ammonul Dosage and Administration Summary Tables

Patient Population: Older Children and Adults: NAGS, CPS and OTC Deficiency

	Components of Infusion Solution			Dosage Provided		
	Ammonul	Arginine HCl Injection, 10%	Dextrose Injection, 10%	Sodium Phenylacetate	Sodium Benzoate	Arginine HCl
<b>Loading Dose (90 min)</b>	55 mL/m <sup>2</sup>	2.0 mL/kg	greater or equal to 25 mL/kg	5.5 g/m <sup>2</sup>	5.5 g/m <sup>2</sup>	200 mg/kg
<b>Maintenance Dose</b>	55 mL/m <sup>2</sup> /24 hr	2.0 mL/kg/24 hr	greater or equal to 25 mL/kg	5.5 g/m <sup>2</sup> /24 hr	5.5 g/m <sup>2</sup> /24 hr	200 mg/kg/24 hr





## Ammonul Dosage and Administration Summary Tables

Patient Population: Unknown, ASD and ASL Deficiency

	Components of Infusion Solution			Dosage Provided		
	Ammonul	Arginine HCl Injection, 10%	Dextrose Injection, 10%	Sodium Phenylacetate	Sodium Benzoate	Arginine HCl
<b>Loading Dose (90 min)</b>	55 mL/m <sup>2</sup>	6.0 mL/kg	greater or equal to 25 mL/kg	5.5 g/m <sup>2</sup>	5.5 g/m <sup>2</sup>	600 mg/kg
<b>Maintenance Dose</b>	55 mL/m <sup>2</sup> /24 hr	6.0 mL/kg/24 hr	greater or equal to 25 mL/kg	5.5 g/m <sup>2</sup> /24 hr	5.5 g/m <sup>2</sup> /24 hr	600 mg/kg/24 hr



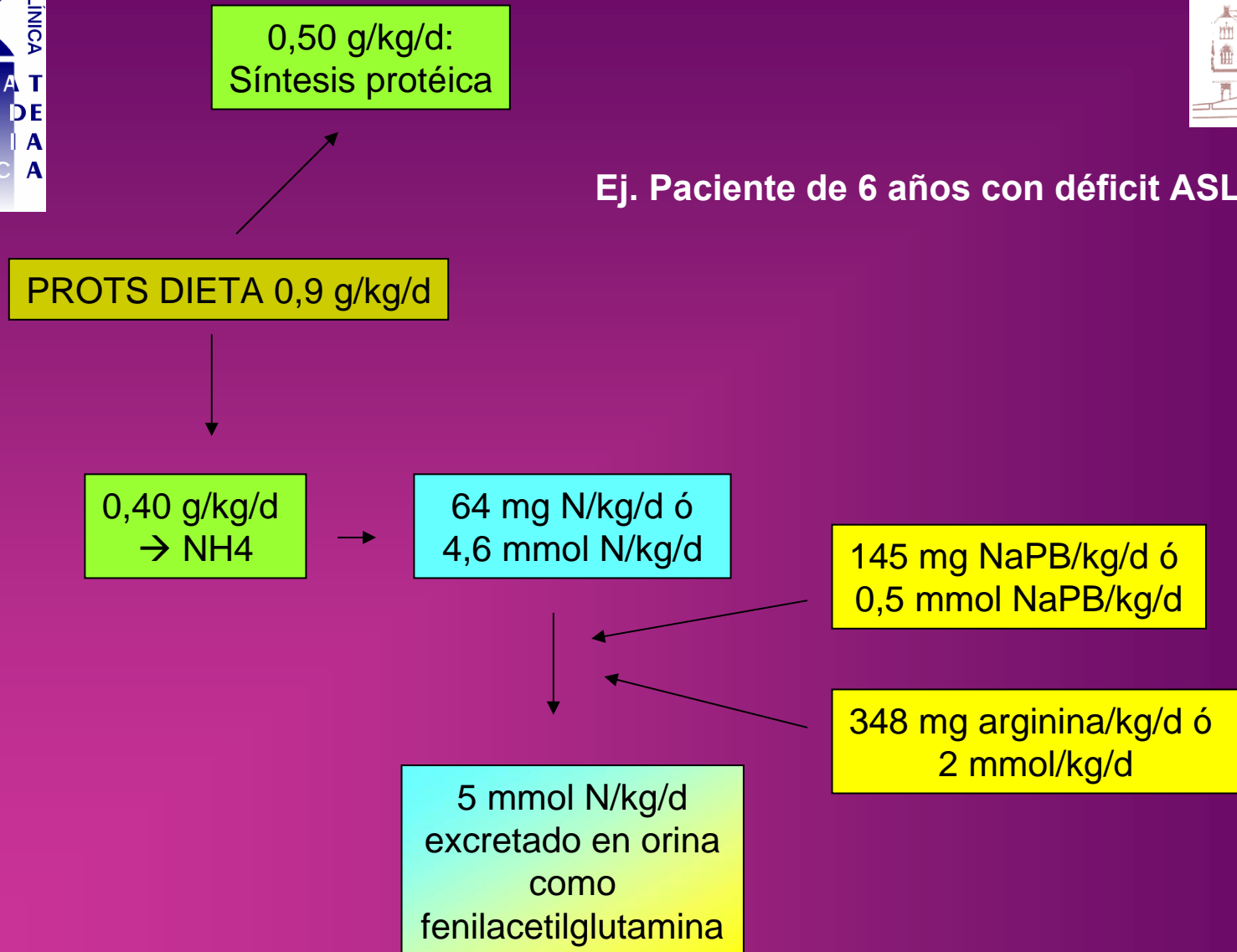
## TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

### Objetivos: control metabólico:

- **amonio plasmático  $< 2$  x valores normales**
  - **glutamina plasmática  $< 1000 \mu\text{mol/L}$**
  - **Ala, gly, lys, arg (exc déficit arginasa) = N**
  - **Leu, Ile, Val = no por debajo del umbral**
  - **Oroato en orina  $< 3 \mu\text{mol/mmol Cr}$**
  - **Proteínas plasmáticas (alb) = N**
- **Dosis de mantenimiento (vo) 3-4 veces/d con las comidas + restricción proteica en dieta + suplemento aa**
  - **TTO INDIVIDUALIZADO según tasa crecimiento, peso, altura, circunferencia craneal, desarrollo neurológico... niveles amonio, aa, hemograma, albúmina,...**



- **Seguir calendario de vacunación.**
- **Suplementos vitamínicos**
- **Antipirético recomendado: ibuprofeno**





- **FENILBUTIRATO SÓDICO**
  - ✓ 450-600 mg/kg/d para pacientes < 20 kg
  - ✓ 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/d para pacientes > 20 kg
- **Citrulina** en pacientes con déficit NAGS, CPSI, OTC (0,17 g/kg/d ó 3,8 g/m<sup>2</sup>/d): repone los depósitos de arginina destinados a síntesis proteica. Ventaja: eliminación de 1 átomo + de N (aspartato- reacción ASS)
- **Arg** en pacientes con déficit ASS y ASL (0,4-0,7 g/kg/d ó 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/d): mantiene niveles adecuados Arg + aum producción argininosuccinato → elim renal.
- **INSTRUCCIONES PARA LA FAMILIA**



## ¿QUÉ HACER ANTE UNA CIRUGÍA ELECTIVA?



- Fluidoterapia de mantenimiento (SG5% + electrolitos) para prevenir catabolismo inducido por el ayuno (posible causa de hiperamonemia)
- Continuar tratamiento con fármacos depuradores de N antes, durante y después de la cirugía (según gravedad del déficit y el tipo de cirugía)
- Ej. Cirugía larga: glucosa + lípidos iv, NaPA, NaB, Arg-HCl durante el procedimiento.
- Monitorización de niveles de amonio



## TRATAMIENTO DE EPISODIOS DE HIPERAMONEMIA

- Inicialmente reducir aporte proteico a la mitad, aumentando el aporte calórico del 10 al 30% mediante la administración de hidratos de carbono para prevenir catabolismo endógeno.
- Si después de 4-6 h los síntomas persisten → reducción total del aporte proteico (adm solución de polímeros de glucosa) + terapia farmacológica (arg, benzoato +/- fenilbutirato, carnitina)



## Dieta líquida para las descompensaciones metabólicas:

<b>EDAD (años)</b>	<b>GLUCOSA %</b>	<b>Kcal/100 mL</b>	<b>mL/día</b>	<b>FREC</b>
<b>0-1</b>	10	40	150-200/kg	1-2 h
<b>1-2</b>	15	60	100/kg	1-2 h
<b>2-6</b>	20	80	1200-1500	2-3 h
<b>6-10</b>	20	80	1500-2000	3-4 h
<b>&gt;10</b>	25	100	2000	3-4 h



- Si el paciente responde bien a dieta líquida con carbohidratos (no debe prolongarse > 48h) → reintroducir paulatinamente las proteínas:
  - 1er día: 1/4 ingesta proteica habitual
  - 2º día: 1/2 ingesta proteica habitual
  - 3er día: 3/4 ingesta proteica habitual
  - 4º día: ingesta proteica habitual
- Si el paciente no tolera líquidos vo, persisten vómitos o aparecen signos de encefalopatía → ingreso hospitalario.





## RECOMENDACIONES DIETÉTICAS



- **Aporte proteico** según tolerancia, que puede aumentar cuando se administran productos que proporcionan vías alternativas para la eliminación de amonio.
- **Prevenir el catabolismo proteico excesivo** con un aporte calórico adecuado (superior a las necesidades para la edad). Administrar suficiente cantidad de proteína para permitir el crecimiento correcto.
- **Dieta occidental:** ingesta protéica > necesidades para crecimiento y desarrollo.
- Situación de mínima ingesta protéica: degradación > síntesis
- ↓ ingesta 0,1 g prot/kg/d: ↓ 16 mg N/kg/d



## RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

- Situaciones de restricción proteica: algunos **aa** no esenciales se convierten en **limitantes** de la síntesis de productos como carnitina (Lys, Met) o glutation (Cys, Glu)
- Arginina: normalmente no esencial, pq es sintetizado en el CU. Pac con alteraciones del ciclo (excepto en déficit arginasa) requieren **suplementos de Arg**
  - 100-170 mg/kg/d en déficit CPS y OTC
  - 400-700 mg/kg/d en déficit ASS y ASL
- Déficit ASL y ASS: ↓ formación ornitina → reemplazada con arginina
- Arg puede ser sustituida por la **citrulina**, a dosis similares. Consigue eliminación suplementaria de un N procedente del aspartato, además de la producción de arginina.



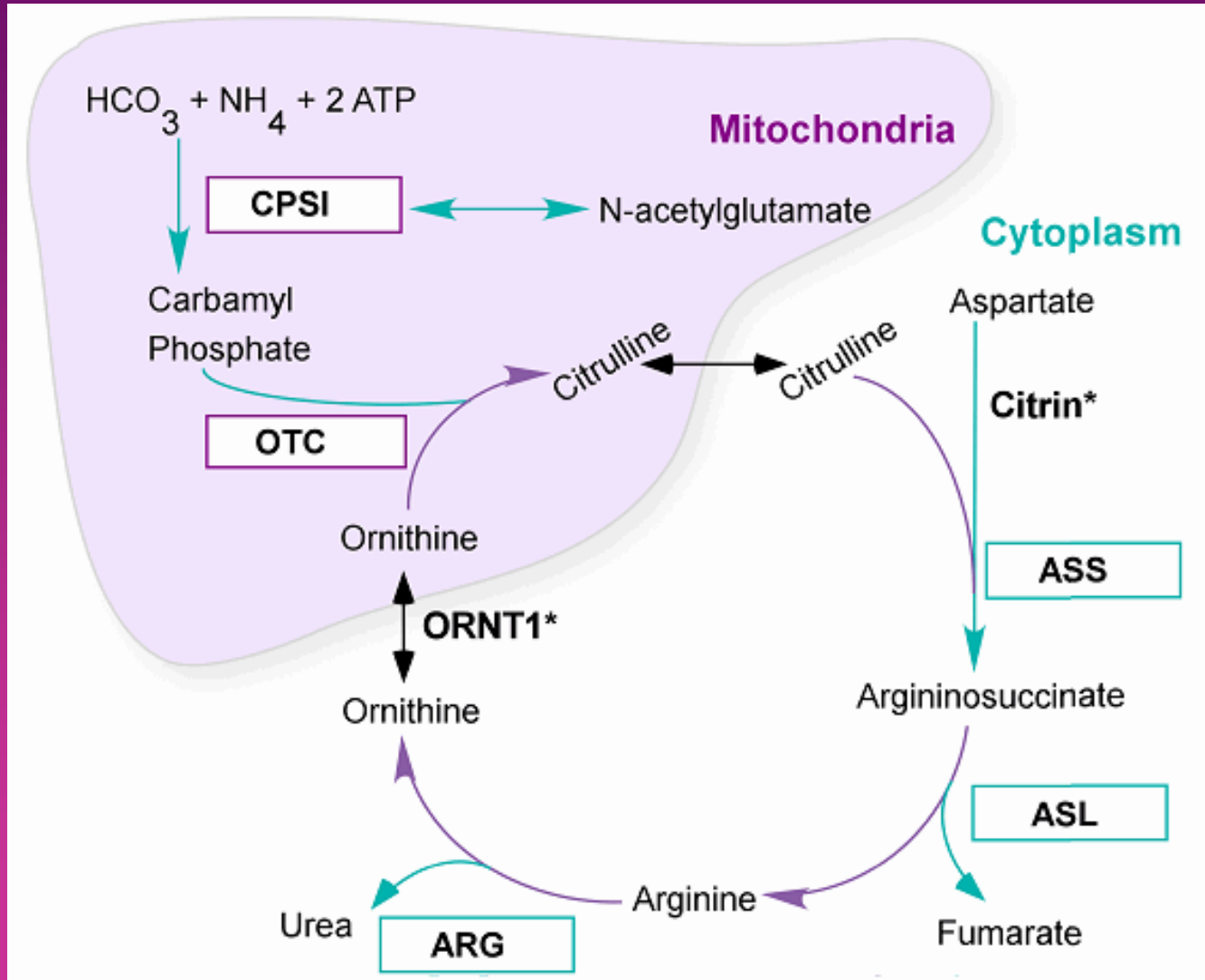


## RECOMENDACIONES DIETÉTICAS



- **Citrato:** ↓ elevación amonio postprandial, repone aspartato en AAS. Poca evidencia.
- **L-Carnitina:** en algunos estudios se ha observado reducción de síntomas neurológicos y toxicidad. Poca evidencia.
- **Vitaminas complejo B** pueden mejorar síntesis de glicina y la conjugación de glicina con benzoato y de fenilacético con glutamina.
- **MONITORIZACIÓN** → control ingesta aa esenciales, micronutrientes (Fe, Zn) → suplementos vitamínicos, aporte energético adecuado.
- **Líquidos:** mínimo 1 mL agua/Kcal ingerida.
- **Situaciones de emergencia:** riesgo de descompensación en situaciones de estrés metabólico (ayuno, enfermedad –GEA, anestesia, hemorragia GI-) → conocer y seguir las pautas de crisis.

# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC



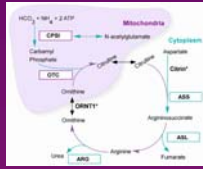


Resumiendo...



## DÉFICIT OTC

- OTC: enzima del ciclo de la urea que cataliza la reacción entre el carbamil fosfato y la ornitina para formar citrulina.
- Junto con déficit CPSI y NAGS: alteraciones más severas del ciclo de la urea.
- Deficiencia completa: rápido desarrollo de hiperamonemia. Pacientes rescatados: riesgo de brotes crónicos de hiperamonemia.
- Gen OTC en cromosoma X (pacientes con forma severa principalmente hombres) Mujeres portadoras también pueden estar afectadas, debido al fenómeno de “switching off” en uno de los cromosomas X.
- Deficiencia parcial: manifestación en cualquier momento de la vida.

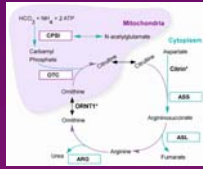


## DÉFICIT DE CARBAMOILFOSFATO SINTETASA I

- Junto con déficit de OTC son los dos trastornos más severos entre las alteraciones del ciclo de la urea.
- Pacientes con déficit completo: rápido desarrollo de hiperamonemia en los primeros días de vida.
- Pacientes rescatados de la primera crisis: riesgo de sufrir brotes repetidos de hiperamonemia.

## CITRULINEMIA

- Hiperamonemia moderada. Pueden incorporar nitrógeno en forma de intermediarios del ciclo, lo que facilita el tratamiento.



## ACIDURIA ARGININOSUCCINICA (déficit ASL)

- Marcada hiperamonemia en neonatos.
- Déficit en un punto posterior a la incorporación de productos nitrogenados en el ciclo.
- TTO: suplementación con arginina
- Hepatomegalia --> fibrosis hepática
- Tricorrexia nodosa

## ARGININEMIA (déficit ARG)

- No se caracteriza por inicio rápido de hiperamonemia
- Espasticidad progresiva. Alteración del crecimiento.

DÉFICIT NAGS: síntomas similares a déficit CPSI (enzima inactiva en ausencia de N-acetil glutamato)



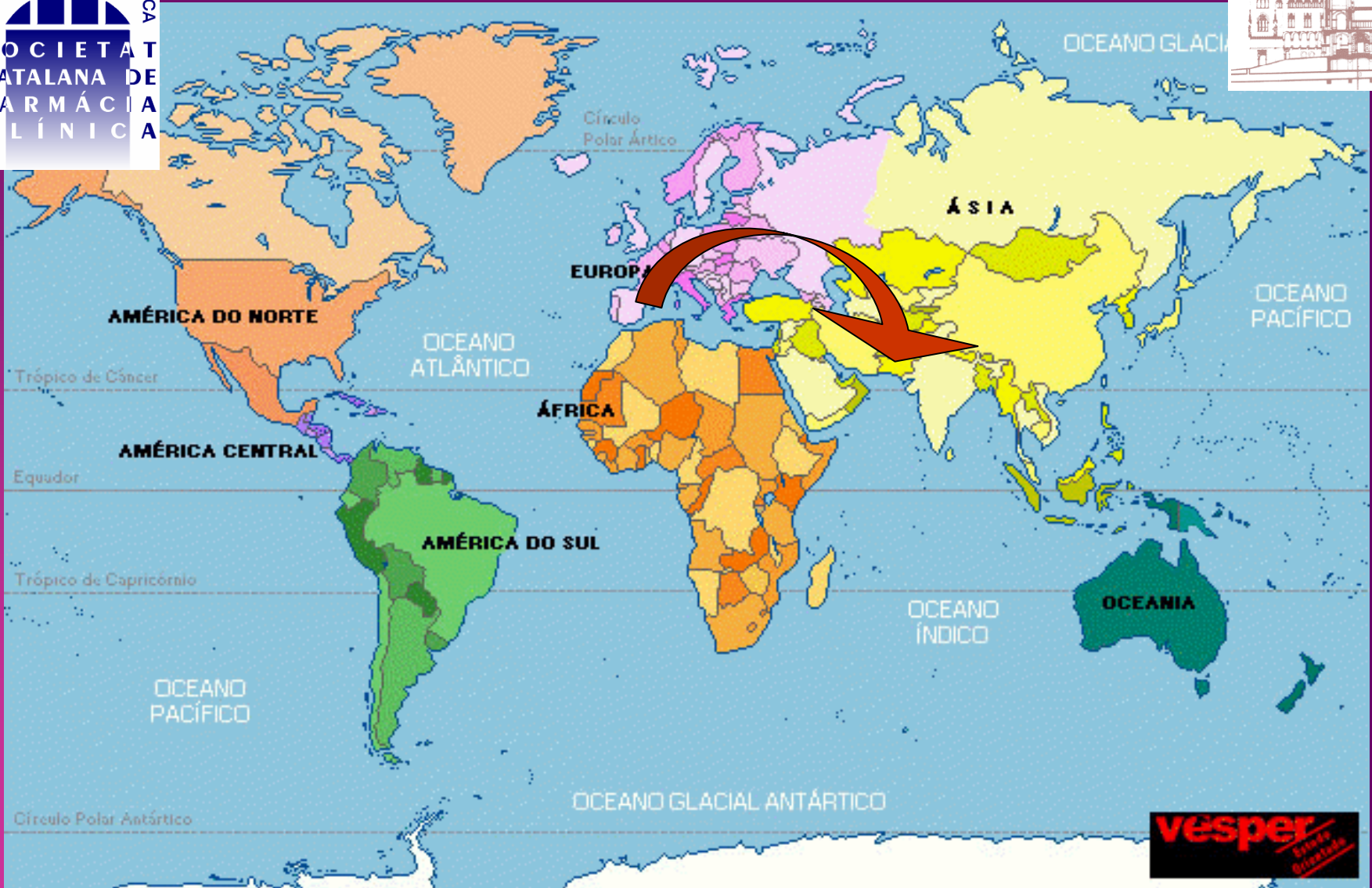
## Bibliografía

- Batshaw M et al; Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later; J Pediatr 2001; 138: S46-S55.
- The Urea Cycle Disorders Conference Group; Consensus statement from a Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders; J Pediatr 2001; 138: S1-S5.
- Leonard J; The nutritional management of urea cycle disorders; J Pediatr 2001; 138: S40-S45.
- Steiner R et al; Laboratory evaluation of urea cycle disorders; J Pediatr 2001; 138: S21-S29.
- Lee B et al; Long-term correction of urea cycle disorders; J Pediatr 2001; 138: S62-S71.
- Berry G et al; Long-term management of patients with urea cycle disorders; J Pediatr 2001; 138: S56-S61.
- Nagasaka H et al; Successful living-donor liver transplantation from an asymptomatic carrier mother in ornithine transcarbamylase deficiency; J Pediatr 2001; 138: 432-4.
- Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo; Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea.
- Scaglia F et al; An integrated approach to the diagnosis and prospective management of partial ornithine transcarbamylase deficiency; Pediatrics 2002; 109 (1): 150.
- Summar M et al; Proceedings of a Consensus Conference for the Management of Patients with Urea Cycle Disorders; J Pediatr 2001; 138: S6-S10.
- Summar M et al; Urea Cycle Disorders Overview; GeneReviews ([www.genetests.org](http://www.genetests.org))
- Legras A et al; Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations; Crit Care Med 2002; 30 (1): 241-4.





# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC





# CASO CLÍNICO



# PRESENTACIÓN DE LA PACIENTE

Mujer

55 años

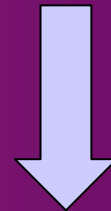
Autónoma

FFSS  
conservadas



Natural  
de Pakistán

(1 semana en España)



No habla  
español



# ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No hábitos tóxicos.
- No IQ.
- Hiperglucemias ocasionales.
- TA elevada, sin tratamiento médico.
- No DLP o hiperuricemia conocida.
- Antecedentes familiares
  - 7 hijos sanos
  - No abortos ni problemas en embarazos/partos
  - Madre epiléptica

Diabetes de reciente diagnóstico  
↕  
no tratamiento



# ANTECEDENTES PATOLÓGICOS (2)

- Episodios de SOMNOLENCIA:
  - ↓ actividad espontánea
  - ↓ ingesta
  - relajación de esfínteres } ~ 1 día duración



- Aprox. una vez cada 1-2 años, desde la edad de 20 años
- Recuperación hasta la normalidad entre ellos





# ANTECEDENTES PATOLÓGICOS (3)

- 04/2005 cuadro somnolencia
  - Mayor duración (3-4 días) → ingreso
  - SNG para alimentación
- TVP en EII durante el ingreso (inmovilidad prolongada)
- Al cabo de unos 3 meses:
  - abandono medicación → nuevo cuadro que cede al reintroducir la fenitoína

No informes

Comienzo  
fenitoína

Warfarina  
3 meses

Tratamiento habitual actual:  
Fenitoína 100 mg/12h



# 1<sup>er</sup> episodio

## 03.03.2006

- 3/03 tarde: inicia cuadro de somnolencia.

- 4/03 mañana: Mejora (incluso comió)

tarde: Somnolencia

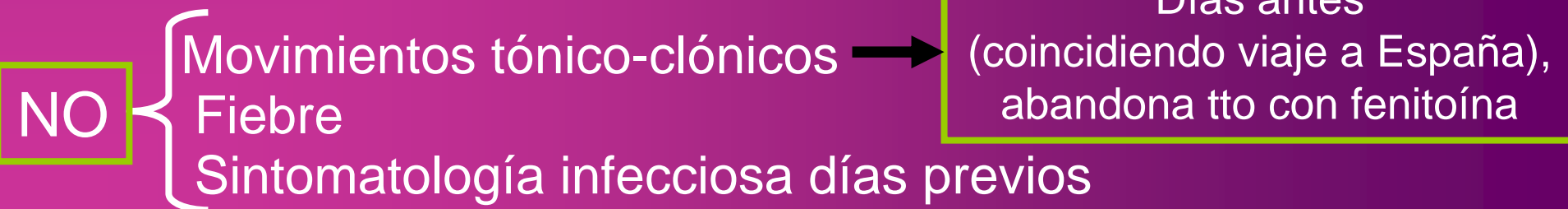
↓ Respuesta a estímulos

↓ Actividad motora espontánea

Lenguaje escaso (solo monosílabos)

↓ Ingesta oral

Incontinencia de esfínteres





# 1er ingreso

## 04.03.2006

- 4/03 noche: Urgencias HSP
  - Hiporreactiva
  - Afebril
  - Hemodinámicamente estable
- Analítica:
  - NORMAL: ionograma, función renal, hepática, hemograma, equilibrio ácido-base y PCR.
  - Difenilhidantoína ..... **25** umol/L (40-80)
  - INR ..... **1.31** (0,7-1,2)
  - Glucosa ..... **9.4** mmol/L (3,9 - 6,4)





# Urgencias

- **EXPLORACIÓN FÍSICA**
  - TA 158/94
  - FC 87 x' FR 24 rpm
  - T<sup>a</sup> 36°C
  - Sat O<sub>2</sub> 99%
- **EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA:**
  - Ojos cerrados
    - no los abre con ningún estímulo.
    - ofrece oposicionismo al intentar abrírse los.
  - No respuesta verbal.
  - TC craneal normal



# Urgencias

- Orientación:  
probable crisis no convulsiva



Impregnación  
con fenitoína ev



Mejora ligeramente  
alguna respuesta verbal  
—  
ocasionalmente  
moviliza extremidades



# Urgencias

4:00h

- Respiración estertorosa
- Rigidez mandibular
- Supraversión ocular

2 episodios  
seguidos



1º autolimitado  
2º cede con  
clonazepam ev

- Exploración:
  - movilidad simétrica y reflejos de tronco normales.
- Orientación: crisis tónica, con estupor post-crítico y dificultad respiratoria posterior.

Traslado a Semicríticos para control evolutivo



# Semicríticos

- Continua tratamiento con fenitoína.
- Mejora progresivamente nivel de conciencia.
- Al cabo de unas 12 horas:
  - más despierta
  - se comunica con la familia




Traslado  
a sala

pero...

persiste tendencia a la somnolencia cuando no se estimula mínimamente.



# Sala neurología

- Estable. Nivel de conciencia normal.
  - Tolera dieta vía oral
  - No incontinencia de esfínteres
  - Comportamiento totalmente normal (Según familia)
  - Día + 3
    - Difenilhidantoína ..... 68 umol/L (40-80)
    - EEG → normal.
    - RM cerebral: paciente no colabora.
- Ambulatoriamente 
- (acompañada a la exploración (su hijo habla español))



## Día +5: ALTA

### ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

- 1. Probable estatus no convulsivo (pte completar estudio)
- 2. Crisis tónica

### TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES AL ALTA

- Fenitoína 100mg/8h
- Dieta (Diabetes tipo II)

### PLAN

- Acudir al Dispensario de Neurología el día **23.05.06**
- Acudir para extracción de analítica estándar.
- Acudir para realización de RM cerebral.



# DISPENSARIO

Asintomática al alta.

Sigue tratamiento fenitoína 100mg/8h

**RM craneal: normal** (EEG intercrítico : normal -- TC craneal: normal)

## Analítica:

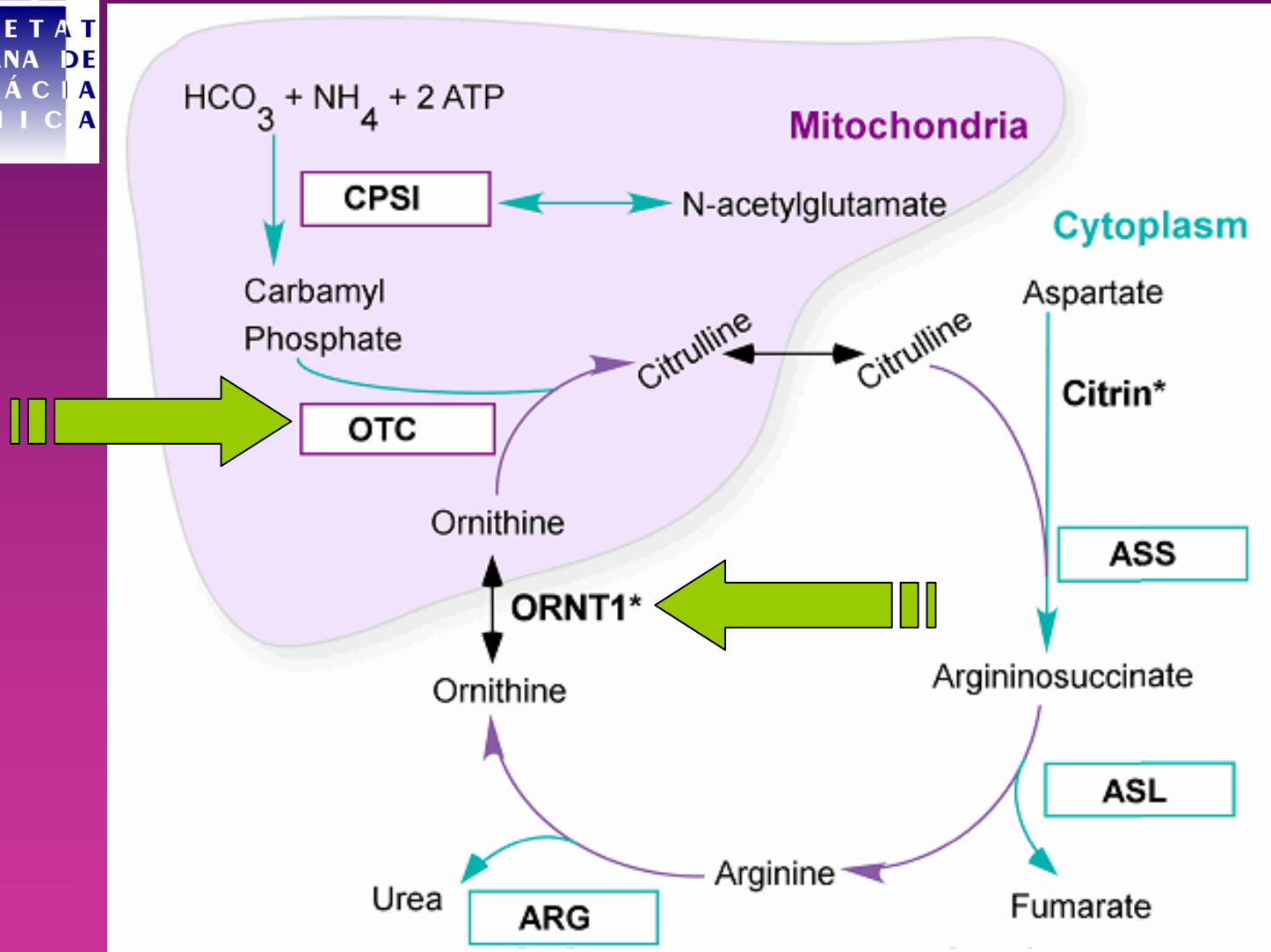
- Glucemia 11,1 mmol/l (3,9-6,4)
- FA 113 U/l (35-110)
- Amonio 58 umol/L (<50)
- Difenilhidantoína 35,2 umol/l (40,0-80,0)
- Hb glicosilada 7,3% (4,6-5,8)
- GGT 106 U/l (<43)
- Triglicéridos 2,41mmol/l (<2,26)

## CROMATOGRAFÍA DE aa EN PLASMA Y ORINA

Institut de bioquímica clínica de Barcelona:

- PLASMA: ↑ ornitina + hipo aa generalizada
- ORINA: ↑ ornitina + pico probablemente homocitrulina

# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC







# DISPENSARIO

- Trastornos del ciclo de la urea de presentación crónica tardía:
    - Defectos parciales de la actividad enzimática
    - Portadores sintomáticos de deficiencia de la OTC (ligada al cromosoma X)
    - Defectos de transporte de intermediarios del ciclo de la urea.
  - PLAN:
    - Niveles DFH
    - Serologías hepáticas
    - Control glicemia (dieta, no tto fcológico)
    - **Prueba diagnóstico diferencial**
- Visita en 6 meses :

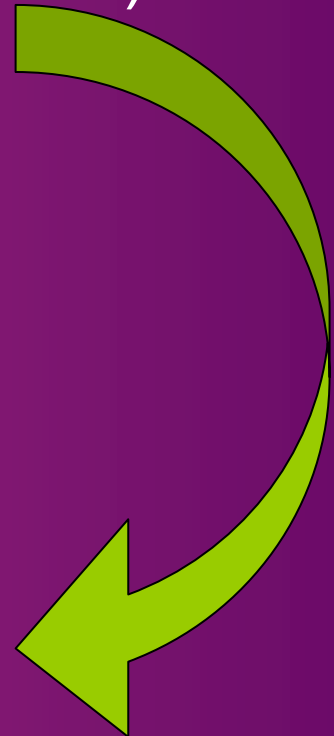
Cromatografía aa  
en plasma y orina  
pre y post-ingesta

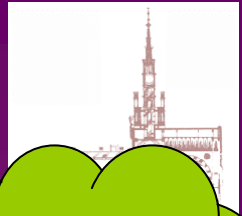


## 2º episodio

03.09.2006

- Menos reactiva
- Conductas inapropiadas, actitud pueril y labilidad emocional (“cosas extrañas”)
- No:
  - convulsiones,
  - incontinencia esfínteres,
  - alteración consciencia,
  - No fiebre.
- Exploración física: No alteraciones
- Valorada por psiquiatría:
  - descartada patología psiquiátrica.





# Urgencias

dificultada  
por barrera  
idiomática

- **Exploración Neurológica**
  - No somnolencia
  - Orientada en persona, espacio, **NO en tiempo.**
  - Aparentemente no rasgos afásicos.
  - Praxias imposible de explorar.
  - PPCC: sin alteraciones
  - Fuerza muscular: sin alteraciones
  - RCP flexor bilateral
  - Sensibilidad: conservada
  - Coordinación: normal. Marcha normal.



# Urgencias

- En la visita la paciente se encuentra bien.
- No focalidades.
- Valoración:

Posibles Crisis Parciales Complejas

ALTA:

Mismo tto (Fenitoína 100mg/8h)

RMN cerebral ambulatoria programada



# 2º ingreso

## 04.09.2006

### 04/09 URGENCIAS

48 h evolución

- Estado de estupor: no respuesta a la estimulación + inmovilidad y mutismo.
- No colabora → Encamada (no se quiere levantar)
- No ingesta oral
- Incontinencia de esfínteres
- Tono aumentado de forma generalizada
- No foco infeccioso aparente

➤ Familia niega trasgresión farmacológica



# Urgencias

## Analítica:

- INR ..... 1.23 (0,7-1,2)
- Glucosa ..... 7.4 mmol/L (3,9 - 6,4)
- **Difenilhidantoína ..... 18 umol/L (40-80)**
- **Amonio..... 306 umol/L (<50)**  
[ [AST 11U/L](#); [ALT 17U/L](#); [GGT 21U/L](#); [FA 97U/L](#) ]
- pH ..... 7.43 (7,35-7,45)
- pO<sub>2</sub> ..... 39 mmHg (72-105)
- pCO<sub>2</sub> ..... 36.0 mmHg (38-45)
- Bicarbonato Std..... 24.3 mmol/L (22-25)
- Exceso de base ..... -0.10 mmol/L ( +-2)
- Saturación O<sub>2</sub> ..... 0.750 (0.92-0.99)

↓ progresiva del nivel de conciencia

COMA  
Glasgow 7

Ingreso  
en Semicríticos



# Semicríticos

## DIAGNÓSTICOS:

- Coma hiperamoniémico

### Sin claro factor determinante:

- NO acidosis metabólica,
- NO alteración función hepática como desencadenante de la descompensación.

- Edad adulta
- Cuadro clínico de larga duración
- Presentación episódica recurrente

**Origen encefalopatía:**  
**HIPERAMONIEMIA**

**PRIMARIA**

**Alteración ciclo  
de la urea**



# Semicríticos

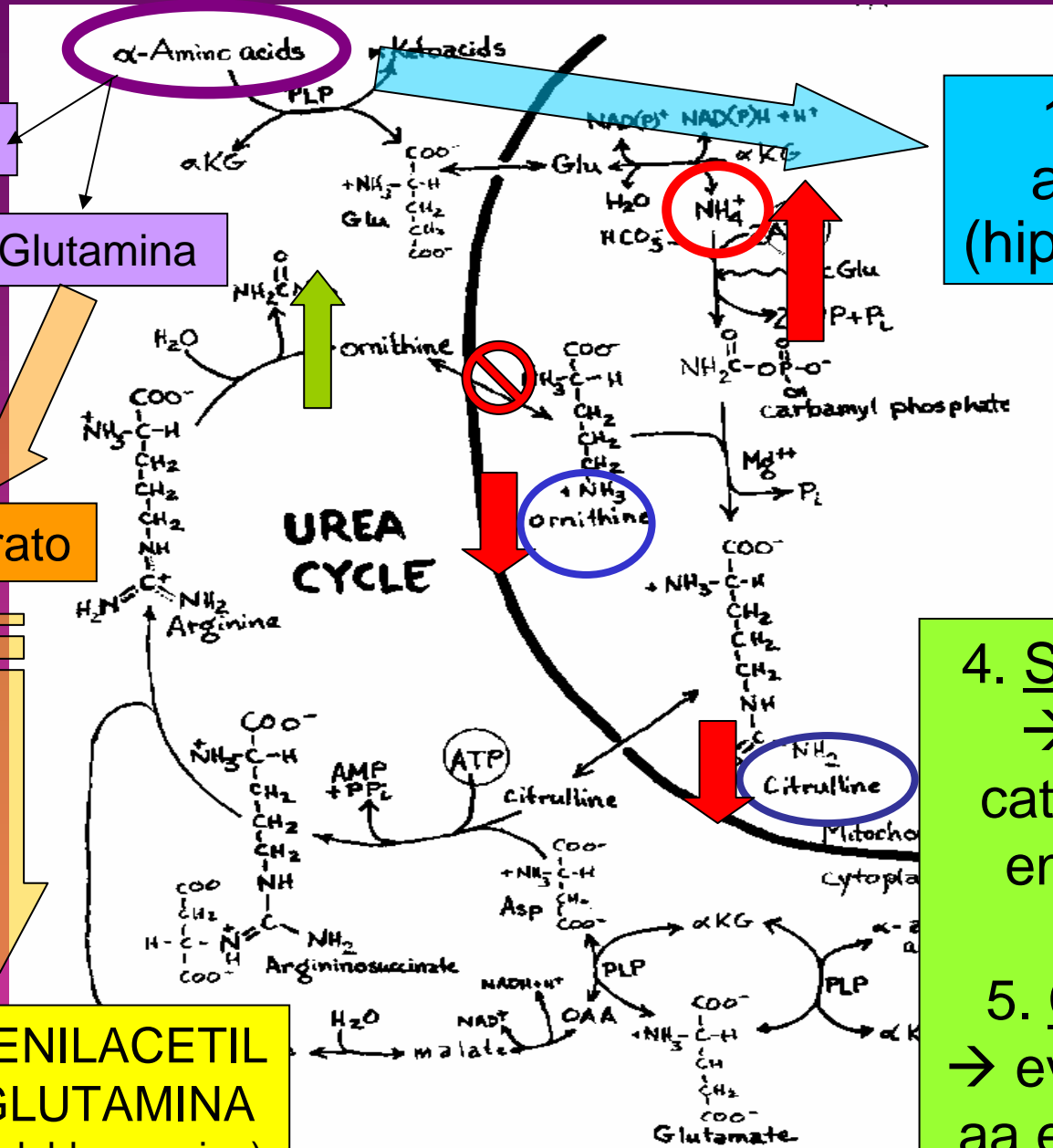
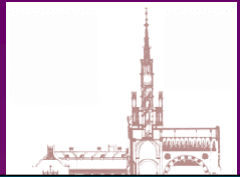
## TRATAMIENTO DE EMERGENCIA:

- **Dieta absoluta** → supresión absoluta aporte proteico
- Sueroterapia (SG10-15%) → limitar catabolismo endógeno
- **Lactitol 20g/8h + enema/8h** → reducir absorción intestinal  $\text{NH}_4$
- Carnitina 2g/8h → elimina productos tóxicos en forma acilcarnitina
- **Vías alternativas excreción NITROGENO:**
  - **Benzoato Na:** + glicina → eliminación urinaria hipourato  
(excreción 1 mol  $\text{N}_2$  x mol benzoato)
  - **Fenilbutirato:** + glutamina → eliminación urinaria fenilacetilglutamato  
(excreción 2 moles  $\text{N}_2$  x mol de fenilbutirato)
- Fenitoína 100mg/8h ← pendiente de EEG

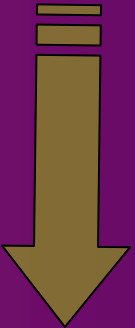
**[ Si  $\text{NH}_4 > 500\mu\text{mol/L}$  → Técnicas dialíticas  
± Intubación (posible alcalosis respiratoria) ]**



# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC



1. Dieta absoluta (hipoproteica)



4. SG10-15%  
 → limitar catabolismo endógeno

5. Carnitina  
 → evitar déficit aa esenciales

Glicina

Glutamina

2. Benzoato

3. Fenilbutirato

HIPOURATO  
 (soluble en orina)

FENILACETIL  
 GLUTAMINA  
 (soluble en orina)



# Antihiperamoniémicos

- FENILBUTIRATO SÓDICO:

- Medicamento huérfano: AMMONAPS

- Granulado 940 MG/G 266 G

- Comprimidos 500 mg

SWEDISH  
ORPHAN  
INTERNATIONAL

- Sólo VO (SNG)

- DOSIS: - Niños (< 20 kg) : 450-600 mg/kg/día.

- Adultos y niños > 20kg: 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/día.

250mg/kg/día

[ Seguridad y eficacia de posologías > 20 g/día no establecidas ]



# Antihiperamoniémicos

- **BENZOATO SÓDICO:**
  - No comercializado como fármaco
    - Excipiente E-211 (CONSERVANTE)
  - IV y VO

– Dosis en hiperamoniemia aguda: 500mg/kg/día

– Dosis mantenimiento: 200-300mg/kg/día **c/8h (comidas)**

**500 mg benzoato**  
**80 mg Na<sup>+</sup>**

ALTAS dosis: irritabilidad, nauseas y vómitos.  
Peor tolerado que Fenilbutirato ... Pero... VÍA IV



# Benzoato sódico

## FARMACIA

Viales benzoato en agua  
2g/10ml (200mg/ml)

Disolver benzoato en API.  
En cámara estéril:  
pasarlo a vial  
mediante filtro 0,22  $\mu\text{m}$   
*(Estabilidad 15 días)*



## ENFERMERIA

Pauta: 4g/8h

4g (20ml)  
en 500ml SG 5%  
en 90 min

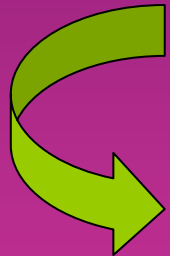




# Semicríticos

Tras 15 horas del ingreso...

GRACIAS A LA INSTAURACIÓN RÁPIDA DEL  
TRATAMIENTO DEPURADOR



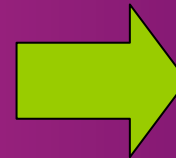
Mejoría clínica llamativa:

Amonio 49  $\mu\text{mol/L}$

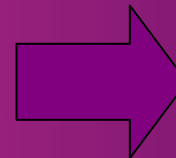
Alerta

Obedecía ordenes

Hablaba con familia



Comienzo dieta hipoproteica (tras 24h dieta absoluta):  
0,5-1g/kg/día  
(50g/día)



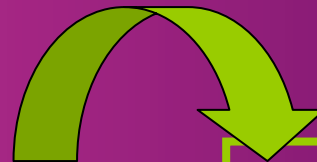
Traslado a sala neurología



# Sala neurología

- Ingreso en sala día + 2
  - Vigil y alerta
  - Obedece órdenes
  - HD estable
  - Amonio 86  $\mu\text{mol/L}$
  - HB A1C 7,5 % (4,6-5,8)

- Exploración:
  - Consciente
  - Difícil valorar orientación
  - Lenguaje no valorable



Barrera idiomática



# Sala neurología

- PLAN en sala:
  - Continuación medicación antihiperamoniémica:
    - Benzoato 4g/8h
    - Carnitina 2g/8h
    - Enemas lactitol
  - Sueroterapia
  - Dieta hipoproteica 0,5-1 g/kg/día (50g/día)  
(control por dietética)

Analítica  
+  
Ver evolución



# Sala neurología

- Día + 3:  
Amonio 47  $\mu\text{mol/L}$
- Día + 4:  
Amonio 14  $\mu\text{mol/L}$
- Día + 7:
  - Amonio 32  $\mu\text{mol/L}$
  - Abdomen distendido  $\rightarrow$  Tendencia a edemas ( $\text{Na}^+$  140)  
(Se le coloca sonda vesical durante la noche)
  - TA 180/90
  - $T^a$  38°C + dolor lumbar
  - $\downarrow$  progresiva DFH

Consciente  
Difícil valoración:  
orientación y lenguaje

500mg Benzoato  $\text{Na}^+$  = 80mg  $\text{Na}^+$   
4 g/8h  $\rightarrow$  3 x 640 mg  $\text{Na}^+$   
= 1920 mg  $\text{Na}^+$ /día  
Requerimientos diarios: **1,5-2g/día**

Sed. Orina: + CGP  
Se cursa HC  
Inicio amoxi-clavu





# PRUEBA DIAGNÓSTICA

Día + 7



Día + 8



1h pre:  
Plasma - EDTA



Comida proteica

1h post:  
Plasma - EDTA

4h post:  
Orina



# Sala neurología

- Día +8: **PRUEBA DIAGNÓSTICA**
  - 38,8°C → Se retira sonda vesical → ↑ Dosis amoxi-clavu
  - HC + *S.epidermidis* (posible contaminación)
- Día +9:
  - Amonio 34 umol/L (sin tto médico)
  - Reinicio Benzoato VO 4g/8h
- Día + 10:  Ciprofloxacino  
37°C - HC *S. epidermidis* ® amoxicilina-clavulánico
- Día +11 (15.09.06):  
Amonio 47 umol/L + AFEBRIL 

Día +12:  
ALTA



# Día +12: ALTA

- ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA al alta:
  - Hiperamonemia por probable defecto de ornitín transcarbamilasa (OTC)
  - Diabetes mellitus tipo II
  - Infección de catéter central por *S. epidermidis* con bacteriemia secundaria
  - Retención aguda de orina



# ALTA 16/09/06

- PLAN
  - Benzoato sódico 4g/8h
  - Metformina 850mg/d
  - Fenitoína 100mg/día (en retirada progresiva)
  - Ciprofloxacino 500mg/12h 10 días
  - Paracetamol 1g/8h si fiebre
  - Dieta hipoproteica (50 gramos/día)

Control en dispensario de neurología

# RESULTADOS DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA

<u>Concentración plasma</u> <u>umol/l</u>	<u>24/04/06</u>	<u>05/09/06</u>	<u>14/09/06</u> <u>pre ingesta</u>	<u>14/09/06</u> <u>post ingesta</u>
<b>Aspártico (3-15)</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Glutámico (16-130)</b>	<b>67</b>	<b>79</b>	<b>187</b>	<b>265</b>
<b>Hidroxiprolina (8-55)</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
<b>Serina (64-157)</b>	<b>50</b>	<b>54</b>	<b>67</b>	<b>99</b>
<b>Asparragina (30-106)</b>	<b>30</b>	<b>33</b>	<b>77</b>	<b>84</b>
<b>Glicina (131-299)</b>	<b>137</b>	<b>127</b>	<b>144</b>	<b>193</b>
<b>Glutamina (452-838)</b>	<b>673</b>	<b>655</b>	<b>577</b>	<b>804</b>
<b>Taurina (31-82)</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>43</b>	<b>56</b>
<b>Histidina (30-119)</b>	<b>60</b>	<b>48</b>	<b>39</b>	<b>53</b>
<b>Citrulina (23-58)</b>	<b>35</b>	<b>12</b>	<b>30</b>	<b>33</b>
<b>Treonina (76-168)</b>	<b>71</b>	<b>32</b>	<b>83</b>	<b>109</b>
<b>a Alanina (212-487)</b>	<b>355</b>	<b>481</b>	<b>353</b>	<b>564</b>
<b>Arginina (22-114)</b>	<b>34</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>12</b>
<b>Prolina (110-293)</b>	<b>117</b>	<b>111</b>	<b>156</b>	<b>271</b>
<b>a amino Butírico (14-42)</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
<b>Tirosina (47-117)</b>	<b>42</b>	<b>29</b>	<b>52</b>	<b>65</b>
<b>Valina (140-388)</b>	<b>178</b>	<b>91</b>	<b>174</b>	<b>249</b>
<b>Metionina (20-37)</b>	<b>23</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>13</b>
<b>Cistina (3-17)</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>22</b>
<b>Isoleucina (43-98)</b>	<b>49</b>	<b>17</b>	<b>89</b>	<b>78</b>
<b>Leucina (84-172)</b>	<b>95</b>	<b>36</b>	<b>89</b>	<b>131</b>
<b>Fenilalanina (36-78)</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>57</b>	<b>60</b>
<b>Triptófano (47-71)</b>	<b>34</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>39</b>
<b>Ornitina (46-142)</b>	<b>370</b>	<b>125</b>	<b>223</b>	<b>294</b>
<b>Lisina (108-283)</b>	<b>96</b>	<b>84</b>	<b>128</b>	<b>153</b>

<u>Concentración plasma</u> <u>umol/l</u>	<u>24/04/06</u>	<u>05/09/06</u>	<u>14/09/06</u> <u>pre ingesta</u>	<u>14/09/06</u> <u>post ingesta</u>
Aspártico (3-15)	3	13	3	4
Glutámico (16-130)	67	79	187	265
Hidroxi prolina (8-55)	7	15	2	6
Serina (64-157)	50	54	67	99
Asparragina (30-106)	30	33	77	84
Glicina (131-299)	137	127	144	193
Glutamina (452-838)	673	655	577	804
Taurina (31-82)	11	12	43	56
Histidina (30-119)	60	48	39	53
Citrulina (23-58)	35	12	30	33
Treonina (76-168)	71	32	83	109
a Alanina (212-487)	355	481	353	564
Arginina (22-114)	34	7	9	12
Prolina (110-293)	117	10	10	271
a amino Butírico (14-42)	17	10	10	15
Tirosina (47-117)	42	10	10	65
Valina (140-388)	178	10	10	249
Metionina (20-37)	23	10	10	13
Cistina (3-17)	17	10	10	22
Isoleucina (43-98)	49	10	10	78
Leucina (84-172)	95	10	89	131
Fenilalanina (36-78)	32	33	57	60
Triptófano (47-71)	34	22	18	39
Ornitina (46-142)	370	125	223	294
Lisina (108-283)	96	84	128	153

↑ ornitina  
+  
hipoaminoacidemia  
generalizada

<u>Concentración plasma</u> <u>umol/l</u>	<u>24/04/06</u>	<u>05/09/06</u>	<u>14/09/06</u> <u>pre ingesta</u>	<u>14/09/06</u> <u>post ingesta</u>
Aspártico (3-15)	3	13	3	4
Glutámico (16-130)	67	79	187	265
Hidroxi prolina (8-55)	7	15		6
Serina (64-157)	50	54		
Asparragina (30-106)	30	33		
Glicina (131-299)	137	127		
Glutamina (452-838)	673	655		
Taurina (31-82)	11	12		
Histidina (30-119)	60	48		
Citrulina (23-58)	35	12		
Treonina (76-168)	71	32		
a Alanina (212-487)	355	481		
Arginina (22-114)	34	7		
Prolina (110-293)	117	111		
a amino Butírico (14-42)	17	14		
Tirosina (47-117)	42	29		
Valina (140-388)	178	91	174	249
Metionina (20-37)	23	14	16	13
Cistina (3-17)	17	7	12	22
Isoleucina (43-98)	49	17	89	78
Leucina (84-172)	95	36	89	131
Fenilalanina (36-78)	32	33	57	60
Triptófano (47-71)	34	22	18	39
Ornitina (46-142)	370	125	223	294
Lisina (108-283)	96	84	128	153

Moderada hipoaminoacidemia (seguramente debido a una situación de ayuno proteico como tratamiento de la hiperamonemia)





# Diagnóstico

## Déficit OTC vs. Síndrome HHH

Diagnóstico definitivo

Hiperamoniemia  
Hiperornitinemia  
Homocitrulinemia

*Sobrecarga proteica → prueba funcional detección de heterocigotos de deficiencia de OTC*

*Cromatografía aa en plasma y orina pre y post-ingesta*

(Institut de Bioquímica Clínica de Barcelona)

<u>Concentración plasma</u> umol/l	24h	11/09/06		14/09/06
		pre ingesta	post ingesta	post ingesta
Aspártico (3-15)			3	4
Glutámico (16-130)			187	265
Hidroxi prolina (8-55)			2	6
Serina (64-157)			67	99
Aspargina (30-106)			77	84
Glicina (131-299)			144	193
Glutamina (452-838)			577	804
Taurina (31-82)			43	56
Histidina (30-119)			39	53
Citrulina (23-58)			30	33
Treonina (76-168)			83	109
a Alanina (212-487)	34	7	353	564
Arginina (22-114)	117	111	8	12
Prolina (110-293)	17	14	156	271
a amino Butírico (14-42)			14	15
Tirosina (47-117)			52	65
Valina (140-388)			174	249
Metionina (20-37)			16	13
Cistina (3-17)	49		12	22
Isoleucina (43-98)	95	36	89	78
Leucina (84-172)	32	33	89	131
Fenilalanina (36-78)	34	22	57	60
Triptófano (47-71)			10	39
Ornitina (46-142)	370	125	223	294
Lisina (108-283)	96	84	120	153

↑ generalizado  
de todos los aa

Orina  
post-ingesta:  
↑ Ornitina  
+  
pico (probable)  
de homocitrulina  
(ác.orótico)

Situación basal:  
↑ ornitina

- hiperamoniemia
- excreción **urinaria** de **homocitrulina** (derivada de lisina)
- **hiperorinitinemia** plasmática
- excreción elevada de ácido orótico

- hiperamoniemia
- sin ↑ especial de ningún aa en concreto
- ↑ excreción urinaria de ácido orótico (muy elevada)

	SDME HHH	DEF. OTC
Sangre		
NH <sub>3</sub>	↑↑	↑↑
ORN	↑↑	
GLN	↓	↑
LYS	↓	↑
Orina		
Orotato	↑	↑↑↑
Homocitrulina	↑↑	



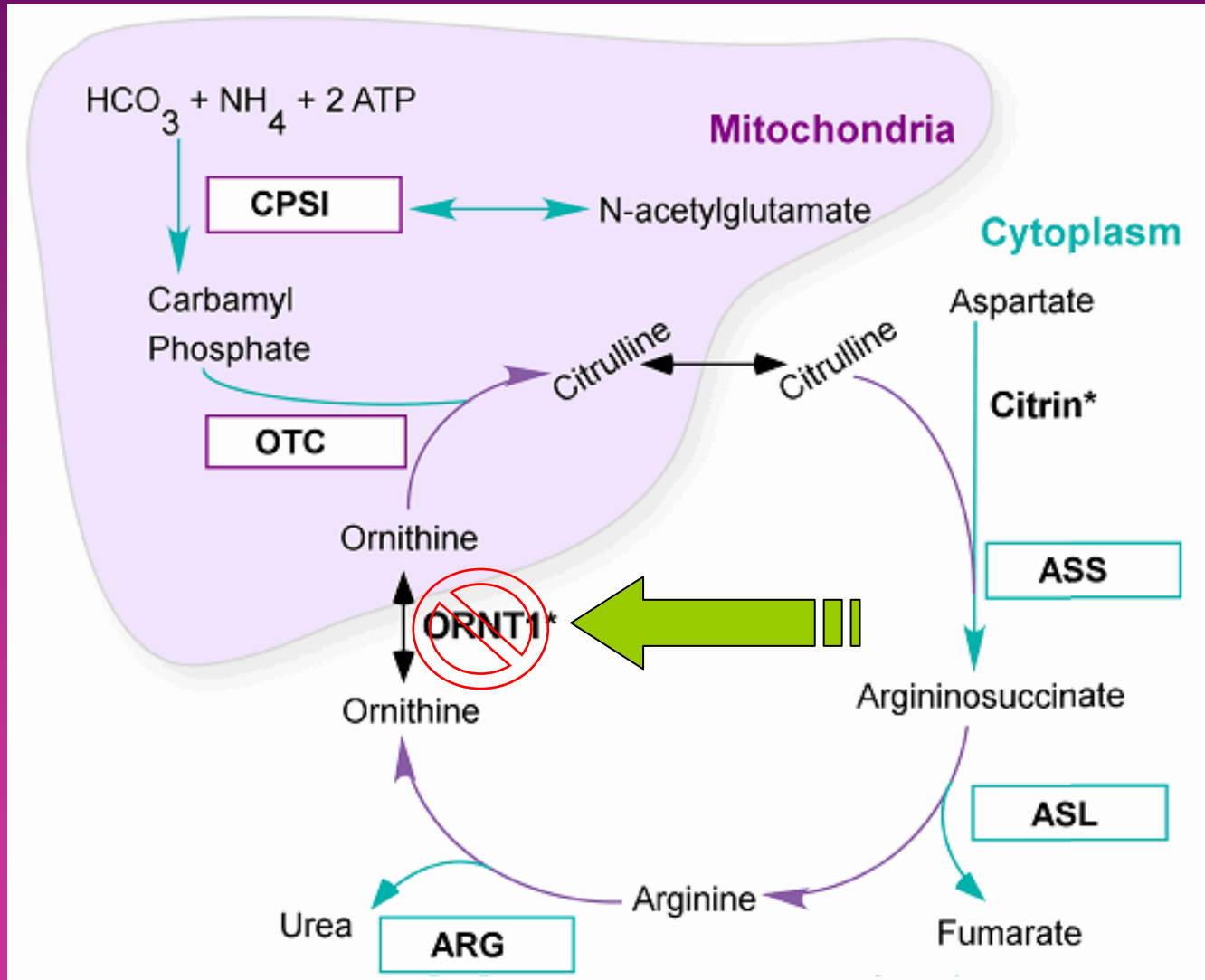
# RESULTADOS

- Trastornos del ciclo de la urea de **presentación crónica tardía**:
  - Defectos parciales de la actividad enzimática
  - Portadores sintomáticos de deficiencia de la OTC (ligada al cromosoma X)
  - Defectos de transporte de intermediarios del ciclo de la urea.

Según hallazgos:

- probable **defecto de transporte de intermediarios**, del tipo **síndrome HHH** :
  - enfermedad autosómica recesiva en la que se afecta el transporte de la ornitina a través de la membrana mitocondrial.

# Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC



# Prueba

El diagnóstico se confirma por la demostración in vitro de un transporte defectuoso de ornitina a la mitocondria

Diagnóstico definitivo pendiente de:

– Biopsia piel:

- Cultivo fibroblastos
- Test de incorporación de ornitina

(Transporte de intermediarios del ciclo de la urea)

– Estudio genético  
(gen SLC25A1S)





# AMBULATORIO

- Suspensión fenitoína
- Clínica estable
- Marcha espástica
- Niveles en  $\uparrow$  amonio
  - Falta cumplimiento fármacos
  - Dudoso cumplimiento dieta
- REACIA A CONTROL ANALÍTICO
- REACIA A CONSULTAS
- Última visita: estado ferrodeficitario

**BARRERA  
IDIOMÁTICA**

**CONSULTA  
DIETÉTICA  
A FARMACIA**







Alteraciones del ciclo de la urea: deficiencia del enzima OTC



i MOLTES  
GRÀCIES!