

Adolfo Álvarez<sup>1</sup>, Carlos Gallón<sup>1</sup> & Ornella Ruiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia.

<sup>2</sup> E.S.E. Hospital Niño Jesús, Barranquilla, Colombia.

### ABSTRACT

**Background:** Disorders of urea cycle constitute approximately 50% of severe neonatal hyperammonemia. These disorders are consequence of the deficiency of some of the enzymes involved in the cycle. The prognosis will depend on the degree of enzymatic deficiency, as well as on the timely diagnostic approach and the early treatment.

**Case report:** A neonate with neonatal crisis of difficult management associated to hyperammonemia, which allowed to suspect an inborn error of the metabolism, specifically urea cycle disorder. Timely treatment was initiated, with symptoms control and favorable clinical course.

**Discussion:** Urea cycle disorders are part of innate errors in ammonia detoxification or arginine synthesis, secondary to defects in the enzymes involved in this cycle. Clinical manifestations are secondary to elevated levels of serum ammonia. The treatment is composed of an acute and chronic phase.

### RESUMEN

**Introducción:** Las alteraciones del ciclo de la urea, constituyen aproximadamente el 50% de las hiperamonemias neonatales graves. Dichos trastornos son consecuencia del déficit de alguna de las enzimas que participan en el ciclo. El pronóstico dependerá del grado de deficiencia enzimática, así como del oportuno abordaje diagnóstico y la precocidad del tratamiento.

**Caso clínico:** Neonato que debuta con crisis neonatales de difícil manejo, asociado a hiperamonemia, lo cual permitió sospechar error innato del metabolismo, específicamente trastorno del ciclo de la urea. Se inició un tratamiento oportuno, con control de sintomatología y evolución clínica favorable.

**Discusión:** Los trastornos del ciclo de la urea hacen parte de los errores innatos en la detoxificación del amoníaco o la síntesis de arginina, secundarios a defectos en las enzimas que participan en este ciclo. Las manifestaciones clínicas son secundarias a los elevados niveles de amonio sérico. El tratamiento se compone de fase aguda y crónica.

**Keywords** hyperammonemia; seizure; urea.

**Palabras claves** crisis epiléptica; hiperamonemia; urea.

Submitted July 5 2017  
Accepted July 18 2017  
Published August 29 2017

**Editor in chief**  
Isaac Kuzmar  
editor@revcis.com

**Academic editor**  
Rafael Bocanegra

**Corresponding author**  
Ornella Ruiz  
ornella.ruiz@hotmail.com

DOI 10.17081/  
innosa.4.1.2621

© Copyright  
2017 Álvarez et al.

### OPEN ACCESS



---

## I. INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) constituyen un grupo amplio de enfermedades que tiene una prevalencia global de 1/600 recién nacidos vivos (*Martín & Dalmau, 2007*). La introducción del test de cribado neonatal ha permitido disminuir el subdiagnóstico de estas patologías y consecuentemente una mejoría en el abordaje temprano, tratamientos más oportunos e impacto en la morbimortalidad de estos pacientes. Sin embargo, en algunos lugares donde el cribado neonatal no se ha estandarizado, continúa siendo un reto, al requerir una alta sospecha clínica. Estos trastornos se han clasificado en cuatro grandes grupos: las enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas; las enfermedades por déficit energético y las que son por acúmulo de sustancias tóxicas (*Martín & Dalmau, 2007*), a donde pertenecen los trastornos del ciclo de la urea, importante causa de hiperamonemia en el periodo neonatal. Se presenta un caso con manifestaciones clínicas en el período neonatal, diagnóstico y tratamiento oportunos, con evolución favorable.

## II CASO CLÍNICO

Neonato pretérmino femenino de 32 semanas por Ballard, nacido en la ciudad de Barranquilla, de donde proceden y residen sus padres; producto de primer embarazo de madre de 23 años, con perfil infeccioso negativo, controles prenatales no. 5; cursó con preeclampsia severa, ameritó dos dosis de surfactante pulmonar exógeno. Nace por cesárea motivada por preeclampsia, no requirió maniobras de reanimación, Apgar 7/10 al primer minuto, 8/10 al quinto minuto.

Peso al nacer 1300 gramos, por lo cual ingresó a Unidad de cuidados neonatales, donde permaneció 13 días, con requerimiento de oxígeno suplementario por cánula nasal durante 48 horas. Egresa a las 34 semanas de edad gestacional, con lactancia materna y leche de fórmula para neonatos pretérmino. No se documentaron controles pediátricos posteriores a su egreso de la unidad. Reingresa a la institución a las 40 semanas de edad gestacional corregida, procedente de servicio de urgencias pediátricas, por cuadro clínico de dos días de evolución consistente en sintomatología respiratoria alta, que progresa a baja, asociada a picos febriles cuantificados (38-39°C).

Adicionalmente, evento inicial de cianosis y retroversión de la mirada. Al examen físico: peso de 3625 gramos, longitud de 52 cm y PC de 34 cm. Se encontró taquipneico, con sibilancias espiratorias, crépitos finos en ambos campos pulmonares y tirajes universales. Se realiza radiografía de tórax y paraclínicos. Se considera diagnóstico de neumonía adquirida en comunidad, la cual se maneja con antibioticoterapia y broncodilatadores, ameritó asistencia ventilatoria mecánica durante 10 días, con posterior resolución de cuadro respiratorio. Sin embargo, durante estancia, paciente cursa con múltiples episodios de crisis neonatales, descritos como postura tónica, con superversión de la mirada y cianosis. Recibió tratamiento inicial con fenobarbital, sin lograr control de crisis. Paciente con deterioro neurológico, dado por hipertonía generalizada. Se adicionó manejo con fenitoína, lorazepam y sedoanalgesia con fentanyl, con mejoría en control de crisis, sin embargo persistencia de las mismas. Por lo cual, se mantiene manejo con fenobarbital, se adiciona levetiracetam al tratamiento

---

antiepiléptico, con suspensión gradual de fenitoína y lorazepam, con adecuada tolerancia. Posterior a lo cual, se retira fenobarbital y se mantiene únicamente con levetiracetam.

Se realizan paraclínicos que evidencian inicialmente hiponatremia leve, la cual se corrige. Posterior control electrolítico dentro de normalidad. Gases arteriales compatibles con alcalosis respiratoria, con anión Gap normal (<20), perfil lipídico y transaminasas dentro de límites normales. Cuerpos cetónicos en sangre y orina negativos. Lactato y tiempos de coagulación sin alteraciones. Perfil tiroideo normal. Adecuados niveles séricos de fenobarbital.

Glicemia y anión Gap normales, con amonio elevado (valor inicial 104, control 226,4). Se realizan aminoácidos en sangre (ácido glutámico 254 mmol/L: elevado; glutamina 306 mmol/L elevada; citrulina 13 mmol/L disminuída; arginina 19 mmol/L disminuída). Aminoácidos por cromatografía en orina (cloro férrico normal; nitrosonaftol normal; dinitrofenilhidrazina normal; nitroprusiato normal).

Estudios imagenológicos que revelan ecografía transfontanelar normal; Ecocardiograma doppler color con forame oval permeable; Electroencefalograma neonatal de sueño normal para la edad del paciente. Videotelemedría de 24 horas, con registro de vigilia y sueño, con actividad de base esperable para la edad del paciente; Sin embargo con registro de descargas ocasionales de características epileptiformes, de origen multifocal de predominio en las regiones posteriores. RNM con espectroscopia normal.

Teniendo en cuenta cuadro clínico, asociado a hallazgos paraclínicos: hiperamonemia con anión Gap normal (<20) y normoglicemia, se sospechó trastorno del ciclo de la urea a la semana de haber ingresado a la unidad; el cual se confirma con lo encontrado en estudio de aminoácidos en sangre (déficit de arginina, elevación de la glutamina y deficiencia de citrulina), lo cual sugiere una deficiencia de las enzimas que participan en la fase mitocondrial del ciclo.

Se inició la gestión con la restricción de las proteínas con cofactores dietarios, en adición a L-arginina, fenilbutirato y ácido carginámico, con lo cual se reduce la reducción progresiva del amonio, hasta su normalización con valores inferiores a 100 mmol / L a las 72 horas de iniciado El manejo y posteriormente se obtiene valores inferiores a 50 mmol / L a las 2 semanas de iniciado el mismo. Paciente con evolución satisfactoria, sin nuevas crisis neonatales. Egreso de la institución con suplemento nutricional fórmula láctea especial a base de aminoácidos esenciales enriquecidos, indicada para trastornos del ciclo de la urea; Se continúa el manejo con ácido carginámico y levetiracetam, se indican controles periódicos con equipo multidisciplinario (Pediatria, neurología pediátrica, nutrición). Desde el punto de vista neurológico el paciente muestra buena evolución, presentando en el momento un retraso psicomotor leve, sin embargo es preciso supervisar su desarrollo psicomotor, para determinar las secuelas mediano y largo plazo.

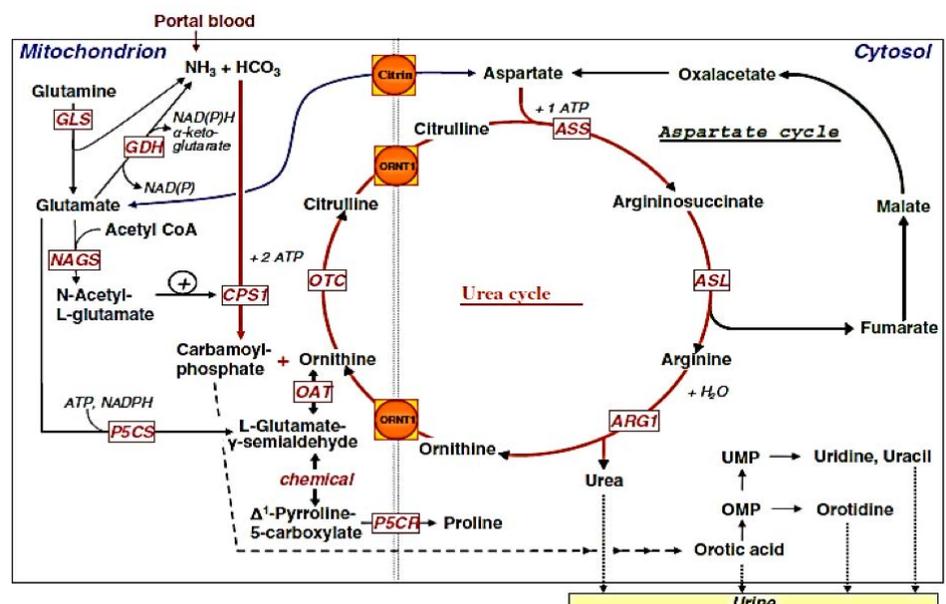
### III DISCUSIÓN

Los trastornos del ciclo de la urea (UCDs) son los errores innatos en la destrucción del amoníaco o la síntesis de arginina, secundarios a los defectos en las enzimas que participan en el ciclo. Tienen una incidencia estimada de 1: 8.000 nacidos vivos. (Haberle, Boddaert, Burlina, Chakrapani, Dixon & Huemer, 2012). En la actualidad, la mayoría de los pacientes con hiperamonemia pueden tener un problema con la hiperamonemia.

El ciclo de la urea es una vía por la que se produce la urea a partir del amoníaco, principalmente en el hígado. Está compuesta por cuatro aminoácidos llamados: ornitina, citrulina, ácido argininosuccínico y arginina. La citrulina se compone una vez de ornitina y carbamilo fosfato y el ácido argininosuccínico se compone de citrulina y ácido aspártico (Nakamura, Kido, Mitsubuchi & Endo, 2014).

El ácido argininosuccínico se degrada en un ácido fumárico y arginina, y una última vez en una urea y ornitina. El amoníaco se detoxifica durante el ciclo produciendo la urea. Por tanto, una alteración en alguna de las enzimas que catalizan dichas reacciones (Carbamoil fosfato sintasa), ornitina transcarbamilasa (OTC), argininosuccinato sintasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa (ARG) y N-acetil glutamato sintasa (NAGS), causa de hiperamonemia (Nakamura et al., 2014; Nagata, Matsuda & Oyanagi, 1991).

Adicionalmente, el ácido N-acetil-glutámico es esencial para la actividad de CPSI. Una disminución del ácido N-acetil glutámico secundario una alteración de la CPSI, genera un trastorno del ciclo, con la hiperamonemia consecuente. La CPSI y OTC se encuentran en la mitocondria, mientras que las demás enzimas se encuentran en el citosol (Nakamura et al., 2014). Como se puede observar en la **Figura 1**.



---

Epidemiológicamente, el déficit de OTC, es la más frecuente y corresponde aproximadamente a los 2/3 de la incidencia total (*Maestri, Brusilow, Clissod & Basset, 1996*). No existe diferencia con respecto al sexo. La tasa de supervivencia para la presentación de inicio neonatal fue del 75-90% y la de inicio tardío fue aproximadamente  $\geq 90\%$  (*Nakamura et al., 2014*).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, es preciso resaltar que la hiperamonemia (amonio  $>60$  mmol/L), causa síntomas como anorexia, náuseas, excitación, insomnio y cambios en el estado de ánimo. Debido a que el hígado neonatal es prematuro, el nivel de amonio puede elevarse hasta  $120 \mu\text{mol} / \text{L}$  incluso en aquellos pacientes sin alteraciones en el ciclo de la urea (*Endo, Matsuura, Yanagita & Matsuda, 2004*). En este grupo etario, es preciso evaluar la presencia de crisis neonatales y alteración en el estado de conciencia; adicional al desarrollo de coma y depresión respiratoria, cuando sus niveles exceden los  $240 \mu\text{mol/L}$  (*Summar & Current, 2001*).

El diagnóstico de esta patología, se establece con la alta sospecha diagnóstica, sumado a los hallazgos de laboratorio, dentro de los cuales se encuentran la hiperamonemia (*Endo et al., 2004*), elevación de transaminasas y disminución del nitrógeno uréico. Posteriormente, el análisis de aminoácidos en sangre y orina orientan al diagnóstico y finalmente el diagnóstico confirmatorio requiere el análisis enzimático o genético (*Nakamura et al., 2014*).

Por su parte, el tratamiento se compone de dos fases: aguda y crónica (*Nassogne, Heron, Touati, Rabier & Saudbray, 2005*). En la fase aguda, se indica restricción proteica con aumento en la tasa de infusión de la glucosa, con el fin de evitar el catabolismo proteico. Adicionalmente, es útil la arginina (en casos donde no hay argininemia); fenilbutirato (excreción de exceso de nitrógeno) y en los casos severos, pueden requerirse la hemodiálisis o hemofiltración (*Kido, Nakamura, Mitsubuchi, Ohura, Takayanagi & Matsuo, 2011*). Nuestro paciente amerito restricción proteica, aunado a fenilbutirato y arginina, con respuesta favorable. No requirió manejo dialítico.

Durante la fase crónica son esenciales la dieta, el consumo de aminoácidos y el apoyo farmacológico. Es necesario un ajuste de esta restricción basado en la actividad enzimática residual y el tratamiento con aminoácidos esenciales es necesario durante la restricción de proteínas. La terapia con ácido carglúmico es útil para deficiencias de NAGS y CPSI, el cual fue administrado a nuestro paciente ante la alta sospecha diagnóstica, con resultados favorables. Por último, el trasplante hepático, se reserva para los trastornos del ciclo de la urea moderados a severos (*Morioka, Kasahara, Takada, Shirouzu, Taira, Sakamoto, 2005*). Es fundamental, realizar un estricto seguimiento que incluya la valoración antropométrica, así como control paraclínico (amonio, aminoácidos, función hepática, renal y electrolitos). El amonio debe mantenerse por debajo de  $150 \mu\text{g}/\text{dL}$ , la glutamina  $\leq 1000 \mu\text{mol/L}$  y la arginina de  $80\text{-}150 \mu\text{mol} / \text{L}$  (*Nakamura et al., 2014*).

---

En conclusión, es importante precisar que los trastornos del ciclo de la urea, hacen parte del grupo de errores innatos del metabolismo, que incidencia aumenta más cada día. El pronóstico podría ser favorable y la hiperamonemia es tratada de forma inmediata y agresiva. Es fundamental que este tratamiento se realice en asociación con una institución especializada que cuente con un equipo multidisciplinario, con el fin de disminuir la mortalidad en el período neonatal, las complicaciones y secuelas neurológicas.

## REFERENCIAS

Endo F, Matsuura T, Yanagita K, Matsuda I. Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *The Journal of nutrition*. 2004 Jun;134(6 Suppl):1605S-9S; discussion 30S-32S, 67S-72S. Pubmed PMID: 15173438. Epub 2004/06/03. Eng.

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 journal of rare diseases*. 2012 May 29;7:32. Pubmed PMID: 22642880. Pubmed Central PMCID: PMC3488504. Epub 2012/05/31. Eng.

Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012 Sep;35(5):777-785. Pubmed PMID: 22167275. Epub 2011/12/15. Eng.

Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *The New England journal of medicine*. 1996 Sep 19;335(12):855-859. Pubmed PMID: 8778603. Epub 1996/09/19. Eng.

Martín M, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. *Boletín De La Sociedad De Pediatría De Asturias, Cantabria, Castilla Y León*. 2007;47:111-115.

Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005 Nov;11(11):1332-1342. Pubmed PMID: 16237708. Epub 2005/10/21. Eng.

Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *American journal of medical genetics*. 1991 May 01;39(2):228-229. Pubmed PMID: 2063931. Epub 1991/05/01. Eng.

Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2014 Aug;56(4):506-509. Pubmed PMID: 25039902. Epub 2014/07/22. Eng.

Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005; 28(3):407-414. Pubmed PMID: 15868473. Epub 2005/05/04. Eng.

Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics*. 2001 Jan;138(1 Suppl):S30-9. Pubmed PMID: 11148547. Epub 2001/01/10 Eng.