Caso clínico

Vol. 92, No. 5 • Septiembre-Octubre 2025
pp 197-201

doi: 10.35366/122100

Recibido: 21/08/2025
Aceptado: 03/09/2025

Revista Mexicana de
PEDIATRÍA

Hiperamonemia debida a deficiencia de ornitina transcarbamilasa

Hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency

Erick Alberto Rivera-Comparán,* Karla Miranda-Barbachano,‡ Alan Cárdenas-Conejo,§ Leoncio Peregrino-Bejarano,* Gabriela Alejandra Alegría-Torres,¶ Jessie Nallely Zurita-Cruz‖

** Clínica de Errores Innatos del Metabolismo; ‡ Servicio de Gastroenterología Pediátrica; § Servicio de Genética Médica; ¶ Servicio de Nefrología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; ‖ Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad Periférica Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.*

RESUMEN

Introducción: la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) es el trastorno más frecuente del ciclo de la urea, con herencia ligada al cromosoma X. Se manifiesta con episodios de hiperamonemia que pueden presentarse en el periodo neonatal o de forma tardía. **Caso clínico:** lactante femenina de un año 10 meses con vómitos recurrentes, aversión a la ingestión de proteínas y episodio agudo de encefalopatía hepática asociado a infección urinaria. A su ingreso se documentó hiperamonemia (325 mg/dL), elevación de enzimas hepáticas y excreción elevada de ácido orótico en orina. El análisis molecular identificó la variante NM_000531.6(OTC):c.541-12C>A en estado heterocigoto, no descrita previamente en la literatura. Se instauró tratamiento con benzoato de sodio, levocarnitina, arginina y restricción proteica, con evolución favorable. **Conclusión:** la deficiencia de OTC se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cuadros de encefalopatía hepática, vómitos e hiperamonemia.

Palabras clave: deficiencia de ornitina transcarbamilasa, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, errores innatos del metabolismo, recién nacidos, lactantes.

ABSTRACT

Introduction: *ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency is the most common urea cycle disorder; its inheritance pattern is X-linked. This condition manifests with episodes of hyperammonemia that can occur in the neonatal period or later in life.* ***Case report:*** *a one-year-10-month-old female infant presented with recurrent vomiting, protein aversion, and an acute episode of hepatic encephalopathy associated with a urinary tract infection. Upon admission, hyperammonemia (325 mg/dL), elevated liver enzymes, and increased orotic acid excretion in urine were documented. Molecular analysis identified the heterozygous variant NM_000531.6(OTC):c.541-12C>A, not previously described in the literature. Treatment with sodium benzoate, levocarnitine, arginine, and protein restriction was initiated, with a favorable outcome.* ***Conclusion:*** *OTC deficiency should be considered in the differential diagnosis of patients with hepatic encephalopathy, vomiting, and hyperammonemia.*

Keywords: *ornithine transcarbamylase deficiency, urea cycle disorders, hyperammonemia, inborn errors of metabolism, newborn, infants.*

Correspondencia: Jessie Nallely Zurita-Cruz PhD. E-mail: zuritajn@hotmail.com
Citar como: Rivera-Comparán EA, Miranda-Barbachano K, Cárdenas-Conejo A, Peregrino-Bejarano L, Alegría-Torres GA, Zurita-Cruz JN. Hiperamonemia debida a deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 197-201. https://dx.doi.org/10.35366/122100

INTRODUCCIÓN

El ciclo de la urea es una vía final común para eliminación del exceso de nitrógeno y síntesis de arginina. Los trastornos del ciclo de la urea son un grupo específico de enfermedades metabólicas hereditarias causadas por variantes patogénicas en los genes que codifican para las cinco enzimas principales, una enzima activadora o para uno de los dos transportadores mitocondriales.[1] Estas enzimas incluyen carbamoilfosfato sintetasa 1 (CPS1), ornitina transcarbamilasa (OTC), argininosuccinato sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa (ARG1), N-acetilglutamato sintasa (NAGS), dos transportadores ornitina/citrulina (ORNT1) y el transportador glutamato/aspartato (CITRIN).[2]

La incidencia global de los trastornos del ciclo de la urea se ha estimado en 1 por cada 35,000 recién nacidos (RN) vivos. La deficiencia de OTC es la alteración más frecuente, con una incidencia de 1 en 56,500 y está causada por variantes patogénicas que originan pérdida de función del gen *OTC* ubicado en Xp11.4 con un modelo de herencia ligado a cromosoma X.[3] El grado de deficiencia de la actividad enzimática de la OTC condiciona la presentación clínica, que puede ser desde la forma grave de inicio temprano en RN del sexo masculino. Aunque más esporádicos, hay casos reportados en mujeres.

En general, las manifestaciones clínicas dependen de la edad de aparición; en la etapa neonatal, los pacientes presentan letargo, falla para crecer, vómitos recurrentes y coma. En la manifestación tardía predominan los síntomas neurológicos con alteración del estado de conciencia, insuficiencia hepática, hipotonía, ataxia y regresión neurológica.[4]

Presentamos a un paciente con deficiencia de OTC con confirmación molecular, ya que, hasta donde sabemos, no se han reportado casos en México, pero además esperamos que su concomiento contribuya para propiciar el reconocimiento de este diagnóstico en casos similares.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de un año 10 meses originaria de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Producto de la gesta 2, embarazo gemelar. Hermano gemelo dicigótico sano. Otro hermano de ocho años, aparentemente sano. En cuanto a su alimentación, recibió seno materno y fórmula hasta los seis meses, posteriormente inició alimentación complementaria, y fue integrada a la dieta familiar a los 18 meses. Como antecedentes, se describe que tenía vómito de manera intermitente desde los tres meses de vida, con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico y alergia a proteína de leche de vaca, tratada con cambios de formula láctea, pero sin mejoría. También los padres señalaron que no le gustaba la carne y los alimentos ricos en proteínas, pero que tenía avidez por líquidos con alto contenido de azúcar. Un mes antes del padecimiento, recibió vacunación.

Inició el padecimiento a los 18 meses de edad, con vómito en seis ocasiones y dolor abdominal: se documentó pielonefritis por *E. coli* y fue tratada con ceftriaxona. Un mes después, tras una caída de su propia altura, presenta somnolencia y falta de respuesta a estímulos externos, descartando traumatismo craneoencefálico. Pero en estudios de laboratorio se identificó elevación de aspartato aminotransferasa (AST) 929 UI/L (normal 12-50 UI/L), alanina aminotransferasa (ALT) 876 UI/L (normal 10-40 UI/L), deshidrogenasa láctica (DHL) 773 U/L (normal ≤ 220 U/L), conservando valores de bilirrubina total (BT) dentro de lo normal: 0.7 mg/dL. Se sospechó que tenía insuficiencia hepática, por lo que fue trasladada a un hospital de tercer nivel de atención.

A su llegada a nuestra unidad, se identificaron datos clínicos de encefalopatía hepática, como alteración del ciclo sueño-vigilia e irritabilidad. Se tomaron nuevos estudios de laboratorio, documentando hiperamonemia 325 mg/dL (normal 11.2-48.2 mg/dL), hipoglucemia, elevación de AST 178 UI/L, ALT 634 UI/L. Bilirrubinas normales, lo mismo que los tiempos de coagulación. Se procedió a realizar otros estudios, descartando hepatitis B, C, citomegalovirus, toxoplasmosis y virus de inmunodeficiencia humana. La tomografía de cráneo fue normal. Por electroencefalograma se identificaron descargas epileptiformes, por lo que se inició tratamiento con benzoato de sodio, levocarnitina, además de aporte elevado de glucosa (≥ 7 mg/kg/min).

Los datos clínicos y de laboratorio hicieron sospechar de trastorno del ciclo de la urea, por lo cual se midieron los niveles de arginina, citrulina y glutamina, pero fueron normales. Sin embargo, los ácidos orgánicos en orina mostraron elevación de ácido orótico y fenilacetilglicina, que orientó hacia el diagnóstico del defecto del ciclo de la urea por deficiencia de OTC. Se procedió a realizar análisis molecular mediante secuenciación de nueva generación (NGS) de un panel de genes relacionados a los trastornos del ciclo de la urea, reportando la variante génica: NM_000531.6(OTC):c.541-12C>A en estado heterocigoto.

Al confirmarse el diagnóstico, se continuó con benzoato de sodio 250 mg/kg/día, levocarnitina 250 mg/

kg/día y arginina 250 mg/kg/día, así como dieta con restricción de proteínas a 1.5 g/kg/día.

Durante más de tres años que se ha mantenido en vigilancia, con evolución satisfactoria, sin descompensación. Los padres informan que no tiene vómitos ni ataxia, y que presenta ocasionalmente irritabilidad relacionada a transgresiones en la dieta. Por último, señalamos que se buscó la variante genética en el hermano gemelo, siendo negativa; no se realizó estudio genético a los padres.

DISCUSIÓN

El déficit de OTC es la deficiencia enzimática más frecuente de los trastornos del ciclo de la urea, representando aproximadamente el 50-60% del total de los casos de este grupo de errores innatos del metabolismo. Batshaw y cols., reportaron una de las series más extensas de pacientes con trastorno del ciclo de la urea; de los 614 pacientes descritos, 367 correspondían a deficiencia de OTC (59.8%).[5]

Esta enfermedad es causada por variantes patogénicas en el gen *OTC* ubicado en Xp11.4, el cual codifica para la enzima OTC cuya función principal es catalizar la conversión del aminoácido ornitina y carbamoil fosfato a citrulina, tanto a nivel hepático como intestinal.[4]

El diagnóstico clínico y bioquímico se sospecha en cualquier individuo con sintomatología sugestiva, y por la elevación de amonio, glutamina y alanina en sangre, aumento de ácido orótico en orina, además de disminución en la citrulina plasmática.[6] La confirmación del diagnóstico se puede realizar con la medición de la actividad enzimática en hígado, o bien, mediante análisis molecular del gen *OTC*.[4]

Por el tipo de herencia ligada al X son pocos los casos clínicos descritos en mujeres con una forma de inicio neonatal.[7] Batshaw y cols., a partir de una cohorte de 260 individuos afectados, señalan que 42 varones y cinco mujeres presentaron una forma de inicio neonatal. El resto correspondió a forma de inicio tardío, con predominio del sexo femenino.[5]

Las variantes patogénicas en *OTC* causales de este trastorno del ciclo de la urea, en general, pueden tener correlación genotipo-fenotipo. Por ejemplo, variantes de sentido equivocado o erróneo *(missense)* que afectan el dominio catalítico, al de unión a sustrato y al de plegamiento de la proteína, alteran gravemente la actividad enzimática causando una forma de inicio neonatal en varones, pero se mantiene cierto valor residual de la función de la proteína. Esto se distingue de aquellas mutaciones que causan déficit absoluto de la actividad de OTC, como las variantes sin sentido *(nonsense)*, corrimiento de marco de lectura *(frameshift)* y las que son de un sólo nucleótido en sitios canónicos intrónicos de *splicing,* los cuales representan formas clínicas graves de inicio neonatal en varones, y en etapa de lactantes en femeninos, como la paciente de este reporte.[8,9] Las mujeres heterocigotas podrían desarrollar sintomatología tanto de manera temprana como tardía en su vida, dependiendo de una inactivación sesgada del cromosoma X en los hepatocitos, ya sea silenciando al cromosoma X que alberga la mutación o al que porta el alelo silvestre respectivamente.[9,10]

En mujeres heterocigotas para una variante patogénica -como nuestra paciente-, el cuadro clínico es muy variable, desde asintomáticas hasta la presencia de crisis de hiperamonemia. Normalmente, las pacientes son asintomáticas y sin alteraciones bioquímicas, pero en periodos de estrés (como ingesta elevada de proteínas, infecciones, cirugías) es probable detectar hiperamonemia y excreción de ácido orótico en orina.[4,11,12] Batshaw y cols., en 128 pacientes con trastornos del ciclo de la urea describieron 413 eventos de descompensación. El promedio fue un evento de hiperamonemia por paciente por año, y el 33% de los eventos fue precipitado por infección, principalmente del tracto respiratorio.[5] Brassier y cols., describieron que cambios en la dieta (45%) y las infecciones (30%) fueron causas de descompensación, y los menos frecuentes, intervenciones quirúrgicas, tratamiento con valproato de sodio y la vacunación.[4] En el caso de nuestra paciente, suponemos que la crisis inicial se desencadenó posterior a una infección de tracto urinario, además de tener antecedente de aplicación reciente de vacuna pentavalente.

Un punto que deseamos destacar es la hiperamonemia. En pacientes en terapia intensiva, las principales causas son insuficiencia hepática (64%), trastornos del ciclo de la urea (23%), así como tóxicos y medicamentos (13%).[13] En nuestro país, en 72 casos de hiperamonemia en edad pediátrica, 12 pacientes se diagnosticaron con un trastorno del ciclo de la urea, pero sin especificar la enzima afectada.[14] Durante la evaluación inicial de los pacientes con hiperamonemia debe realizarse medición de gases sanguíneos, electrolitos séricos, cálculo de anión gap, cetonuria, glucosa, ácido láctico, pruebas de funcionamiento hepático, valores de aminoácidos en sangre, acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina.[12] Dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con hiperamonemia y datos de encefalopatía se debe considerar a las acidemias orgánicas.[15] En presencia de acidosis, anión gap > 20 mmol/L y bicarbonato bajo se debe pensar en primera instancia en acidemias

orgánicas; mientras que en caso de alcalosis y anión gap normal, la sospecha inicial es de un trastorno del ciclo de la urea.[16] En el paciente que reportamos, los niveles de amonio son más bajos que lo descrito en otras series de pacientes con deficiencia de OTC *(Tabla 1)*. La posible explicación es porque la medición de amonio se realizó días después del inicio de la sintomatología.

El tratamiento de las crisis de hiperamonemia consiste en retirar el aporte de proteína durante 24-48 h. Mantener un aporte alto de glucosa, para evitar mayor catabolismo, mediante infusión de glucosa intravenosa (8-10 mg/kg/min). El uso de lípidos intravenosos 1-2 g/kg/día ayuda a proporcionar el aporte energético adecuado. Por su parte, el benzoato de sodio permite la eliminación de amonio a través de la vía urinaria en forma de hipurato. Mientras que la administración de L-arginina y L-citrulina favorecen a la eliminación de amonio. El aporte proteico puede reintroducirse cuando el amonio se encuentre por debajo de 100 µmol/L.[12]

En México existe escasa información sobre este tipo de padecimientos. En 2006, Andrade describe a un paciente masculino que inició a los 12 días con movimientos clónicos del hemicuerpo izquierdo, hiperamonemia (1,256 µmol/L), valores de citrulina bajos y de ácido orótico en orina elevado, realizándose el diagnóstico clínico de deficiencia de OTC.[17] En 2014, Ibarra González y colaboradores describen ocho pacientes con deficiencia de OTC, pero sin precisar sus características clínicas ni bioquímicas.[18]

La variante génica NM_000531.6(*OTC*):c.541-12C>A en estado heterocigoto se interpreta como una transversión de una citosina por adenina que ocurre en el intrón 5 del gen *OTC*, específicamente a 12 nucleótidos de distancia de la posición 541 en el exón 6. Esto no genera cambio específico en la secuencia de aminoácidos de *OTC*, pero afecta el procesamiento del ARN mensajero. Esta variante intrónica en *OTC* está catalogada como variante de significado incierto (VUS) por el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG), pero los predictores *in silico*, la catalogan deletérea. Hasta nuestro conocimiento este es el primer informe, a nivel mundial, de esta variante en el intrón 5 de *OTC* con hiperamonemia y elevación de ácido orótico urinario en un lactante del sexo femenino.

Tabla 1: Valores bioquímicos descritos en pacientes con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, al debut.

	Brassier (2015)[4]	Silvera (2019)[1]	Rivera (2025)
Amonio (µmol/L)	500	778.1	325.50
Glutamina (µmol/L)	1,000	2,065.44	479.74
Citrulina (µmol/L)	15	14.6	Normal (cualitativo)
Ácido orótico en orina (µmol/µmol creat)	500	—	Muy elevado (cualitativo)

REFERENCIAS

1. Silvera-Ruiz SM, Arranz JA, Haberle J, Angaroni CJ, Bezard M, Guelbert N et al. Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1): 203. doi: 10.1186/s13023-019-1177-3.
2. 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*. 2012; 7: 32. doi: 10.1186/1750-1172-7-32.
3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110(1-2): 179-180. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.
4. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Habarou F, Kossorotoff M et al. Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 58. doi: 10.1186/s13023-015-0266-1.
5. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2014; 113(1-2): 127-130. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.001.
6. Herráiz-Gastesi G, Jiménez OE, Blasco Pérez-Aramendía MJ, Martínez Raposo-Piedrafita MC, Cebollada-Gracia AD, Lloris-Moraleja A. Déficit de ornitina transcarbamilasa. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(2): e94-e97. doi: 10.5546/aap.2015.e94.
7. Hartung B, Temme O, Neuen-Jacob E, Ritz-Timme S, Hinderhofer K, Daldrup T. Ornithine transcarbamylase deficiency of a male newborn with fatal outcome. *Int J Legal Med*. 2016; 130(3): 783-785. doi: 10.1007/s00414-015-1311-2.
8. Couchet M, Breuillard C, Corne C, Rendu J, Morio B, Schlattner U, Moinard C. Ornithine transcarbamylase - From structure to metabolism: an update. *Front Physiol*. 2021; 12: 748249. doi: 10.3389/fphys.2021.748249.
9. Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency: a mutation update. *J Genet Genomics*. 2015; 42(5): 181-194. doi: 10.1016/j.jgg.2015.04.003.
10. McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet*. 2000; 93(4): 313-319. doi: 10.1002/1096-8628(20000814)93:4<313::aid-ajmg11>3.0.co;2-m.
11. Gobin-Limballe S, Ottolenghi C, Reyal F, Arnoux JB, Magen M, Simon M et al. OTC deficiency in females: phenotype-genotype correlation based on a 130-family cohort. *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44(5): 1235-1247. doi: 10.1002/jimd.12404.

12. Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Jouvet P. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies. *Hepat Med*. 2018; 10: 105-115. doi: 10.2147/HMER.S140711.
13. Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G et al. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. *J Hepatol*. 2012; 56(1): 123-128. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.021.
14. Jiménez PM, Ibarra GI, Fernández LC, Ruiz GM, Vela AM. Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. *Acta Pediatr Mex*. 2013; 34(5): 268-274. doi: 10.18233/APM34No5pp268-274
15. González-Chávez JL, Hernández-Vargas O, Brenes-Guzmán S, González-Chávez SA.. Hipotonía e hiperamonemia para el diagnóstico oportuno de errores innatos del metabolismo. *Rev Mex Pediatr*. 2022; 89(1): 5-11. doi:10.35366/106853.
16. Haberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidaemias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 219. doi: 10.1186/s13023-018-0963-7.
17. Andrade R, García A, De la Cruz A, Arteche M, Machado A. Encefalopatía epiléptica neonatal, estudio clínico, neurofisiológico y anatomopatológico. *Rev Mex Neuroci*. 2006; 7(5): 405-408.
18. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(5): 310-316. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.09.003.