

# CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

**TÍTULO:** Trastornos hereditarios del ciclo de la urea

**PONENTE:** *Van Leung-Pineda, PhD*

---

## **Diapositiva 1:**

Hola, mi nombre es <Van Leung Pineda>. Soy el <Director de la Sección de Química Clínica y Point of Care (POC) o sitio de atención en el Children's Healthcare de Atlanta y Profesor adjunto en la Facultad de Medicina de la Universidad de Emory >. Bienvenido a esta Perla en Medicina de Laboratorio sobre "Trastornos hereditarios del ciclo de la urea."

## **Diapositiva 2: El ciclo de la urea**

El ciclo de la urea ocurre principalmente en el hígado y es importante para la eliminación de residuos nitrogenados. El papel del ciclo es convertir los desechos nitrogenados de la forma tóxica de amoníaco a urea, y de esta manera puedan excretarse fácilmente en la orina. La fuente de amoníaco en el hígado para el ciclo de la urea proviene principalmente de los aminoácidos glutamina y alanina que contienen nitrógeno, los cuales tienden a estar elevados en pacientes con defectos del ciclo de la urea. El ciclo de la urea es una fuente de producción de arginina, así como de los aminoácidos no proteínogénicos, citrulina y ornitina. El ciclo depende de enzimas y transportadores de aminoácidos y tiene lugar en los compartimentos citosólico y mitocondrial de la célula.

## **Diapositiva 3: El ciclo de la urea: enzimas y transportadores**

El ciclo de la urea inicia en las mitocondrias cuando el glutamato y el acetyl-CoA se convierten en N-acetilglutamato por la enzima n-acetilglutamato sintasa, o NAGS para abreviar y marcada con

el número 1. El N-acetilglutamato activa la enzima carbamil-fosfato sintetasa (o CPS), número 2, que a su vez cataliza la conversión de amoníaco, ATP y bicarbonato en carbamil fosfato. El carbamil fosfato se puede convertir en ácido orótico. El ácido orótico es un marcador de diagnóstico importante para los defectos del ciclo de la urea distal. Alternativamente, la ornitina transcarbamilasa (OTC) en el tercer paso, cataliza la transferencia del grupo carbamil fosfato a ornitina para producir citrulina. La citrulina luego ingresa al citosol desde las mitocondrias. En el citosol, la citrulina se combina con el aspartato, que es transportado desde las mitocondrias por el transportador citrina, y con la acción de la enzima arginosuccinato sintasa, en el cuarto paso, se produce el arginosuccinato. El siguiente paso, el número 5, es la escisión del arginosuccinato en arginina y fumarato por la enzima argininosuccinato liasa. Luego, la arginina se hidroliza en ornitina y urea por la arginasa en el sexto y último paso. Luego, la urea se excreta y el transportador de aminoácidos ORNT1 transporta la ornitina de regreso a las mitocondrias para iniciar otro ciclo. Los trastornos del ciclo de la urea surgen de defectos en las 6 enzimas catalíticas indicadas en los recuadros azules o los dos transportadores: citrina y ORNT1.

### **Diapositiva 4: Trastornos del ciclo de la urea**

Se estima que la incidencia de trastornos del ciclo de la urea, o TCU, en los EE. UU. es de 1 en 8200 nacimientos. Se calcula que la prevalencia media general al nacer de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) es de 1 en 35 000, y dos tercios presentan síntomas en el período neonatal. La tasa de mortalidad es del 24% en los casos neonatales y del 11% en los casos de aparición tardía. La mayoría de las mutaciones que causan trastornos del ciclo de la urea (TCU) se heredan con un patrón autosómico recesivo. Por tanto, el riesgo de recurrencia es del 25% para los padres de un paciente afectado. La excepción es la ornitina transcarbamilasa o la deficiencia de OTC y corresponde a la enzima 3 en la diapositiva anterior, ya que es hereditaria al estar ligada al cromosoma X; y donde aproximadamente el 15% de las mujeres portadoras pueden desarrollar síntomas que requieren intervención médica.

### **Diapositiva 5: Trastornos del ciclo de la urea II**

La característica clave de la presentación clínica de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) es el aumento de amoníaco. Sin embargo, la ausencia de hiperamonemia no debe descartar la sospecha de un trastorno del ciclo de la urea (TCU). Se puede observar hiperamonemia leve con citrulinemia tipo II y deficiencia de arginasa. La hiperamonemia puede desencadenarse por estrés metabólico como una carga de proteínas o un catabolismo inducido por una infección. La mayoría de los casos se presentan en el período neonatal, pero algunos manifestarán síntomas más tarde, incluso en la edad adulta. Esta heterogeneidad viene dictada por la gravedad de la mutación y algunos casos pueden conservar la función enzimática parcial. La mediana de edad de presentación para pacientes fuera de la etapa neonatal es de 2 años; sin embargo, alrededor del 20% de los casos se presentaron en mayores de 12 años.

### **Diapositiva 6: Trastornos del ciclo de la urea III**

Esta diapositiva enumera los trastornos del ciclo de la urea (TCU) individuales. He marcado en negritas los términos cortos para cada enfermedad, ya que son difíciles de pronunciar. Los que están en negro son deficiencias enzimáticas y se consideran los TCU centrales, y los que están en azul son defectos del transportador de aminoácidos. Los genes afectados se muestran junto a cada deficiencia en cursiva. Por ejemplo, en el número 2, el trastorno en el que se ve afectada la enzima carbamil-fosfato sintetasa se denominará CPS y está causado por mutaciones en el gen *CPS1*. De manera similar, en el número 3 existe una deficiencia en la enzima ornitina transcarbamilasa (OTC) debido a mutaciones en el gen *OTC*, etc. Los otros trastornos son NAGS, las citrulinemias I y II, la aciduria arginossucinica o ASA, deficiencia de arginasa y el síndrome de hiperornitinemia, homocitrulinuria e hiperamonemia (HHH).

### **Diapositiva 7: Los trastornos del ciclo de la urea**

Esta diapositiva es una representación gráfica de los pasos que se ven afectados en los trastornos individuales. Por ejemplo, en el número 2, la deficiencia de la enzima carbamil-fosfato sintetasa o CPS afecta la conversión de amoníaco y N-acetilglutamato en carbamil fosfato aquí en la parte inferior izquierda de la diapositiva, y la aciduria arginossucinica ASA, el número 5 en la parte superior derecha afecta la conversión de arginosuccinato en arginina. El principal efecto observado suele ser una acumulación del sustrato y/o una disminución del producto para la etapa afectada del ciclo.

### **Diapositiva 8: Síntomas y presentación**

Los síntomas comunes de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) reflejarán la acumulación tóxica de glutamina y amoníaco. Los síntomas se pueden dividir en neurológicos y gastrointestinales. Los síntomas son más graves en el período neonatal. Los pacientes nacen sanos, pero se enferman en poco tiempo, generalmente después de comer. Los signos pueden comenzar como letargo, irritabilidad, dificultad para mantener la temperatura normal, mala alimentación y vómitos. Esta presentación a menudo se puede confundir con la sepsis. Es común en este período tener alcalosis respiratoria inducida por hiperventilación. Esto es causado por un edema cerebral debido a la acumulación de amoníaco. El estado del paciente puede deteriorarse rápidamente. Los casos de aparición infantil son menos agudos y más irregulares. Los síntomas incluyen vómitos cíclicos, letargo, anorexia, así como retraso en el desarrollo y crecimiento. También puede haber problemas de comportamiento. Se pueden encontrar hígados agrandados debido a la deficiencia de arginina. Estos síntomas a menudo se pueden confundir con la intolerancia a las proteínas de la leche o el reflujo. En un inicio tardío, las presentaciones son más crónicas y episódicas. La enfermedad tiende a ocurrir después de la ingestión de proteínas o de un factor de estrés debido a un estado catabólico como una infección. Debido a los síntomas posprandiales, los pacientes tienden a preferir una dieta vegetariana baja en proteínas. Estos

pacientes pueden ser un desafío para diagnosticar, porque si los episodios se pasan por alto, los resultados de las pruebas pueden ser normales. Los pacientes en etapas posteriores suelen tener deficiencias enzimáticas parciales, por ejemplo, mujeres portadoras de la deficiencia en la enzima ornitina transcarbamilasa (OTC).

### **Diapositiva 9: Síntomas y presentación II**

Los trastornos individuales tienen algunos síntomas y signos característicos. Los pacientes con deficiencia de arginasa presentan desde la infancia hasta los años preescolares un retraso en el crecimiento físico e intelectual. También pueden tener espasticidad severa que afecta las extremidades inferiores. Los pacientes con síndrome de hiperornitinemia, homocitrulinuria e hiperamonemia (HHH) tienen retrasos universales en el desarrollo físico e intelectual. Los niños con citrulinemia II pueden tener colestasis y fibrosis, retraso en el desarrollo, hipoproteinemia e hipoglucemia. Los adultos con citrulinemia tipo II pueden tener episodios regulares de amoníaco elevado y síntomas psiquiátricos. En general, los eventos encefalopáticos agudos pueden ocurrir en cualquier momento y pueden ser el primer signo revelador de un trastorno del ciclo de la urea (TCU), especialmente para aquellos con un inicio tardío de la enfermedad.

### **Diapositiva 10: Pruebas de laboratorio**

Para los resultados de laboratorio, el amoníaco elevado de más de 100 a 150 micromol/L, es un sello distintivo de los trastornos del ciclo de la urea (TCU). La hiperamonemia en el contexto de la normoglucemia y la brecha aniónica normal es un fuerte indicador de un trastorno del ciclo de la urea (TCU). Las pruebas genéticas bioquímicas de aminoácidos en sangre y ácidos orgánicos en orina pueden ser importantes para diferenciar qué trastorno específico del ciclo de la urea (TCU) está presente. El tiempo de respuesta también puede ser más rápido que las pruebas moleculares. Las pruebas genéticas bioquímicas son de primera línea junto con el amoníaco y pueden distinguir si la etiología de la hiperamonemia es un trastorno del ciclo de la urea (TCU) u otra causa genética, como ciertas acidemias orgánicas o defectos de oxidación de ácidos grasos. El ácido láctico puede ayudar a descartar trastornos del metabolismo del piruvato. Las pruebas de ADN pueden servir como confirmación. Sin embargo, debido a sus tiempos de respuesta más prolongados, el tratamiento no debe esperar los resultados. Para las pruebas de ADN, es importante conocer las limitaciones del método. Por ejemplo, algunas pruebas de secuenciación de próxima generación pueden pasar por alto las deleciones de exón, por lo que un resultado negativo debe confirmarse con otra prueba, si aún se sospecha de un trastorno del ciclo de la urea (TCU). Los trastornos del ciclo de la urea (TCUs) más graves generalmente se diagnostican antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de detección en el recién nacido, y no todos los trastornos del ciclo de la urea pueden detectarse. La deficiencia de argininosuccinato liasa (ASA) y la citrulinemia I son parte del tamizaje en los 50 estados de EE. UU., al detectar concentraciones elevadas de ácido arginosuccínico y citrulina. La deficiencia en la enzima ornitina transcarbamilasa (OTC), CPS1, citrulinemia II, deficiencia de arginasa y el síndrome

hiperornitinemia, homocitrulinuria e hiperamonemia (HHH) son parte de tamizajes en algunos estados, pero no todos.

### **Diapositiva 11: Prueba de amoníaco**

Debido al papel clave del amoníaco al considerar los trastornos del ciclo de la urea (TCU), me gustaría cubrir algunos puntos que pueden afectar la interpretación de los resultados. El momento de la recolección de la muestra es importante en los casos episódicos, porque si se pasa por alto la ventana, también lo puede hacer el diagnóstico. El plasma heparinizado de venas libres de estasis es la recolección preferida, sin embargo, la toma de muestra arterial es aceptable. El retraso en el procesamiento puede conducir a falsas elevaciones de amoníaco debido a la degradación de aminoácidos de los glóbulos rojos. La muestra debe colocarse en hielo y enviarse al laboratorio de inmediato, ya que la formación de hielo retrasa esta degradación. El plasma debe separarse de las células y analizarse en un plazo de 20 a 30 minutos. Si no se puede analizar rápidamente, la congelación puede estabilizar el analito. Los criterios de rechazo incluyen muestras hemolizadas, lipémicas o ictericas graves, muestras a temperatura ambiente o retrasadas, ya que todas pueden causar interferencias y falsas elevaciones. Las unidades del reporte pueden malinterpretarse. Esto es clave en los casos en que el paciente ha sido trasladado desde otra instalación. Hemos experimentado casos en los que el amoníaco inicial del paciente se realizó en un laboratorio diferente donde en el reporte se incluyeron unidades distintas que se pasaron por alto y causaron confusión y retrasos en la atención.

### **Diapositiva 12: Ejemplo: deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)**

Los resultados anormales pueden explicarse por los defectos encontrados en cada uno de los trastornos específicos. Para ilustrar esto tengo 2 ejemplos. Primero, en la deficiencia más común de los trastornos de la urea (TCU), la ornitina transcarbamilasa (OTC), la enzima que media la conversión de ornitina a citrulina es deficiente, por lo que se observa una acumulación de los sustratos OTC amoníaco y glutamato, al igual que alanina y glutamina. El ácido orótico aumenta debido al refuerzo, mientras que la citrulina, la arginina y la urea disminuyen. Como el defecto es temprano en el ciclo, las concentraciones de amoníaco son más altas que en defectos posteriores del ciclo.

### **Diapositiva 13: Ejemplo: deficiencia de arginasa**

En el segundo ejemplo, en la deficiencia de arginasa, se ve afectada la conversión de arginina en ornitina y urea. Los resultados mostrarían un gran aumento de la concentración de arginina y una disminución de la urea. Debido a que el defecto enzimático se encuentra en una etapa

posterior del ciclo, el amoníaco en realidad puede ser normal o elevado, pero no a las concentraciones observadas en defectos anteriores del ciclo, como la deficiencia de la enzima carbamil-fosfato sintetasa o CPS.

### **Diapositiva 14: Anomalías de laboratorio**

En esta tabla, he resumido algunas anomalías de laboratorio observadas en los trastornos específicos como referencia. La primera columna identifica el trastorno específico. La segunda columna indica los resultados esperados para el amoníaco, que no está elevado en todos los trastornos. Las concentraciones de amoníaco pueden variar según el trastorno y el momento de la recolección. En la tercera columna, se observan los resultados esperados para la urea, hay una disminución en la mayoría, ya que es el producto final. La cuarta columna indica los resultados de los aminoácidos que pueden ayudar a distinguir una enfermedad de otra. Por ejemplo, la deficiencia de arginasa mostrará un gran aumento en la concentración de arginina. La última columna muestra los resultados esperados para los ácidos orgánicos con especial énfasis en las concentraciones de ácido orótico. Las disminuciones de ácido orótico son difíciles de detectar debido al límite en la sensibilidad analítica de los métodos.

### **Diapositiva 15: Tratamiento**

El tratamiento puede ser agudo o prolongado. El tratamiento se inicia tan pronto como se sospecha un trastorno del ciclo de la urea (TCU) y es concurrente con el proceso de diagnóstico. El objetivo principal es reducir las concentraciones de amoníaco. El tratamiento agudo consiste en: 1) eliminar el amoníaco mediante eliminación farmacológica y/o hemodiálisis 2) revertir el paso catabólico mediante la suplementación calórica y la restricción de nitrógeno y 3) reducir el riesgo de daño neurológico. El manejo de líquidos puede proporcionar suplementos calóricos, restablecer la hidratación y la producción de orina, pero debe controlarse de cerca para evitar que el edema cerebral empeore. Excepto en la deficiencia de arginasa, se puede suministrar arginina para prevenir el catabolismo y hacer avanzar el ciclo de la urea. La captación farmacológica del amoníaco generalmente se logra mediante el uso de fenilacetato de sodio y benzoato de sodio, también conocido como *Ammonul*, que activa una vía alternativa para la excreción de nitrógeno. El pronóstico general depende de la edad del paciente, la gravedad de la mutación y el estado del paciente en el momento del diagnóstico. El diagnóstico y el tratamiento oportunos pueden influir en la extensión del daño neurológico, especialmente en la etapa neonatal, que tiene el peor pronóstico incluso con supervivencia.

### **Diapositiva 16: Tratamiento II**

Para el tratamiento prolongado, el objetivo es prevenir los episodios hiperamonémicos mediante una dieta controlada. Se evalúa el control nutricional para una ingesta adecuada. El manejo de

la dieta es un proceso dinámico a lo largo de la vida del paciente. El tratamiento específico difiere según el trastorno específico, que puede incluir un trasplante de hígado. Las pruebas de laboratorio son importantes para la evaluación inicial y para monitorear la terapia. El catabolismo de proteínas debido a una enfermedad viral es de alto riesgo en los bebés, por lo que se deben tomar medidas para evitarlo.

### **Diapositiva 17: Resumen**

En resumen, el ciclo de la urea es la vía de desintoxicación metabólica que elimina el amoníaco. Las mutaciones heredadas pueden resultar en deficiencias de transporte enzimático o de aminoácidos que causan trastornos del ciclo de la urea (TCU). La prueba de amoníaco tiene limitaciones que pueden afectar la interpretación de la prueba, y las pruebas genéticas bioquímicas juegan un papel importante en el diagnóstico del trastorno específico, así como en el seguimiento del tratamiento.

### **Diapositiva 18: Referencias**

Aquí se muestran las referencias seleccionadas.

### **Diapositiva 19: Declaraciones**

Y mis declaraciones

### **Diapositiva 16: Gracias en nombre de [www.TraineeCouncil.org](http://www.TraineeCouncil.org)**

Gracias por acompañarme en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre “**Trastornos hereditarios del ciclo de la urea.**”