



Better health through
laboratory medicine.

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Trastornos hereditarios del ciclo de la urea

Van Leung-Pineda, PhD

Children's Healthcare de Atlanta

Facultad de Medicina de la Universidad de Emory

DOI: 10.15428/CCTC.2018.300962



El ciclo de la urea

Vía metabólica para excretar nitrógeno residual tóxico

- Convertir amoníaco en urea
- Funcionalidad completa en el hígado
- Ocurre en el citosol y las mitocondrias.
- La función adecuada depende de las enzimas y los transportadores de aminoácidos.



El ciclo de la urea: enzimas y transportadores

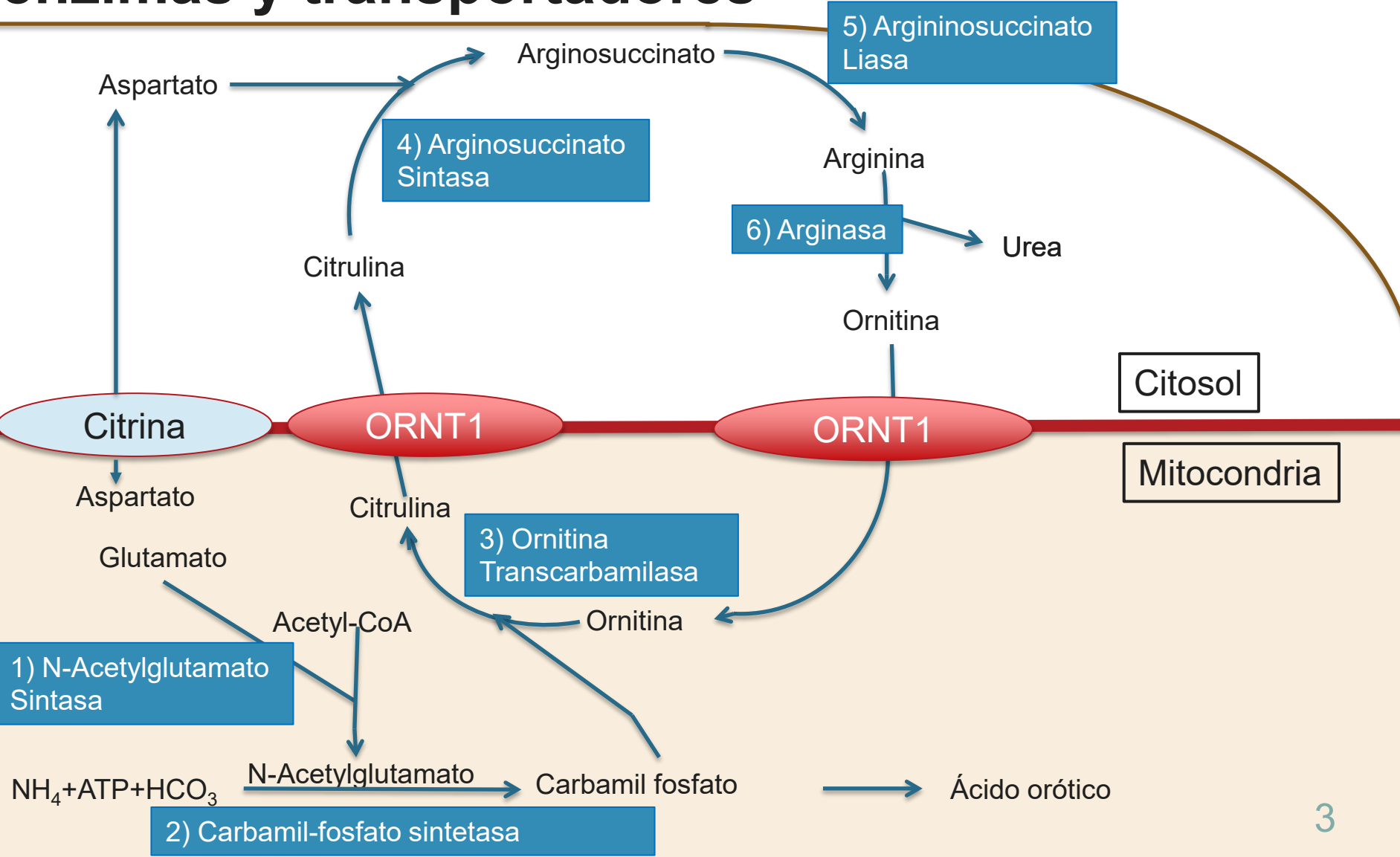


Figura adaptada con permiso de: Garg U, Smith LD, Heese BA, eds. *Laboratory Diagnosis of Inherited Metabolic Diseases*. Washington, DC: AACC; 2012:55-64. © AACC.

Trastornos del ciclo de la urea

- En los EE. UU., aproximadamente 1 de cada 8.200 nacimientos
- La prevalencia es de 1 en 35.000
- La mortalidad es del 24% en el recién nacido y del 11% en el inicio tardío
- Ocurren debido a mutaciones en enzimas o transportadores.
- La mayoría son hereditarios autosómicos recesivos
- Un trastorno está ligado al cromosoma X: deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)

Trastornos del ciclo de la urea II

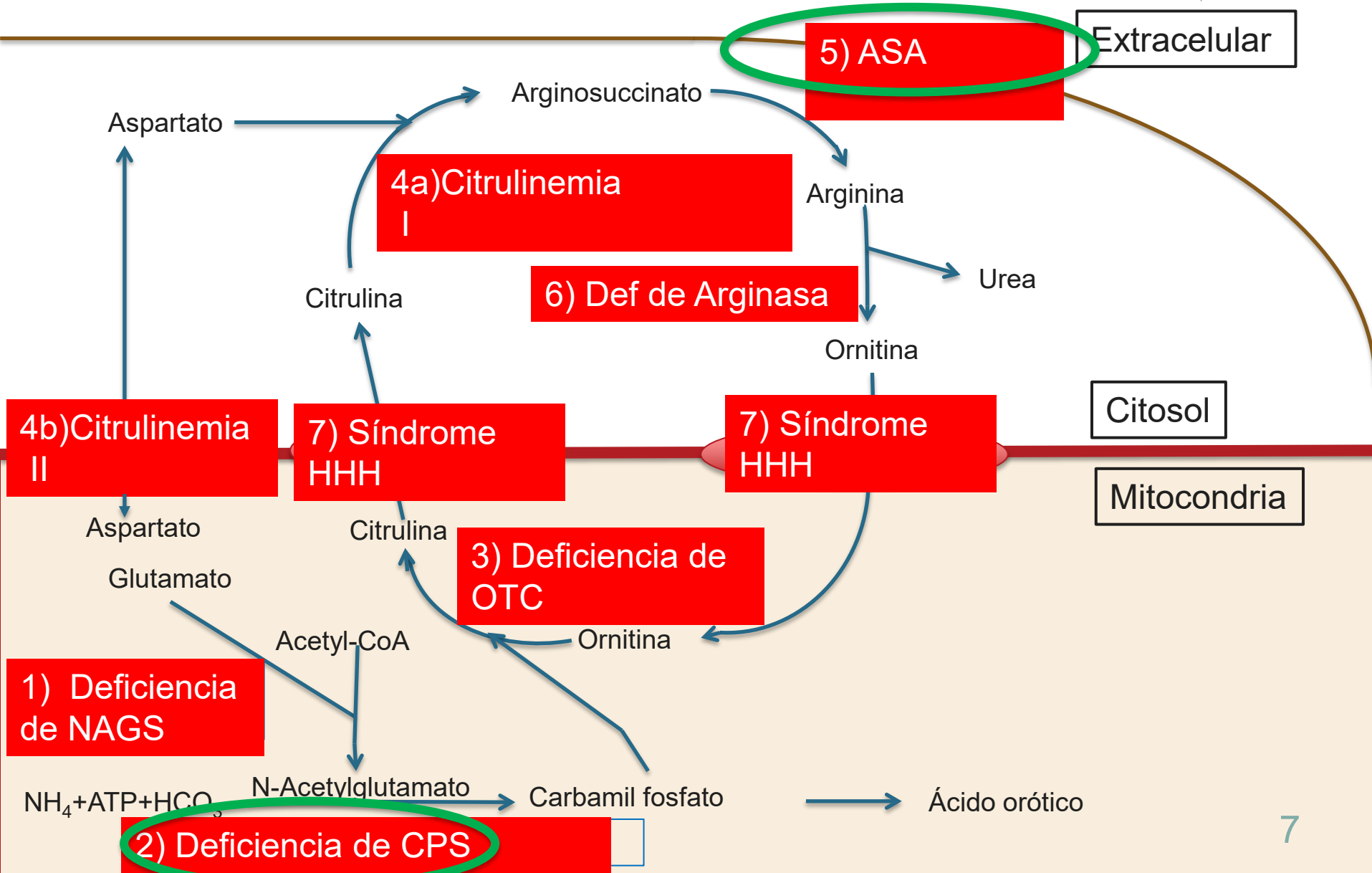
- Presente en la hiperamoniemia
- Estrés metabólico provocado
- La edad de inicio de la enfermedad puede ser variable
 - Neonatal
 - Infancia
 - Infancia /vida adulta



Trastornos del ciclo de la urea III

Trastorno del ciclo de la urea	Genes mutados
1. Deficiencia de NAGS (N-acetilglutamato sintetasa)	<i>NAGS</i>
2) Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa 1 (CPS)	<i>CPS1</i>
3) Deficiencia de OTC (ornitina transcarbamilasa)	<i>OTC</i>
4a) Citrulinemia I	<i>ASS1</i>
4b) Citrulinemia II	<i>SLC25A13</i>
5) Aciduria argininosuccínica (AAS)	<i>ASL</i>
6) Deficiencia de arginasa	<i>ARG1</i>
7) Síndrome de HHH (Hiperamonemia, Hiperornitemia, Homocitrulinuria)	<i>ORNT1</i>

Trastornos del ciclo de la urea



Síntomas y presentación

- Hiperamonemia
- Síntomas neurológicos
 - Convulsiones, letargo, estado mental alterado
- Síntomas gastrointestinales
 - Vómitos, rechazo al alimento, diarrea, náuseas
- Vómitos, rechazo de proteínas
- Deterioro neonatal-rápido
 - Alcalosis respiratoria
- Infancia-menos aguda
- Infancia y posteriormente-crónica



Síntomas y presentación II

- Presentaciones de trastornos específicos
 - Hiperamonemia episódica por deficiencia de arginasa. Espasticidad
 - HHH: retraso del desarrollo físico y mental universal
 - Citrulinemia II: defectos neuropsiquiátricos, colestasis y otras anomalías hepáticas
- Los eventos encefalopáticos agudos pueden ocurrir en todas las etapas



Pruebas de laboratorio

- **Química**
 - **Amoníaco**
 - **Electrolitos y glucosa**
 - **pH**
 - **Nitrógeno ureico en sangre (BUN*)**
 - **Aminoácidos en sangre**
 - **Ácidos orgánicos en orina (ácido orótico)**
 - **Ácido láctico**
- **Prueba de ADN**
- **Tamizaje neonatal**



Prueba de amoníaco

Variables que pueden afectar la interpretación

- Tiempo
- Muestra arterial o venosa
- Temperatura
- Manejo
- Unidades distintas



Ejemplo: Deficiencia OTC

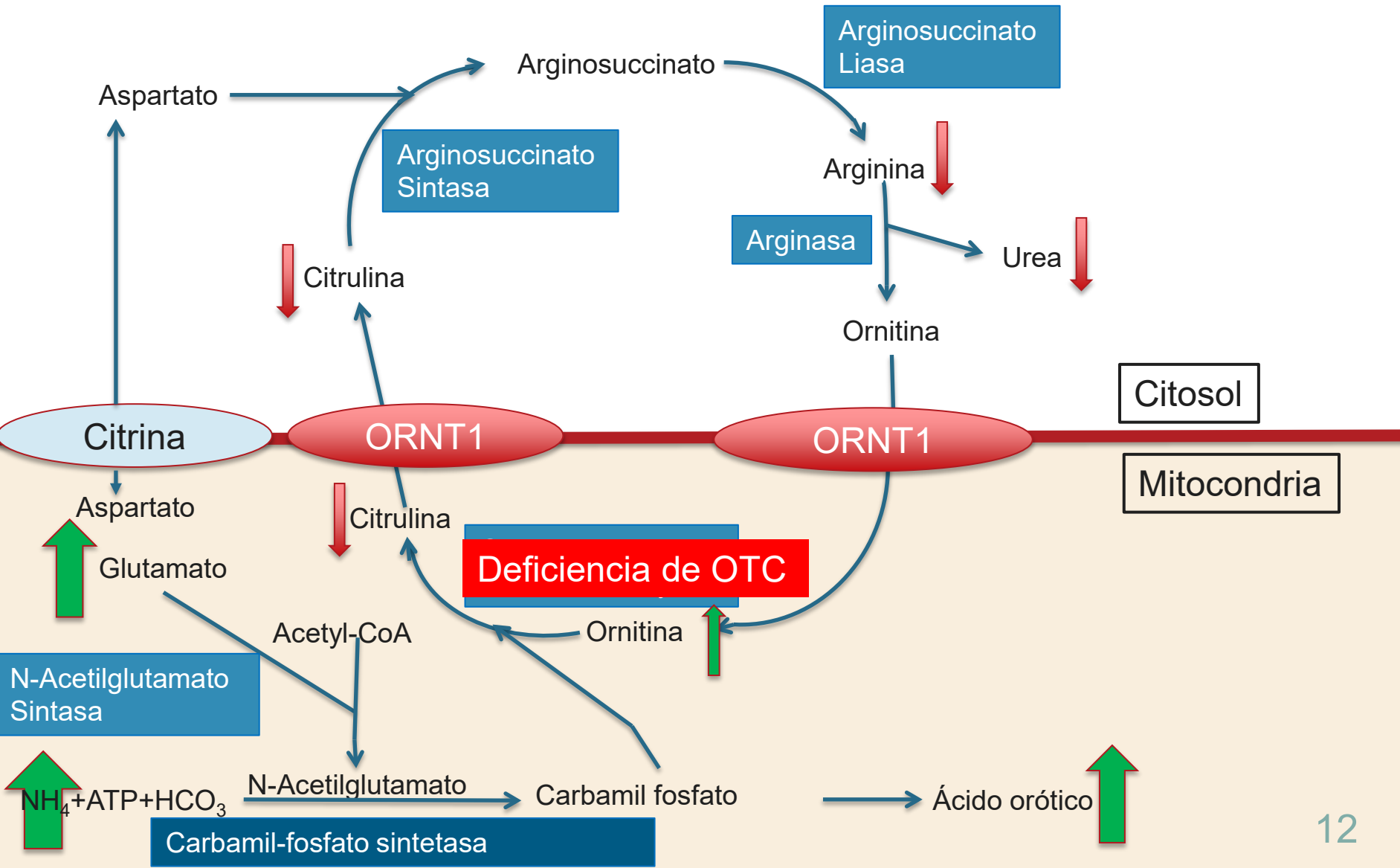


Figura adaptada con permiso de Garg U, Smith LD, Heese BA, eds. *Laboratory Diagnosis of Inherited Metabolic Diseases*. Washington, DC: AACC; 2012:55-64. © AACC.

Ejemplo: Deficiencia de arginasa

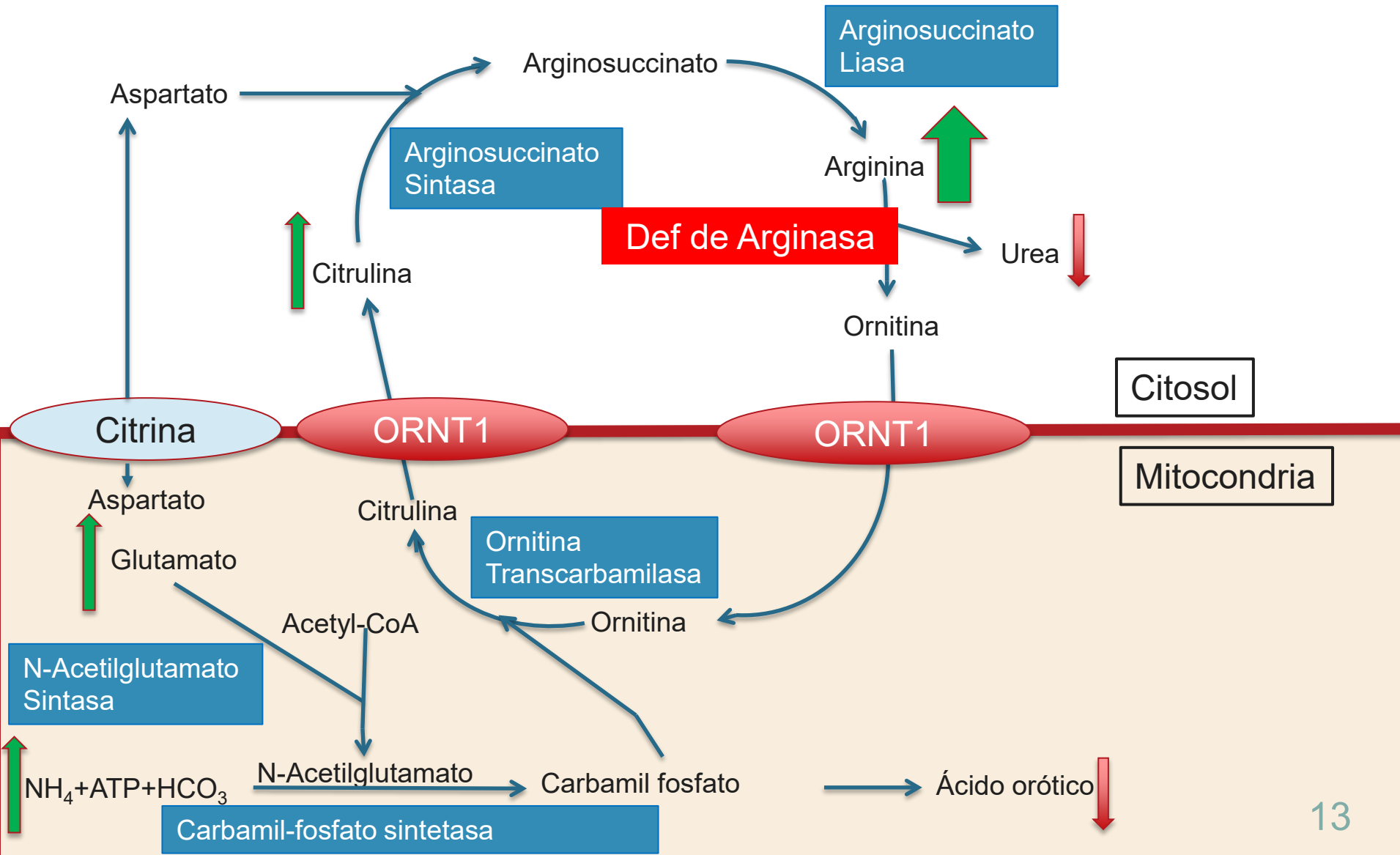


Figura adaptada con permiso de Garg U, Smith LD, Heese BA, eds. *Laboratory Diagnosis of Inherited Metabolic Diseases*. Washington, DC: AACC; 2012:55-64. © AACC.

Trastorno	NH ₄	BUN	Resultado de amino ácidos	Resultado de ácido orgánico
CPS	↑-↑↑	↓	↓-N Arg, Citr, / ↑ Ala, Gln	↓ orótico
OTC	N-↑↑	↓	↑ Ala, Gln, Orn ↓ Arg ↓-N Citr	↑-↑↑ orótico
Citr I	↑↑	↓	↑↑↑ Citr(P/U)/ ↑ Ala, Gln ↓↓ Arg	↑-↑↑ orótico
Citr II	↑		↑ Gln, Citr N-↑ Arg	
ASA	↑-↑↑	↓	↑↑↑ ASA / N-↑ Ala, Gln, Citr ↓ Arg	↑↑ orótico
Arginasa	N-↑↑	↓	↑↑↑ Arg ↑ Ala, Gln, Citr	↑-↑↑ orótico
NAGS	↑-↑↑	↓	↓↓ Arg (P)/ ↓-N Citr/ ↑ Ala, Gln	↓ orótico
HHH	↑-↑↑		↑↑ Homocitrulina/ ↑ Orn, Gln (P),	↑ orótico

Tratamiento

- Tratamiento agudo
 1. Reducción de amoniaco
 - Administrar eliminador de nitrógeno (Ammonul)
 - Hemodiálisis
 2. Revertir el estado catabólico
 - Manejo de fluidos
 - Detener/restringir la ingesta de proteínas
 - Administrar L-arginina (I.V.)
- Reducir el riesgo de daño neurológico



Tratamiento II

- Manejo clínico prolongado
 - Control nutricional
 - Profilaxis de la infección viral
 - Tratamientos específicos para enfermedades, incluido el trasplante de hígado



Resumen

- El ciclo de la urea es la vía metabólica por la cual el amoníaco se desintoxica y se excreta como urea.
- Los defectos genéticos en las enzimas que catalizan el ciclo de la urea pueden provocar la acumulación patológica de amoníaco.
- El amoníaco es la prueba clave para la sospecha de un trastorno del ciclo de la urea (TCU), tenga en cuenta los peligros de la prueba.
- Las pruebas genéticas bioquímicas pueden ayudar a identificar el trastorno específico y monitorear el tratamiento.



Referencias

1. Smith LD, Garg U. The Urea Cycle Disorders and Hyperammonemias. In: Garg U, Smith LD, Heese BA, editors. Laboratory Diagnosis of Inherited Metabolic Diseases. Washington, DC: AACC Press; 2012 p. 55–64.
2. an Haack K, Bennett MJ. Genetic Metabolic Disorders. In: Dietzen DJ, Bennett MJ, Wong ECC, editors. Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease. 4th Ed. Washington, DC: AACC Press; 2010 p. 235–260.
3. UpToDate. Urea Cycle Disorders: Clinical Features and Diagnosis. https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-clinical-features-and-diagnosis?search=urea%20cycle%20disorder&source=search_result&selectedTitle=1~54&usage_type=default&display_rank=1 (Accessed November 2018).
4. UpToDate. Urea Cycle Disorders: Management. https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-management?search=urea%20cycle%20disorder&source=search_result&selectedTitle=2~54&usage_type=default&display_rank=2 (Accessed November 2018).
5. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. Adv Pediatr 1996; 43:127-70.
6. 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; 113:127-30.

Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor o rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de Expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado



Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y
más información del Trainee Council en:
www.traineecouncil.org

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

