

Conceptos Básicos del Manejo Terapéutico de los Trastornos del Ciclo de la Urea

Diego García Máñez R1

Celia Rasero Bellmunt R3

Tutor: Dr. Oscar Manrique

Servicio Pediatría Hospital General Universitario de Alicante.



ÍNDICE



INTRODUCCIÓN



TRASTORNOS PRIMARIOS DEL CICLO DE LA UREA



TRATAMIENTO TCU

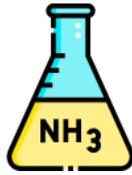


CONCLUSIONES

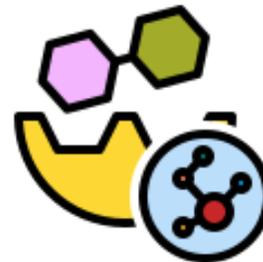


BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCION



- **El ciclo de la urea** : conjunto de reacciones metabólicas que eliminan el excedente de nitrógeno producido por la degradación de los aminoácidos
- **Enzimas del ciclo de la urea**
 - **Enzimas mitocondriales (parte alta del ciclo)**: N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) activadora inicial; carbamilfosfosintetasa (CPSI); ornitina transcarbamilasa (OTC)
 - **Enzimas citoplasmáticas (parte baja del ciclo)**: argininosuccinato sintetasa (ASS); argininosuccinato liasa (ASL); arginasa (ARG)



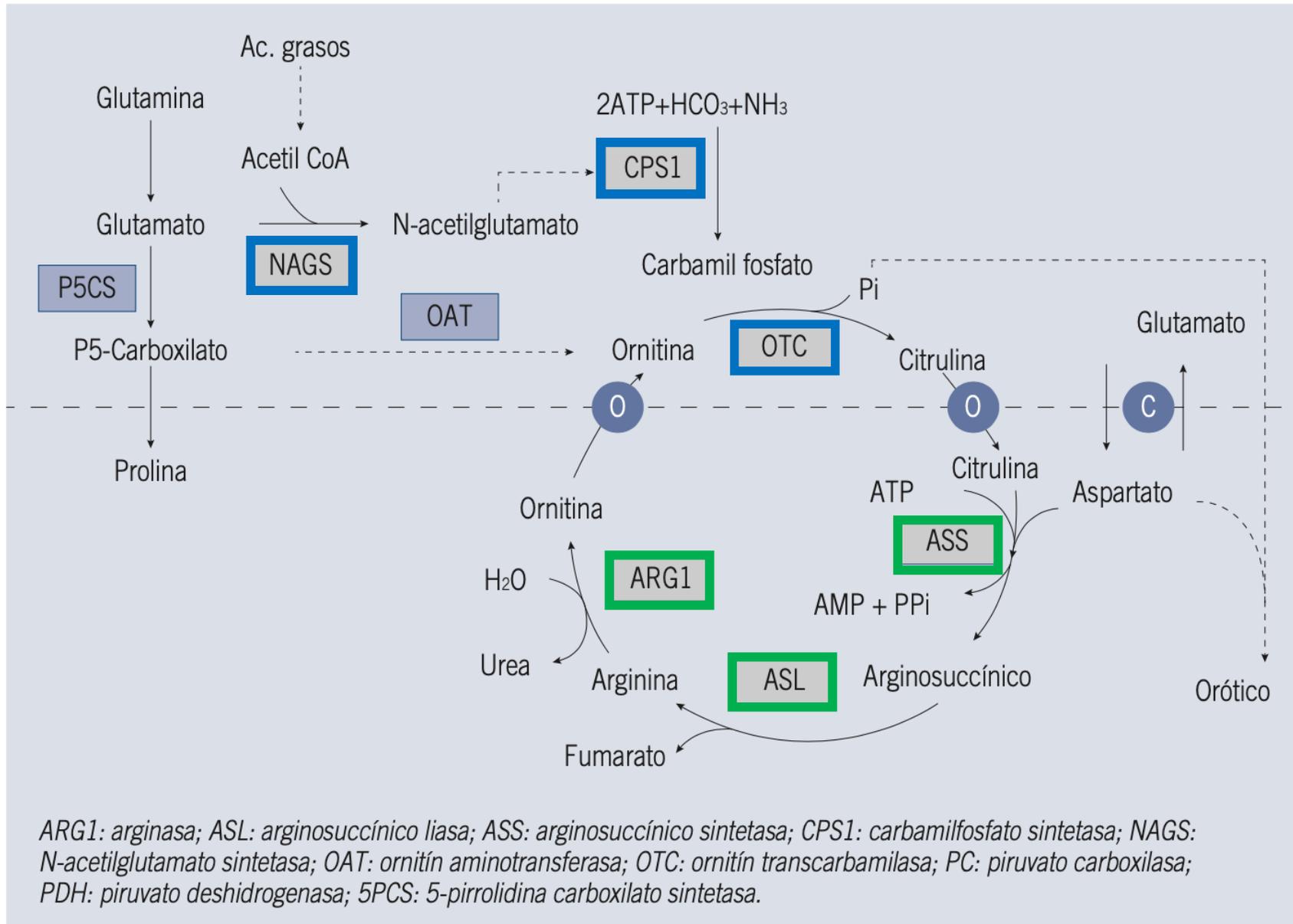


FIGURA 1. Ciclo de la urea.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL CICLO DE LA UREA

- **Intramitocondrial** (fase «alta» del ciclo)

-Formas **hipocitrulinémicas**: deficiencias de: **NAGS**, **CPS I** y **OTC**

- **Citoplasmática** (fase «baja» del ciclo)

-Diferentes grados de **hipercitrulinemia**: deficiencias de **ASS** (citrulinemia I), **ASL** (aciduria argininosuccínica) y **ARG1** (argininemia)

- **Defectos de transporte de metabolitos intermediarios del ciclo**

- **Síndrome HHH (hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamoniemia)** déficit del transportador mitocondrial de ornitina/citrulina (ORNT1). Gen *SLC25A15*

- **Déficit de citrina** (transportador hepático mitocondrial de aspartato-glutamato), gen *SLC25A13*. También llamada citrulinemia tipo II



TRASTORNOS PRIMARIOS DEL CICLO DE LA UREA

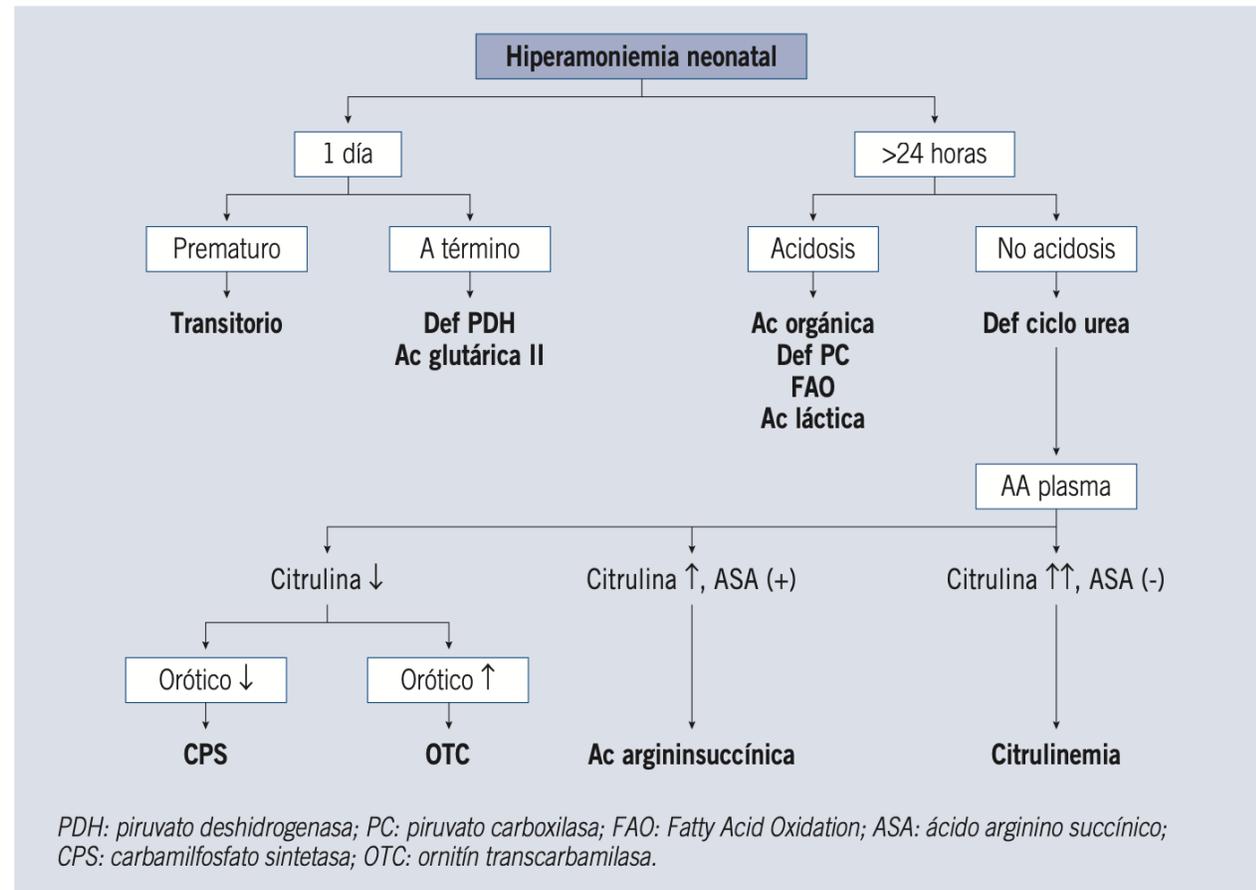
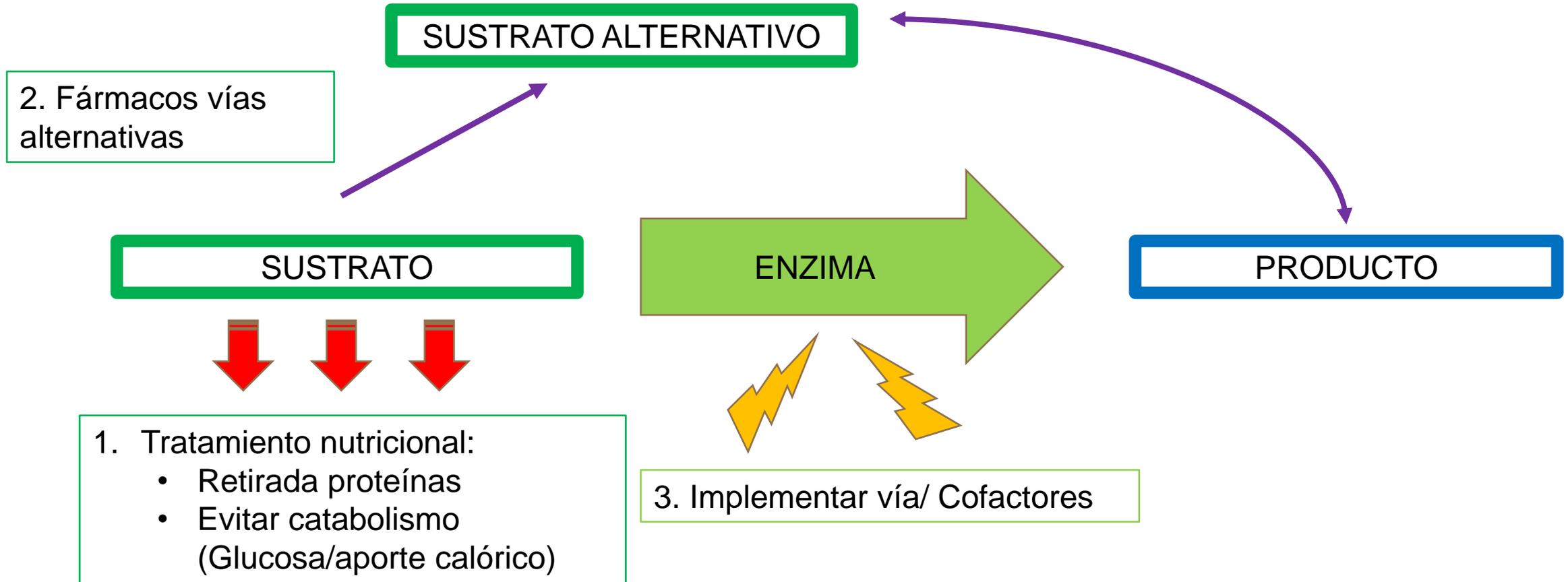


FIGURA 2. Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia neonatal.

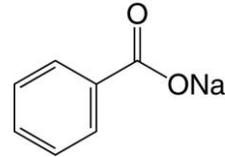
TRATAMIENTO TCU

- 4. Depuración exógena
- 5. Medidas de soporte



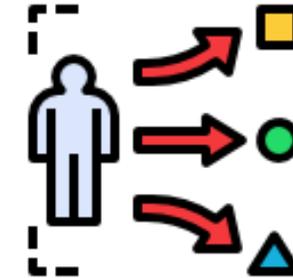
TRATAMIENTO TCU

2. FÁRMACOS VÍAS ALTERNATIVAS



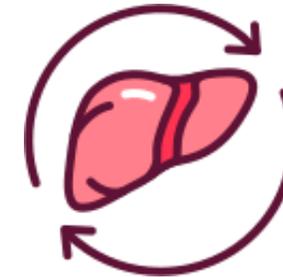
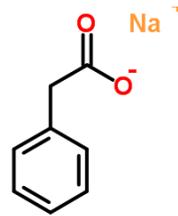
- **BENZOATO:** Formación de **hipurato**

- El benzoato se combina con la **glicina** en el hígado, formando **hipurato**
- El hipurato es soluble y se elimina a través de la orina
- Como la glicina contiene nitrógeno, su eliminación indirectamente **reduce la carga de amoníaco** en el organismo



- **FENILACETATO** : Conversión en **fenilacetilglutamina**:

- El fenilacetato se convierte en **fenilacetil-CoA** en el hígado
- Luego, el fenilacetil-CoA se une a la **glutamina** (que contiene dos grupos nitrogenados) para formar **fenilacetilglutamina**
- La **fenilacetilglutamina** es altamente soluble y se elimina por la orina



TRATAMIENTO TCU



3. IMPLEMENTACIÓN DE LA VÍA/COFACTORES

- **ARGININA: Estimulación del ciclo de la urea**
 - La **arginina** es un sustrato clave en el ciclo de la urea
 - Puede **estimular la producción de N-acetilglutamato (NAG)**, un activador esencial del ciclo de la urea
 - **Producción de ornitina** precursor clave para la eliminación del nitrógeno en el ciclo de la urea
 - Ayuda la formación y excreción de **argininosuccinato**, un intermediario que permite eliminar nitrógeno del cuerpo

- **N-CARBAMILGLUTAMATO (NCG) : Activación de la CPS1**
 - La **CPS1** es la primera enzima del ciclo de la urea y requiere **N-acetilglutamato (NAG)** como cofactor para activarse
 - El **NCG reemplaza al NAG**, activando directamente la **CPS1** y permitiendo la conversión de amoníaco en **carbamoilfosfato**, lo que reactiva el ciclo de la urea
 - Al activar la CPS1, el NCG permite la producción de **citrulina**, iniciando la cascada del ciclo de la urea y facilitando la eliminación del nitrógeno en forma de **urea**

TRATAMIENTO TCU

3. IMPLEMENTACIÓN DE LA VÍA/COFACTORES



- **BIOTINA: Reducción hiperamonemia**

- Cofactor para varias enzimas carboxilasas. Utilizadas en metabolismo de proteínas y ácidos grasos
- Mejora la función enzimática, evitando la acumulación de metabolitos tóxicos que podrían contribuir a la hiperamonemia

- **HIDROXICOBALAMINA:** Cofactor eliminación de **ácidos orgánicos**

- Reducción de hiperamonemia secundaria
- Desintoxicación del organismo (cianuro y óxido nítrico)

- **CARNITINA: Eliminación de metabolitos tóxicos**

- La carnitina se une a ácidos formando **compuestos solubles (acilcarnitinas)**, que luego son excretados por la orina
- Interviene en la β -oxidación de ácidos grasos. Mejora la utilización de fuentes energéticas y disminuir el catabolismo muscular
- En pacientes tratados con benzoato o fenilbutirato (fármacos usados en TCU), se puede producir un **déficit de carnitina** debido a la formación y excreción de acilcarnitinas, lo que puede afectar la disponibilidad de energía y el metabolismo hepático



TRATAMIENTO TCU

• 1. Hiperamonemia en paciente nuevo sin diagnóstico etiológico:

TABLA 3. Muestras para el diagnóstico en caso de hiperamonemia aguda.

Muestra	Muestras	Estudios
Estudios básicos	Según normas de cada centro	Gasometría e iones Glucemia, AST/ALT/GGT, creatinina, urea, CPK, úrico, láctico y amonio Hemograma y coagulación Orina: pH, cuerpos cetónicos
Estudios específicos*	Sangre en EDTA, y/o plasma Muestra en papel de filtro Orina	Aminoácidos Acilcarnitinas Ácidos orgánicos
Estudios postmortem en caso de fallecimiento sin diagnóstico**	Suero (-20°) Plasma (-20°) Orina (-20°) Sangre en EDTA (frigorífico sin congelar) Sangre en papel (temp. ambiente) Piel (frigorífico sin congelar) Hígado (-80°, transporte en nitrógeno líquido)	Se solicitarán diferentes estudios bioquímicos, enzimáticos y genéticos en función de la clínica y los resultados de los estudios previos

*Enviar muestra de 3 ml de sangre en tubo con EDTA, orina y sangre en papel de filtro a laboratorio especializado en enfermedades moleculares. En caso de no poderse enviar de modo inmediato extraer 3 ml de sangre en tubo con EDTA, centrifugar, separar el plasma y congelarlo junto a una muestra de orina. Enviarlo lo antes posible. **Todas las muestras tienen que estar etiquetadas con el nombre del paciente, número de historia clínica, tipo de muestra y fecha. La biopsia de piel se ha de hacer en condiciones estériles, con bisturí o con punch dermatológico de 3 mm, rellenar el tubo con suero salino o medio de cultivo y mantener en frigorífico sin congelar hasta su procesamiento, máximo 48 h. La biopsia hepática, mínimo 1 cm, se introducirá de inmediato en nitrógeno líquido y se conservará en congelador a -80° hasta su procesamiento.

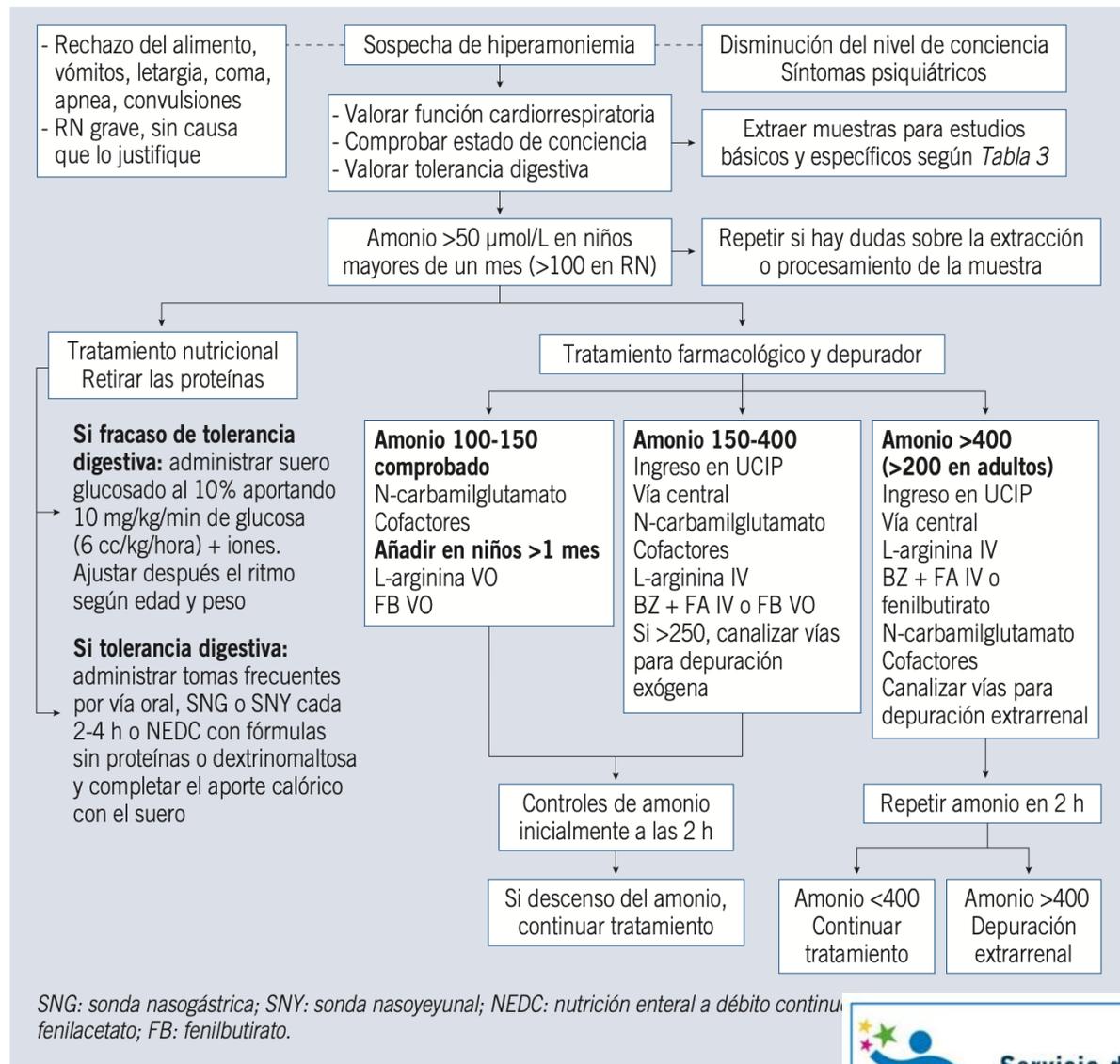


FIGURA 3. Actuación ante un caso de hiperamonemia sin diagnóstico específico.

TRATAMIENTO TCU

- 1. Hiperamonemia en paciente nuevo sin diagnóstico etiológico:

TABLA 4. Ritmo de la perfusión de glucosa según edad.

Edad	Glucosa	Glucosado al 10%
1-12 meses	8-10 mg/kg/min	5-6 cc/kg/hora
1-3 años	7-8 mg/kg/min	4-5 cc/kg/hora
4-6 años	6-7 mg/kg/min	3,5-4 cc/kg/hora
7-12 años	5-6 mg/kg/min	3-3,5 cc/kg/hora
Adolescentes	4-5 mg/kg/min	2,5-3 cc/kg/hora
Adultos	3-4 mg/kg/min	2 cc/kg/hora

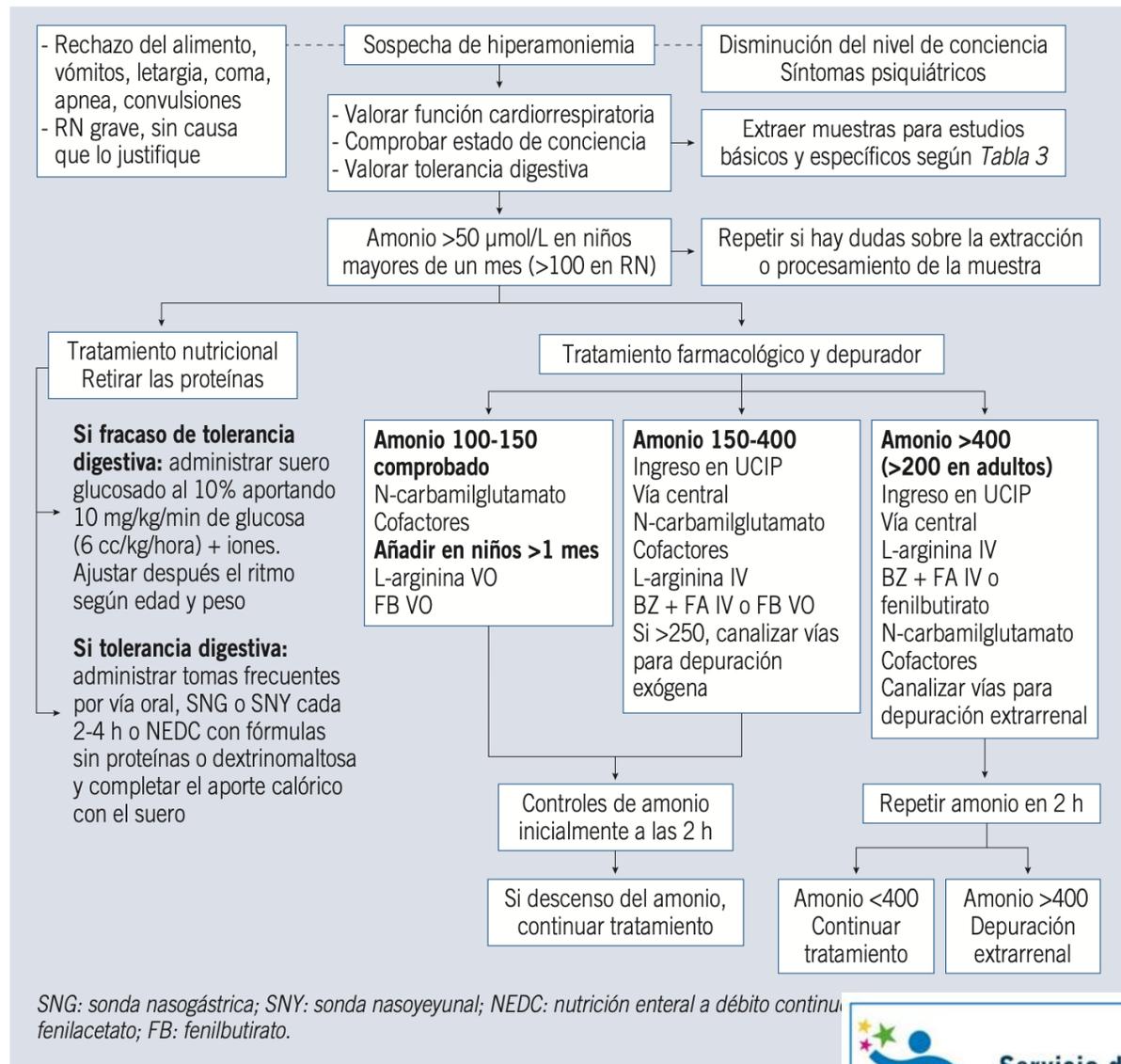


FIGURA 3. Actuación ante un caso de hiperamonemia sin diagnóstico específico.

TRATAMIENTO TCU

2.Descompensación o situaciones de riesgo en paciente con diagnóstico conocido de TCU

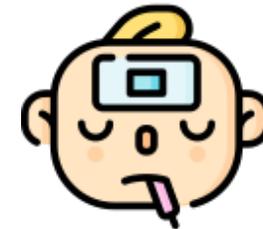
- Situación de riesgo por intervención quirúrgica



- Situación de riesgo por enfermedad intercurrente



- Descompensación metabólica en niño diagnosticado de TCU



TRATAMIENTO TCU



- **2.Descompensación o situaciones de riesgo en paciente con diagnóstico conocido de TCU**
 - Situación de riesgo por intervención quirúrgica :
 - Retirada de proteínas la noche anterior y SG al 10% con iones a necesidades basales y ritmo de perfusión en función de la edad
 - Amonio previo a Qx y posterior
 - Alimentación sin proteínas primeras 24 horas e introducir aa esenciales primero y proteínas naturales después con el objetivo de llegar en 3-4 días a su dieta normal
 - Dejar el suero hasta tolerancia a la alimentación y amonio normal



TRATAMIENTO TCU

- **2.Descompensación o situaciones de riesgo en paciente con diagnóstico conocido de TCU**
- Situación de riesgo por enfermedad intercurrente:
- Descompensación metabólica en niño con TCU conocido :

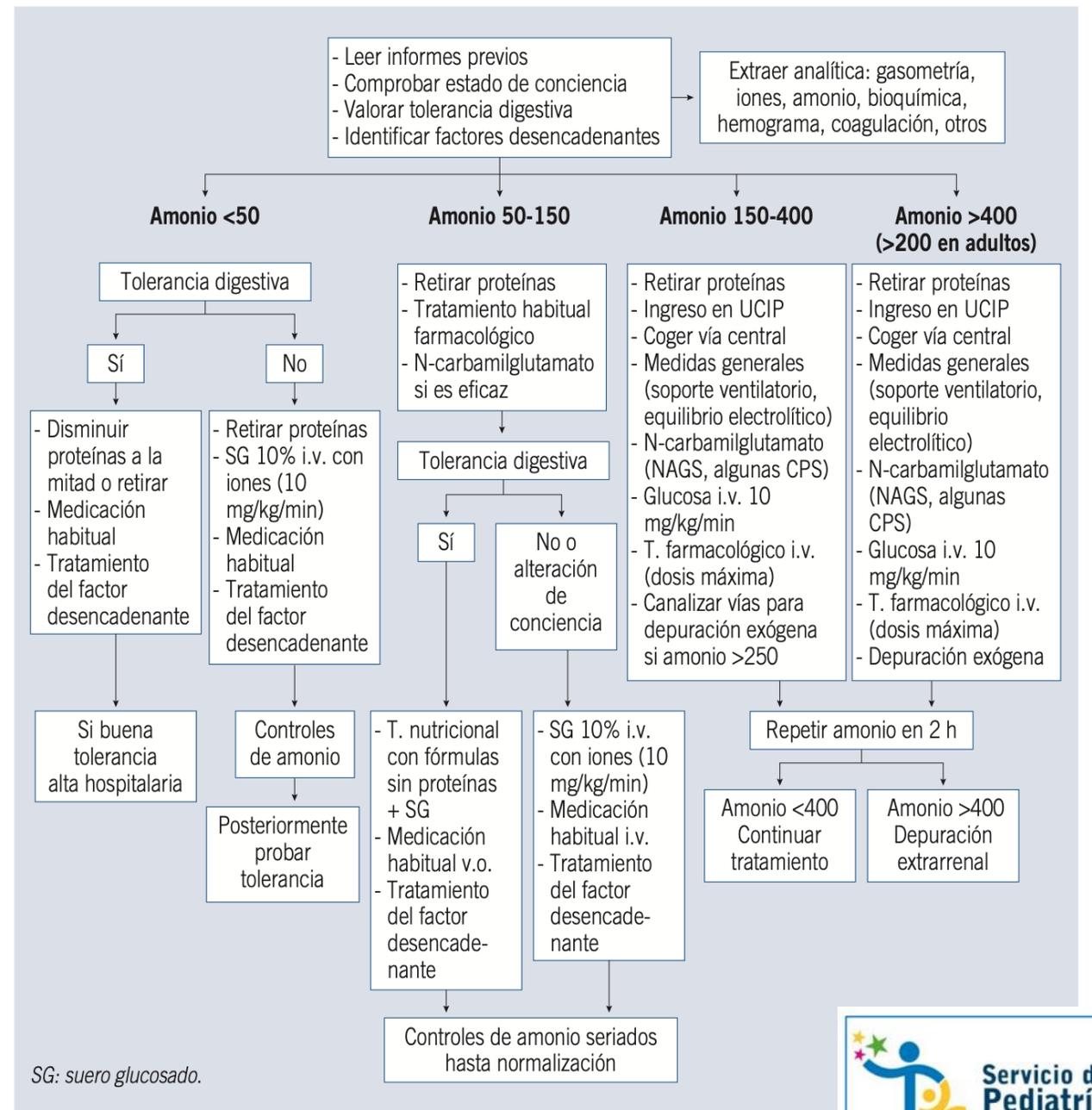


FIGURA 4. Sospecha de hiperamoniemia en niño diagnosticado de enfermedad del ciclo

TRATAMIENTO TCU

- Leer informes previos
- Comprobar estado de conciencia
- Valorar tolerancia digestiva
- Identificar factores desencadenantes

Extraer analítica: gasometría, iones, amonio, bioquímica, hemograma, coagulación, otros

TABLA 6. Tratamiento farmacológico de la hiperamoniemia aguda en pacientes con enfermedades del ciclo de la urea.

- **2.Descom riesgo en conocido**

- **Situació intercurr**

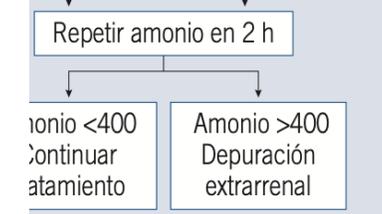
- **Descom TCU cor**

Deficiencia			BZ/FA al 10% (dosis)¹ Vía intravenosa	Arginina 10% (dosis)² Vía intravenosa	SG 10%	NCG³ Vía oral
NAGS	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	25 ml/kg	100 mg/kg
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg)	550 ml/m ²	
CPS	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	25 ml/kg	100 mg/kg
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg)	550 ml/m ²	
OTC	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg/día)	25 ml/kg	100-250
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg/día)	550 ml/m ²	mg/kg/día
ASS	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg/día)	25 ml/kg	100-250
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg/día)	550 ml/m ²	mg/kg/día
ASL	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg)	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg)	550 ml/m ²	
	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg/día)	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg/día)	550 ml/m ²	
ARG1	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	–	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	–	550 ml/m ²	
HHH⁴	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	–	25ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	–	550 ml/m ²	
CIT2	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	SUERO SALINO	–
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg)		
	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg/día)	SUERO SALINO	–
		>20 kg	55 ml/m ² (5,5 g/m ²)	2 ml/kg (200 mg/kg/día)		

¹Dosis máxima de BZ/FA 12 g. En pacientes en depuración exógena se puede subir la dosis de mantenimiento el 30-50%. ²Dosis máxima de arginina 12 g y en CIT2 se puede dar hasta 15 g. ³En déficits de NAGS y en algunos déficits de CPS que responden. ⁴En HHH es preferible utilizar citrulina vía oral en vez de arginina.

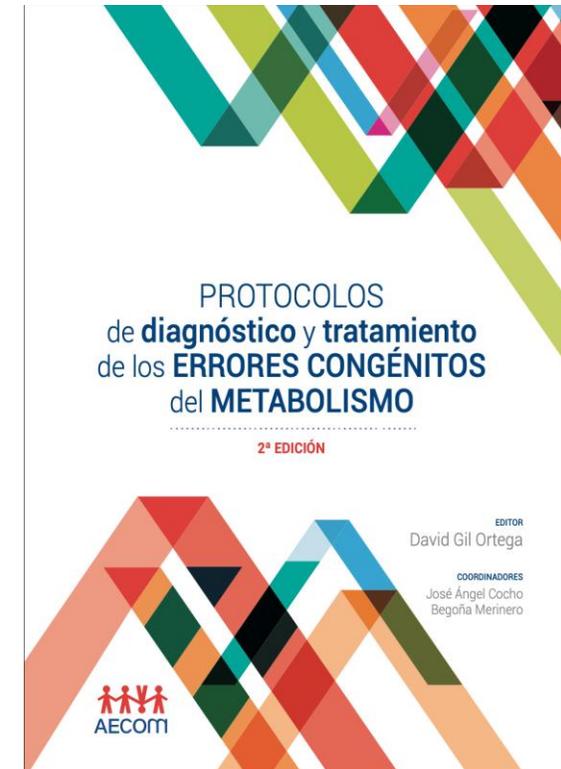
50-400 **Amonio >400 (>200 en adultos)**

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> áreas JCIP entral nerales tilatorio, electrolítico) glutamato inas CPS) 10 | <ul style="list-style-type: none"> - Retirar proteínas - Ingreso en UCIP - Coger vía central - Medidas generales (soporte ventilatorio, equilibrio electrolítico) - N-carbamilglutamato (NAGS, algunas CPS) - Glucosa i.v. 10 mg/kg/min - T. farmacológico i.v. (dosis máxima) - Depuración exógena |
|---|---|



CONCLUSIONES

- Los trastornos del ciclo de la urea son patologías poco frecuentes que requieren un manejo común de todos ellos hasta que se descarte su diagnóstico
- El manejo terapéutico de los trastornos del ciclo de la urea trata de eliminar el sustrato tóxico o restablecer de forma alternativa el ciclo para restituir el equilibrio metabólico
- El tratamiento de estos pacientes dependerá diversos factores tales como los niveles de amonio en sangre o el diagnóstico confirmado o desconocido de un trastorno del ciclo de la urea
- Disponemos de un protocolo de la AECOM a nuestro alcance que debemos comprender para poder manejar llegado el momento de su uso



BIBLIOGRAFÍA

- Alcalde Martín C, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Andrade Lodeiro F, Arranz JA, Arrieta F et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. En: Cocho JA, Merinero B, Gil Ortega D. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergón; 2018 p. 1-27.
- Fernández-Pérez C, Díaz-González M, Navarro-Martínez A. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. An Pediatr (Barc). 2008;68(1):56-63.
- A. García-Cazorla, J.M. Saudubray. Enfermedades metabólicas hereditarias: clasificación basada en la fisiopatología En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias 5ª edición. Eds. Mª Luz Couce, Luis Aldámiz-Echevarría, Mª Concepción García-Jiménez, Domingo González-Lamuño. Ergon (Madrid) 2022, pags: 25-31

Conceptos Básicos del Manejo Terapéutico de los Trastornos del Ciclo de la Urea

Diego García Máñez (R1)

diegogarciamanez@gmail.com

