

Actualización e importancia de las alteraciones del ciclo de la urea

A. Sáiz de Marco / M. Marín

Ciclo de la urea (Fig. 1)

Metabolopatías hipermoniémicas

Son ocasionadas por una alteración del CICLO DE LA UREA o de KREBS-HENSELAI. El amonio procede de la degradación de los Aas, que en el hígado (s.t.) es depurado por el ciclo de la ureogénesis. (Fig. 2). En consecuencia:

- 1) Amonio es amortiguado por la glutamina.
- 2) Si estrés metabólico habrá $>$ amonio y el alfaacetoglutarato pasa a ácido glutámico y éste en glutamina que se introduce en el ciclo de la urea y ayuda a la purificación. En el ciclo intervienen 6 enzimas. (Fig. 3).

Enzimas del ciclo de la urea

Mitocondriales

- n acetil glutamato sintetasa;
- carbamil fosfato sintetasa (CFS).

Citosólicas

- ornitintrancarbamilasa (OTC);
- argininosuccínico sintetasa (AS);
- argininosuccinicoliasa (AL);
- arginasa (no hipermoniémica).

El punto de corte de hiperamoniemia es 150 mmol/l en RN y 80 a cualquier edad. Todos los trastornos enzimáticos, menos el último (arginasa) producen Hiperamoni-

emia. Los signos guías suelen ser hipoglucemias, acidosis o distrés. (Figs. 4 a 7).

Clínica

Varía según la localización y grado de daño enzimático. (Peor en primeros pasos).

- FORMA NEONATAL:

- síntomas digestivos: vómitos, rechazo de alimento;
- síntomas neurológicos: letargia/irritabilidad, algún grado de coma, hipotonía, hipertonía, convulsiones, alteración de reflejos;
- síntomas cardiorrespiratorios: inestabilidad vasomotora, distrés, taquicardia, apnea...;
- DD con sepsis, insuf. Suprarrenal, y neumopatías neonatales.

- FORMA INFANTIL:

- A cualquier edad, pero suele debutar al introducir ciertos alimentos como la leche de vaca o al padecer alguna infección propia de la infancia. Irritabilidad. Problemas con la alimentación. Desmedro. HPM, Hipertransas, encefalopatía. Síntomas a veces fluctuantes y que culminan con deterioro progresivo y real.

- FORMA CRÓNICA:

- Retraso mental.
- Episodios de ataxia, displejia, convulsiones, cefaleas y aversión a proteínas.

Palabras clave: Urea. Hipermoniémicas. Neonatal.

Fecha de recepción: Enero 2002.

Seminario Médico

Año 2002. Volumen 54, N.º 2. Págs. 43-48



Figura 1.

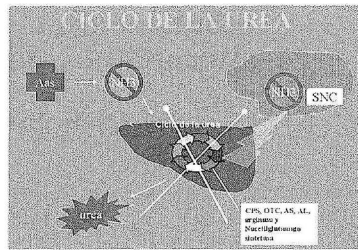


Figura 2.

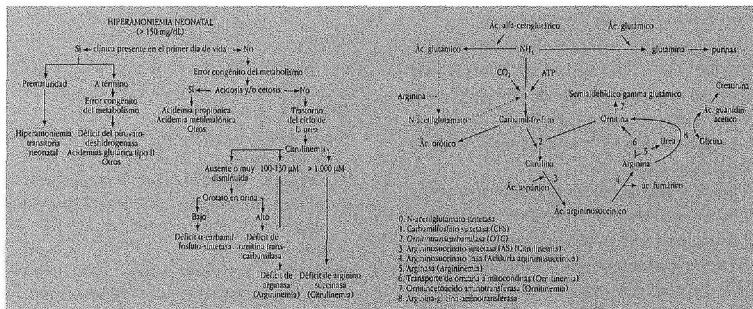


Figura 3.-Fuente: Profesor Cruz Hernández.

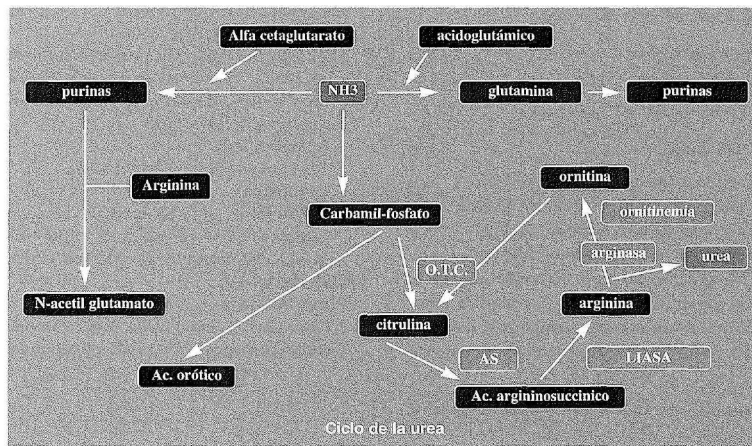


Figura 4.

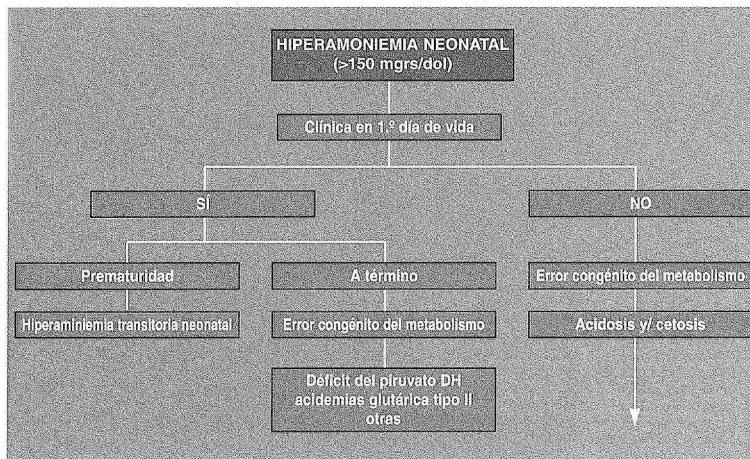


Figura 5.

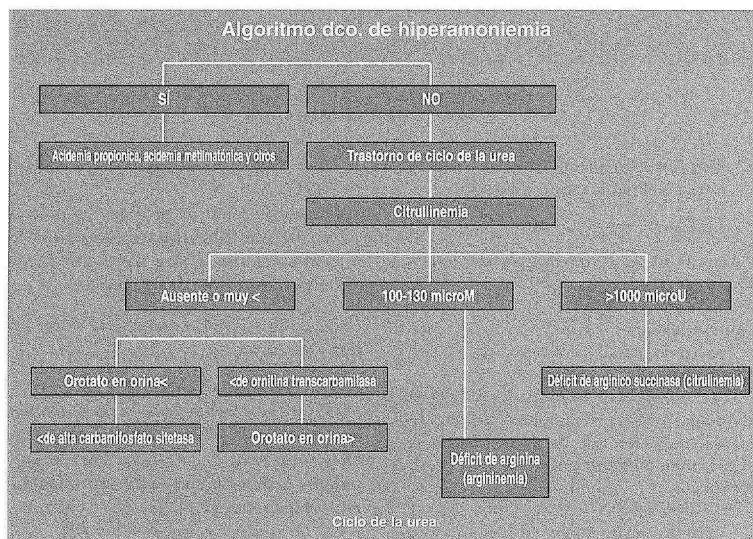


Figura 6.

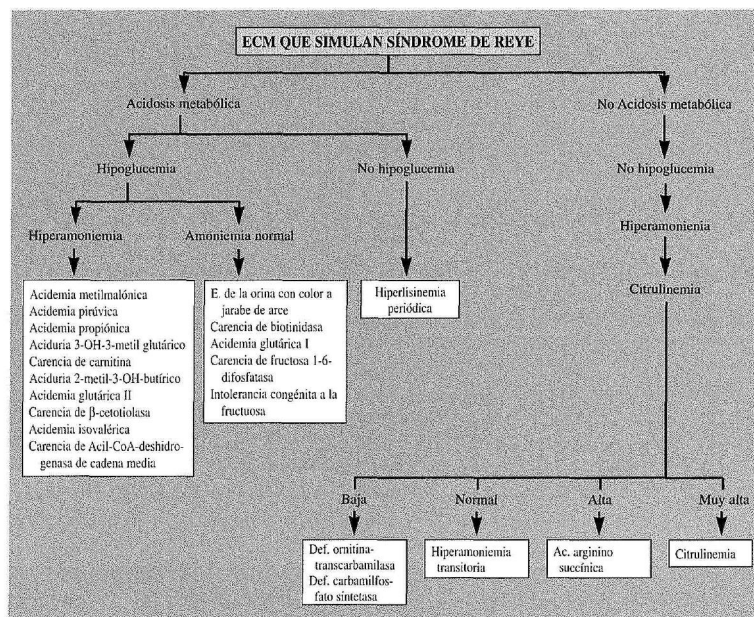


Figura 4.—Algoritmo para el diagnóstico inicial de los ECM que simulan un síndrome de Reye.
Fuente: Profesor R. Jiménez.

- Esta forma de presentación es característica del déficit de arginasa.

Diagnóstico

- Amonio elevado (normal en lactante < 35 microM).
- Acidosis metabólica.
- Citrulinemia < 0 >.
- Orótico en orina < 0 >.
- Argininemia.
- ** Es obligado determinar los niveles de **amoníaco en sangre en todos los lactantes** cuyas manifestaciones clínicas no puedan explicarse por una infección evidente (NELSON).
- DE CERTEZA:
 - Estudios enzimáticos de hígado y mucosa intestinal (carbamifosfato sinte-

tasa CFS y ornitintrascarbamilasa OTC).

- Cuantificación de enzimas citosólicas en hígado, fibroblastos (Arginosuccinato sintetasa AS) y eritrocitos (Arginosuccinato AL y arginasa).

Características más importantes de los déficits enzimáticos

- CPS: gen en cromosoma 2. AR.
- OTC: El más frecuente del ciclo. Única que es ligada al sexo y letal para los varones homocigotos. Se usa y sirve para detectar portadores la determinación de oroticoaciduria. Cromosoma 21.
- Citrulinemia: Cromosoma 9 y AR.
- AL: Cromosoma 7 y AR.

- Déficit de arginasa: AR. No hiperamoniemia.

Tratamiento

1) TRATAR COMA HIPERAMONIÉMICO:

- Dieta exenta de proteínas: Perfusión IV y calórica.
 - Disminuir absorción intestinal de amonio: lactulosa y neomicina.
 - Adm de arginina y carnitina IV (250-00 mgrs/K/día y 22 mgrs/K/ día, respect.) mientras desconocemos el origen de la hiperamoniemia.
 - Una vez confirmado se añade Benzoato sódico y Fenilbutirato sódico.
 - Métodos dialíticos en caso extremo.
- ##### 2) FUERA DEL PERÍODO AGUDO:
- Suplementar Aas esenciales (amonio siempre <50 mmol).
 - Dieta hipercalórica.
 - Suplementos de arginina (no en déficit de arginasa), benzoato y fenilpiruvato.

Hiperornitinemia

Dos tipos.

1) ASOCIADA A HIPERAMONIEMIA O SÍNDROME HHH:

- Defecto del paso de la ornitina a la mitocondria acumulándose en citoplasma, ello origina un bloqueo en el ciclo de la urea apareciendo hiperamoniemia con clínica consiguiente.

- AR.

- Hay una forma sin hiperamoniemia.

2) ATROFIA GIRATA DE LA COROIDES Y RETINA:

- Tb AR. Es degenerativa.
- Termina el paciente en ceguera en la edad adulta.
- Tratamiento Vitamina B6 (reduce niveles de ornitina).

Hiperamoniemia transitoria del recién nacido

- Es frecuente en los prematuros con bajo peso al nacer.

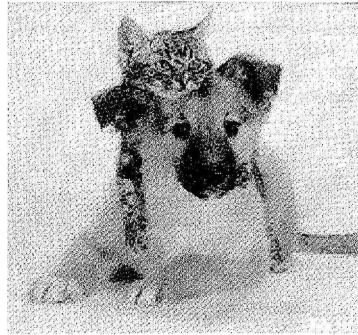


Figura 8.-«Largo es el camino de la enseñanza por medio de teorías: Breve y eficaz por medio de ejemplos» (Séneca).

- Suelen ser hiperamoniemias transitorias y leves (40-50 microM) y que persiste hasta la 6.^a-8.^a semana. Puede persistir sin problemas hasta los 18 meses.
- Hay una hiperamoniemia transitoria grave.
- Más frecuente en prematuros que padecen un ligero distrés.
- A los 2-3 días de vida aparece un coma hiperamoniémico gravísimo.
- Cursa con una elevada hiperamoniemia (4.000 incluso) y con aumento de glutamina y alanina en plasma. Las enzimas del ciclo de la urea son normales.
- No se sabe la causa pero tiene un buen pronóstico.
- El tratamiento debe ser inmediato y enérgico. No hay que restringir proteínas.

Resumen

- Es posible llegar al dco, empleando una combinación de pruebas:
 - Aas en orina y plasma.
 - Amoníaco en sangre.
 - Ac orótico en orina.
 - Citrulina en plasma (***)
- Sospechar si hiperamoniemia con alcalosis respiratoria.

— Las muestras sanguíneas, para determinar la amoniemia deben ser recogidas *con hielo* y *analizadas antes de media hora* para evitar el ascenso del amoníaco en ellas. (Fig. 8). ◀

Agustín Sáiz de Marco, *Doctor en Medicina (Pediatría)*. Mariano Marín Patón, *Pediatra*.

Referencias bibliográficas

- RUZA, F., y cols.: *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 2.ª ed. Madrid. Edición Norma, 1994.
- CASADO FLORES, J.: *Urgencias y transporte del niño grave*, 1997.
- BEHRMAN, KLEGMAN, AARVIN: *Tratado de pediatría*. 15.ª ed., 1997.
- MEDINA ASENSIO, J.: Ed. *Manual de urgencias médicas*. 2.ª ed., 1993.
- GARCÍA ASENSIO, J.: Ed. *Manual del médico de guardia*, 1993.
- NELSON: *Tratado de Pediatría*. 15.ª ed.
- CRUZ HERNÁNDEZ, M.: *Tratado de Pediatría*. 8.ª ed. Ergón, 2001.
- AVERY: *Neonatología. Fisiopatología y Manejo del Recién Nacido*. Jarpvo Editores.
- SÁNCHEZ RUIZ CABELLO, J., y GARCÍA PUGA, JM.: Ed. *Manual de Pediatría en Atención Primaria*. Ediciones Adhara, S.L. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada.
- CASADO FLORES, J., y SERRANO, Ana: *Urgencias y tratamiento del niño grave*. Editorial Ergón. Madrid, 2000.