

A stylized outline of a human brain in dark blue, set against a dark blue background. The brain is filled with white, and a pink semi-circle is visible on the left side. The text is centered within the brain's outline.

MEDOPS
GROUP

TRASTORNO DEL CICLO DE LA UREA

Diagnóstico y Tratamiento



Generalidades

- Se caracteriza por el defecto de una de las 6 enzimas o 2 transportadores que conforman el ciclo de la urea.
- Su severidad depende de si el déficit de la actividad enzimática es completo o parcial. No existe relación clara entre genotipo y fenotipo, distintas mutaciones ocasionan discrepancia en la clínica y respuesta al tratamiento.
- Todos los defectos son de herencia autosómica recesiva, a excepción del déficit de OTC, una patología ligada al X.
- El pronóstico de los pacientes depende de la edad de presentación, número, severidad y duración de las **crisis hiperamonémicas**.

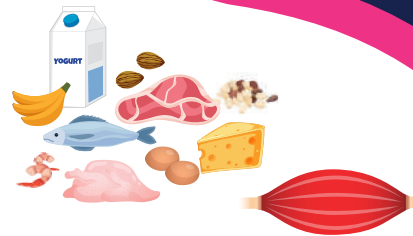
Lu et al [2005], Kobayashi et al [2006], Tabata et al [2008],
Lee et al [2011], Summar et al [2013]

| Trastorno del ciclo de la urea | Incidencia estimada |
|--|------------------------------|
| Déficit de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) | <1:2,000,000 |
| Déficit de Carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1) | 1:1,300,000 |
| Déficit de Ornitina transcarbamilasa (OTC) | 1:56,500 |
| Déficit de Argininosuccinato sintetasa o citrulinemia clásica (ASS1) | 1:250,000 |
| Déficit de Argininosuccinato liasa (ASL) | 1:218,750 |
| Déficit de Arginasa (ARG1) | 1:950,000 |
| Déficit de Ornitina translocasa (ORNT1) | Desconocido |
| Déficit de Citrina | 1:100,000-1:230,000 en Japón |

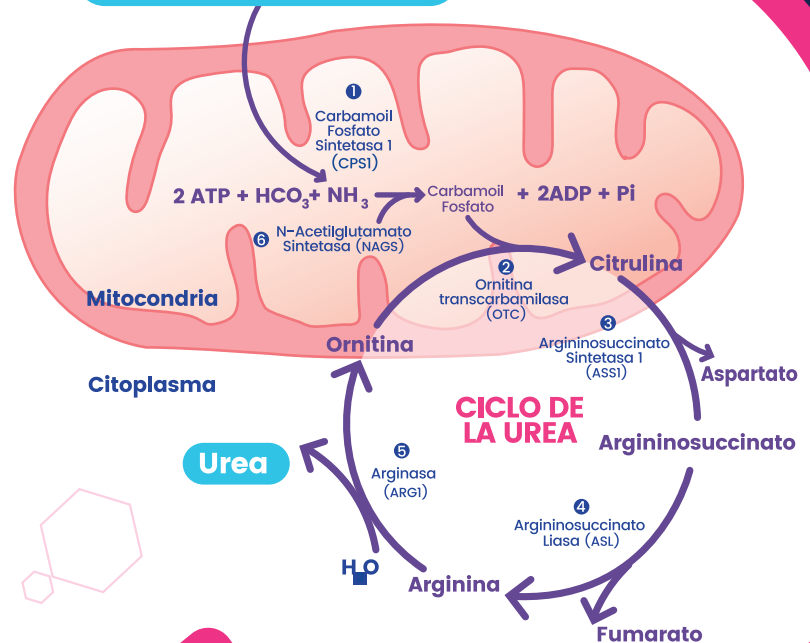
Incidenia estimada dependiendo de la enzima o transportador comprometido en el ciclo de la urea.

Fisiopatología

- > El ciclo de la urea es una vía metabólica que convierte el nitrógeno proveniente de las proteínas de la dieta y el catabolismo muscular en urea, una molécula soluble en agua.
- > Es la única fuente de producción endógena de arginina, ornitina y citrulina.
- > Es el principal mecanismo de eliminación de compuestos nitrogenados como el monofosfato de adenosina.
- > Incluye enzimas que se superponen con la vía de producción del óxido nítrico (ASS1 y ASL).



Catabolismo proteico



Blair, N et al. Urea cycle disorders: a life-threatening yet treatable cause of metabolic encephalopathy in adult. *Practical Neurology* 2015;15:45-48.

Clínica

| Presentación Típica | Presentación Atípica |
|--|---|
| RNAT, 24-48 hr del nacimiento, lactancia | >30 días |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alteración del estado de conciencia ✓ Hipotermia o fiebre ✓ Dificultad para alimentarse, vómito, diarrea, constipación ✓ Postura anormal ✓ Convulsiones ✓ Hiper o hipoventilación, alcalosis respiratoria ✓ Encefalopatía progresiva, paro cardiorrespiratorio | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Síntomas más leves ✓ Vómitos crónicos, pérdida de peso, hiporexia ✓ Retraso del desarrollo ✓ Convulsiones ✓ Alteraciones del sueño ✓ Cefalea ✓ Ataxia, hipotonía ✓ Enfermedad psiquiátrica (delirios, psicosis), comportamiento alterado |
| Desencadenantes: Enfermedad (infección, comorbilidades), mala adherencia a dieta/tratamiento farmacológico o eventos mayores (Qx, trauma, embarazo, estrés escolar) | Desencadenantes: Estrés catabólico (infección, embarazo, cirugía, ayuno prolongado), ingesta elevada de proteínas |
| Déficit enzimático suele ser total | Déficit enzimático suele ser parcial o en mujeres con déficit de OTC |

Summar et al. (2008)
 Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. Acta Paediatr. 2008 Oct;97(10):1420-5.

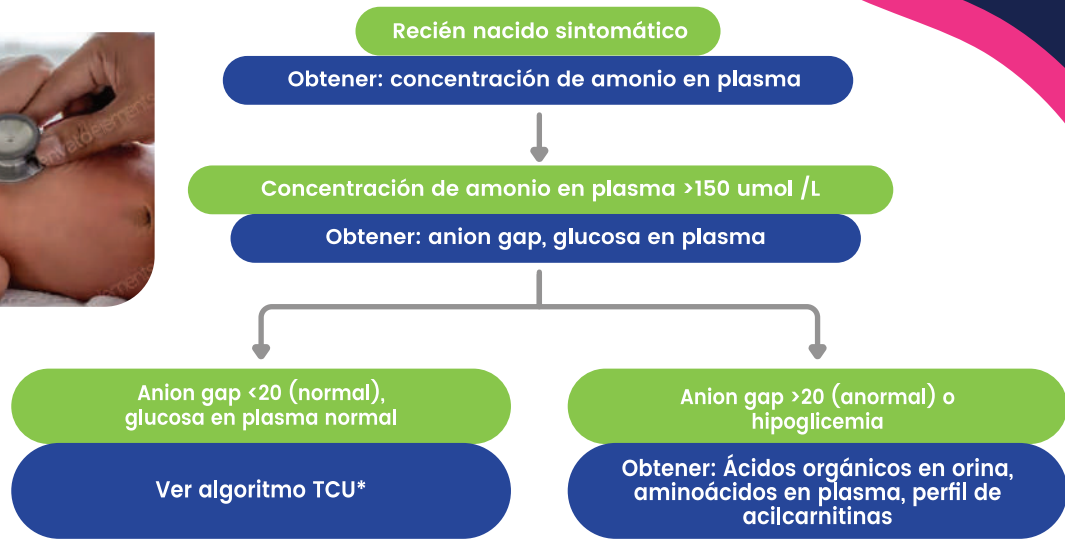


Diagnóstico

Pasos en la evaluación de un recién nacido con hiperamonemia



Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, et al. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [Updated 2017 Jun 22]. GeneReviews®

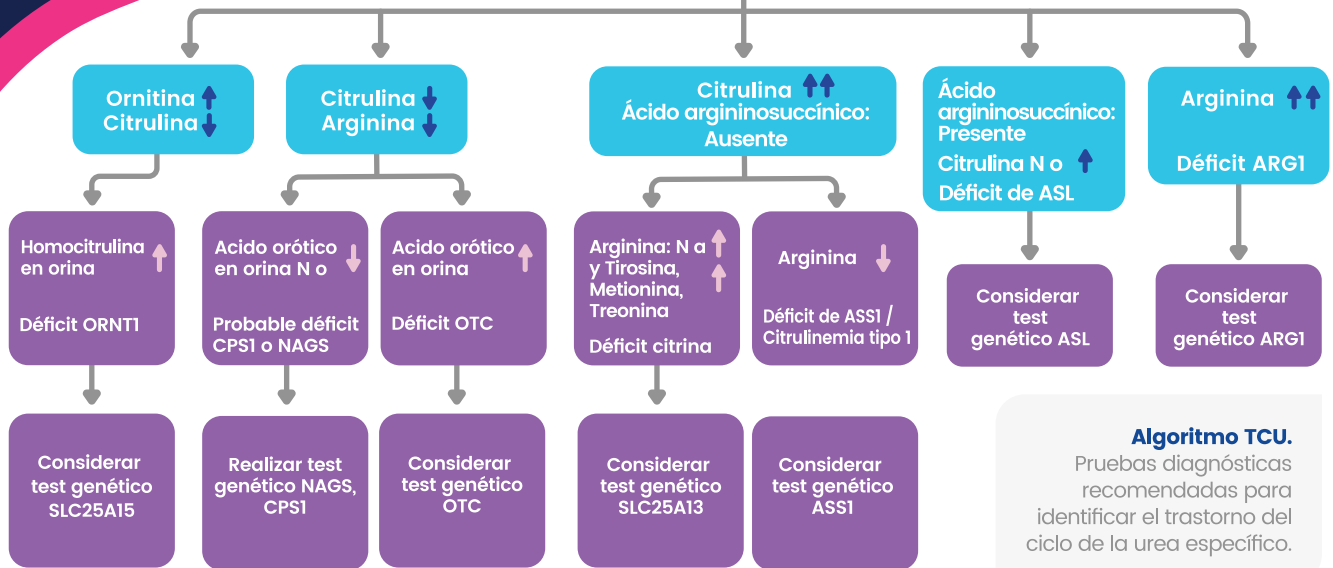


Algoritmo de aproximación diagnóstica TCU

Pruebas diagnósticas recomendadas para realizar un diagnóstico diferencial de distintas causas de hiperamonemia.

Trastorno del ciclo de la urea primario

Obtener: concentración de aminoácidos en plasma



Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, et al. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [Updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Mirzai GM, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.

Diagnóstico diferencial

Se sugiere realizar una **evaluación clínica completa** que incluya antecedentes familiares y de consanguinidad. El diagnóstico es sugestivo si existen signos o síntomas neurológicos característicos de **TCU** en el paciente o familiares afectados.

Existen distintas causas de **hiperamoniemia**, entre ellas destacan errores innatos del metabolismo como:

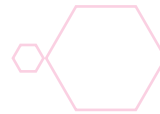
- › Acidurias orgánicas (PA, MMA, IVA)
- › Trastornos de la B-oxidación
- › Aminoacidopatías (Tirosinemia tipo 1)
- › Intolerancia a la proteína lisinúrica, galactosemia, síndrome HHH, trastornos mitocondriales, entre otros.
- › Hiperamoniemia transitoria del RN (benigno)

Cuadros adquiridos como:

- › Infecciones (ITU, herpes simple sistémico)
- › Sepsis, shock y asfixia
- › Fármacos (Valproato, quimioterapia)
- › Nutrición parenteral total (NPT)
- › Falla hepática, síndrome de Reye

Artefactos:

- › Muestra de mala calidad, contaminación, demora en procesamiento, hemólisis
- › Venopunción difícil, uso de torniquete



Manejo

El manejo de los trastornos del ciclo de la urea dependerá del tipo de déficit presente, su severidad y las características individuales de cada paciente, dada la variabilidad clínica típica de estas patologías.

El manejo adecuado de estos trastornos incluye una combinación entre el tratamiento nutricional y farmacológico, un seguimiento periódico por parte de un equipo médico especializado, además del apoyo interdisciplinario por parte de áreas como psicología, fisiatría, terapia del lenguaje, entre otras.

Cabe recalcar que el manejo de los episodios agudos y de la fase crónica de estas patologías difiere por lo que se recomienda:

Manejo nutricional

Generalidades

- La restricción de proteínas de la dieta debe comprender un adecuado **balance de nitrógeno**, al tiempo que cubre los **requerimientos nutricionales** para un crecimiento y desarrollo apropiados.
- Los controles y ajustes de ingesta proteica en la dieta deben ir acompañados de una **valoración de aminoácidos en plasma, amonio y biomarcadores**.
- El manejo nutricional **agudo y crónico** son distintos y deben acoplarse a las necesidades de cada paciente.



Los objetivos del tratamiento nutricional crónico son:

- Adecuar la ingesta de **proteínas naturales + fórmula especial** y asegurar una ingesta mínima de **nitrógeno** para el crecimiento adecuado.
- Adecuar ingesta de calorías no proteicas.
- **Suplementación:** Arginina, citrulina (dependiendo de la clínica del paciente), aminoácidos BCAA
- Prevenir **catabolismo**.

Fórmulas especiales con aminoácidos esenciales

- Deben aportar entre **20-30%** del total del aporte **proteico** diario.
- Su **biodisponibilidad es menor**, por lo que su absorción también lo es, un factor a tener en cuenta al momento de prescribir el aporte.
- Distribuir las tomas entre **3 a 4 veces al día**.
- Si la tolerancia a las proteínas naturales es muy baja, se puede aumentar al **50%** del total del aporte proteico diario.
- Se indican o modifican de acuerdo al nivel de **amonio** y a la **evolución** del paciente.
- Están compuestas de **aminoácidos esenciales** enriquecidos con **vitaminas y minerales**.



Häberle, J. et al. (2019) Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis 2019 Nov;42(6):1192-1230. doi: 10.1002/jimd.12100.

Manejo farmacológico

Depuración de amonio

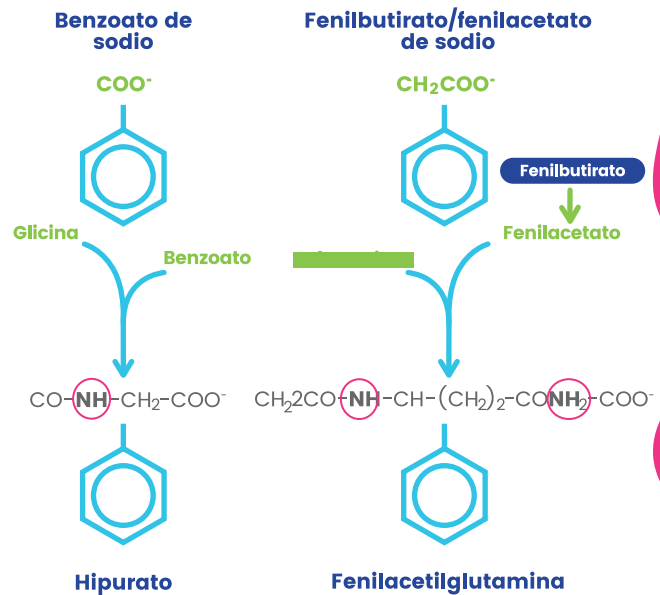
El tratamiento farmacológico para pacientes con TCU se basa en el uso de **dos medicamentos con diferentes mecanismos de acción**, cuyo objetivo es normalizar la concentración de amonio:

Benzoato de sodio

- Unión a CoA y a glicina
- Se elimina como hipurato por vía renal
- Detoxifica 1 molécula de amonio

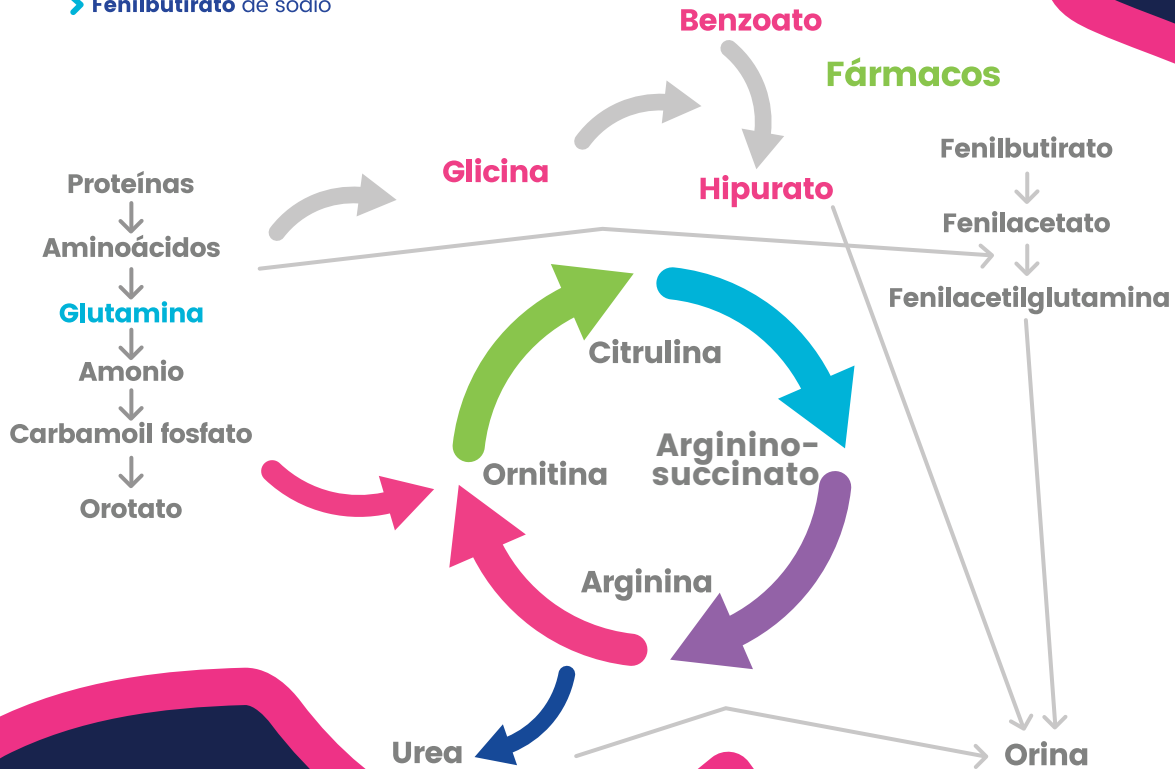
Fenilbutirato de sodio

- Se transforma en fenilacetato y se combina con CoA y glutamina
- Se elimina como fenilacetilglutamina por vía renal
- Detoxifica 2 moléculas de amonio, por lo que disminuye el amonio con mayor rapidez



Mecanismo de acción de los medicamentos:

- **Benzoato** de sodio
- **Fenilbutirato** de sodio



MEDOPS GROUP

› **medopsgroup.com**

Info@medopsgroup.com

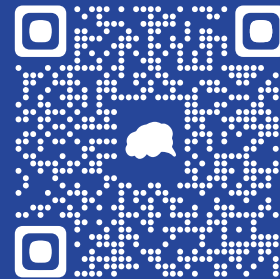
› **Ecuador**

Av. 6 de Diciembre N32F y Juan
Boussingault. Torre 6 oficina 303.
C.P. 170517 Quito – Ecuador.
+593 2 4754705

› **Perú**

Av. República de Panamá, 3535 OF 403,
San Isidro.

Para más información



¡Escanéame!

@medopsgroup



Este Boletín es exclusivamente informativo, dirigido a profesionales médicos.
Todas las imágenes contenidas son sólo ilustrativas.