

Hiperamoniemia

Marta Murillo Hernández. Sara Fernández Rodríguez.

Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
martmuri@ucm.es

Tutores

María Cruz García. José Antonio Zueco.

Facultad de Medicina.
mcruzg@ucm.es jazueco@ucm.es

Resumen: la hiperamoniemia es un trastorno metabólico causado por la acumulación de ion amonio en el organismo, produciendo alteraciones en el SNC. Este ion, sumamente tóxico, pierde su toxicidad al convertirse en urea mediante el proceso conocido como ciclo de la urea. Cuando se producen defectos en las enzimas y en el transporte intermediario de los metabolitos implicados en este ciclo, se producen varios tipos de hiperamoniemia primaria que son en los que nos vamos a centrar. Niveles elevados de amoniaco pueden tener graves consecuencias para el SNC e incluso la muerte. Esto se debe a que la detoxificación de este compuesto requiere de alfa-ketoglutarato, glutamato y glutamina. En la hiperamoniemia se altera el equilibrio de la reacción de detoxificación, disminuyendo el alfa-cetoglutarato y el glutamato, y aumentando la glutamina. Al ser el alfa- cetoglutarato un intermediario del ciclo de Krebs se verán alterados los niveles de ATP. Además el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, por lo que se verán afectados los circuitos nerviosos en los que este interviene. Por último, el aumento de glutamina, producirá un incremento del volumen de los astrocitos, células en las que tiene lugar su síntesis.

Palabras clave: Hiperamoniemia. Ciclo de la urea. Amoniaco. Glutamato.

INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos presentes en el organismo proceden de la digestión de proteínas en la dieta y la degradación de proteínas endógenas. Su papel más importante es servir como precursores para la síntesis de proteínas y compuestos nitrogenados.

El exceso de aminoácidos se degrada por medio de vías catabólicas, pues no existe ningún mecanismo para su almacén. Su degradación implica la separación del grupo amino de su esqueleto carbonado. El esqueleto carbonado se degrada en el ciclo

de Krebs para producir energía. El grupo amino procedente de una proteína de la dieta o del músculo esquelético se transforma a glutamato, el cual viajará a las mitocondrias hepáticas. Sin embargo, cuando el grupo amino procede de proteínas de otros tejidos se transporta en forma de glutamina hasta el hígado. Liberándose en ambos casos, el grupo amino como ion amonio.

Dicho ion, cuando se encuentra en estado libre, resulta sumamente tóxico para el organismo. El amoniaco pierde su toxicidad al convertirse en urea mediante una serie de reacciones conocidas como ciclo de la urea.

La deficiencia de una de las enzimas de la urea-génesis o el fallo de transporte de sus metabolitos implica la síntesis inadecuada de urea y la acumulación de amonio en todas las células del organismo. A lo que se denomina hiperamoniemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo hemos utilizado revisiones de artículos de Pubmed y capítulo de libros de bioquímica básica.

RESULTADOS

Ciclo de la urea

- Primera reacción. El carbamoil-fosfato que se obtiene es un compuesto de alta energía. Su formación esta catalizada por la carbamoil-fosfato sintetasa I. Como modulador positivo se encuentra el N-acetilglutamato que aumenta la afinidad de la enzima por el sustrato, por lo que es fundamental para que se lleva a cabo la reacción.
- Segunda reacción. Esta reacción esta catalizada por el enzima ornitina-transcarbamilasa (OTC), transfiere el grupo carbamoil del carbamoil fosfato a la ornitina formando citrulina. Esta reacción ocurre en la mitocondria, pero como la ornitina es producida en el citoplasma debe entrar en la mitocondria por un transportador específico.

Como las reacciones sucesivas del ciclo ocurren en el citoplasma, la citrulina debe exportarse desde la mitocondria al citoplasma.

- Tercera reacción. La citrulina condensa con el ácido aspártico para formar argininosuccinato a expensas de ATP. Esta reacción esta catalizada por la arginino-succinato sintetasa.

- Cuarta reacción. El arginino-succinato se rompe por la acción de la arginino-succinato liasa obteniéndose un resto de fumarato y arginina. El fumarato puede ser reconvertido a aspartato para ser utilizado en este mismo ciclo.
- Quinta reacción. La arginina se rompe por hidrólisis por la acción de la arginasa y se obtiene entonces, urea y ornitina, que se regenera.

Para volver a iniciar el ciclo, la orinitina tiene que volver a entrar a la mitocondria. El sistema de transporte de la citrulina y la orinitina es antiporte, en el que entra orinita a la mitocondria y sale citrulina al citoplasma.

La urea formada es una molécula que difunde fácilmente a través de la bicapa lipídica llegando al riñón para ser eliminada es forma de orina.

Trastornos metabólicos de las reacciones del ciclo de la urea: hiperamoniemia

Los trastornos del ciclo de la urea se caracterizan por hiperamoniemia, encefalopatía y alcalosis respiratoria. La deficiencia de las enzimas implicadas en este ciclo suscita la acumulación de precursores del ciclo de la urea, en especial, el amoniaco y la glutamina.

La intoxicación por amoniaco es más grave cuando el bloqueo metabólico ocurre en las reacciones 1 y 2, dado que esto sería anterior a la formación de citrulina. Al sintetizarse la citrulina, al menos una pequeña parte del amoniaco será eliminado.

Los distintos defectos enzimáticos y en los transportadores del ciclo de la urea causarán la hiperamoniemia primaria. En función del déficit, encontramos:

- Carbamoil fosfato sintetasa (CPS). Enzima implicada en el paso de amoniaco y N-acetilglutamato a carbamoil fosfato.
- N-acetilglutamato sintetasa (NAGS). Cataliza la formación, a partir de Acetil-CoA y glutamato, de ácido N-acetilglutamato, esencial para la formación del carba-moil fosfato.

Los déficits enzimáticos anteriores producen la hiperamoniemia tipo I.

- Ornitina transcarbamilasa. Implicada en la reacción de formación de citrulina a partir de ornitina y carbamoil fosfato. Es conocida como hiperamoniemia tipo II.
- Argininosuccinato sintetasa. Genera citrulinemia, enfermedad provocada por el aumento de citrulina. En este caso podemos distinguir:
 - ✓ Citrulinemia tipo I: causada por el déficit de dicha enzima, lo que hará que

no se produzca el paso de citrulina y ácido aspártico a argininosuccinato.

- ✓ Citrulinemia tipo II: generada por el déficit de la citrina, proteína transportadora mitocondrial encargada del transporte de aspartato desde la mitocondria al citoplasma.
- Argininosuccinato liasa: genera la aciduria arginino-succínica, que consiste en la acumulación del ácido arginino-succínico, al no poder formarse la arginina.
- Arginasa: provoca hiperargininemia/argininemia, como consecuencia de un defecto del gen que codifica para la arginasa habiendo un aumento de la arginina.
- Síndrome HHH. Causado por una alteración del sistema de transporte de la ornitina desde el citosol al interior de la mitocondria, lo que origina una acumulación de ornitina en el citosol y un déficit de la misma en la mitocondria.

Aunque los primeros déficits son los más letales, todos aumentan la concentración de amonio en plasma y otros fluidos corporales.

Los síntomas clínicos comunes a todos los trastornos del ciclo de la urea comprenden vómitos, aversión a los alimentos hiperproteínicos, letargo, irritabilidad, ataxia, retraso mental grave, confusión.

La presentación clínica más notoria sucede en lactantes, de manera que al inicio resultan normales pero luego muestran hipotermia, apnea, taquipnea, letargo progresivo hacia el coma profundo.

El tratamiento de estos trastornos son similares: dieta hipoproteínica ingerida como comidas frecuentes pero pequeñas para evitar los incrementos repentinos de las concentraciones sanguíneas de amoniaco.

Hay fármacos que se unen al grupo amonio para facilitar su eliminación en la orina.

Sin embargo, no todo el amoniaco se excreta como urea, una parte puede volver a actuar como sustrato en la formación de glutamina y glutamato.

El amoniaco condensa con el alfa- cetoglutarato para formar glutamato a expensas de la oxidación de NAD(P)H, proceso catalizado por la glutamato deshidrogenasa. Ahora el amonio puede condensarse con el glutamato para la formación de glutamina a expensas de ATP. Reacción catalizada por la glutamina-sintetasa.

En ambos casos existe una reacción inversa, siendo en el primer caso la glutamato DH, la enzima implicada y en el segundo la glutaminasa.

CONCLUSIÓN

El amonio, al tener carga, no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por ello será el amoniaco el que represente un riesgo para el SNC. Este amoniaco es transformado junto con el α -cetoglutarato a glutamato, y este a su vez, se convierte en glutamina como medio de detoxificación, pues la glutamina es capaz de salir del cerebro sacando el exceso de amoniaco.

Sin embargo, cuando los niveles de amoniaco se encuentran por encima de lo normal, se rompe el equilibrio de la reacción, de manera que la mayoría del alfa-cetoglutarato pasará a glutamato. Como consecuencia, los niveles de alfa-cetoglutarato (intermediario del ciclo de Krebs) se verán disminuidos, disminuyendo la síntesis de energía, alteración a la que son sumamente sensibles las células nerviosas, pues necesitan mantener las bombas Na^+/K^+ para evitar que se vea afectado el potencial de membrana y, por tanto, la excitabilidad de las neuronas.

Posteriormente, el glutamato es transformado a glutamina, por lo que también disminuirá el glutamato y se verá aumentada la glutamina.

El aumento de glutamato afectará a las distintas vías en las que interviene este importante neurotransmisor excitatorio del SN, como la hiperalgesia central, el aprendizaje declarativo y no declarativo y la coordinación motora.

El aumento de glutamina, dado que se sintetiza en los astrocitos, provocaría un aumento de volumen en estas células, y como consecuencia, podría producirse un edema cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

- Rezvani I. Ciclo de la urea e hiperamoniemia. Nelson Tratado de pediatría. Barcelona: Elsevier España; 2009.
- Jiménez M, Ibarra I, Fernández C, Ruíz M, Vela M. Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. Acta Pediatr Mex. 2013;34:268-274.
- Pintos G, Vilaseca MA, Briones P, Sanjurjo P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. Fecha de consulta: 10 febrero 2014. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo1.pdf>
- Murray RK, Bender DA, Bortham KM, Kenelly PJ, Rodwell VW, Weil A. Harper bioquímica ilustrada. México: McGraw-Hill; 2013.
- Smith C, Marks AD, Lieberman M. Bioquímica básica de Marks. Madrid: McGraw-Hill; 2006.

Cooper A. The Role of Glutamine Synthetase and Glutamate Deshydrogenase in Cerebral Ammonia Homeostasis. Fecha de consulta: 5 febrero 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3490058/?report=classic>

Recibido: 17 marzo 2014.

Aceptado: 26 abril 2014.