

# argininosuccinic aciduria – argininosuccinic aciduria

Authored by  
**memjavad**

October 29, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *argininosuccinic aciduria – argininosuccinic aciduria*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=2052>

## Aciduria Argininosuccínica

**Primary Disciplinary Field(s):** Genética Metabólica, Pediatría, Neurología

### 1. Definición y Clasificación

La aciduria argininosuccínica (AAS), también denominada deficiencia de liasa de argininosuccinato (ASL), constituye el segundo trastorno hereditario más frecuente del ciclo de la urea (TCU), un conjunto de vías metabólicas esenciales encargadas de la detoxificación del amoníaco, un subproducto altamente neurotóxico del catabolismo proteico. Esta enfermedad autosómica recesiva se caracteriza por la acumulación patológica de ácido argininosuccínico (AAS) en el plasma, el líquido cefalorraquídeo y la orina, así como por la presentación recurrente de hiperammonemia potencialmente mortal. La AAS representa un desafío clínico significativo debido a su alta morbilidad neurológica, incluso en pacientes que logran un control metabólico adecuado de los niveles de amoníaco.

Desde una perspectiva clínica, la AAS se clasifica generalmente en dos fenotipos principales que reflejan la heterogeneidad alélica y la actividad residual de la enzima ASL. El fenotipo de aparición neonatal, o forma grave, es el más común y se manifiesta típicamente dentro de las primeras 72 horas de vida, presentando síntomas devastadores de encefalopatía hiperammonémica aguda. Por otro lado, existe una forma de aparición tardía o atípica, caracterizada por un curso clínico más indolente, donde la hiperammonemia puede ser menos grave o incluso ausente, pero predominan las secuelas neurológicas crónicas, el retraso en el desarrollo, y las anomalías hepáticas y capilares. La comprensión de esta variabilidad fenotípica es crucial para el diagnóstico temprano y la estrategia terapéutica, que debe ser intensiva y adaptada al riesgo individual del paciente.

La prevalencia de la AAS varía geográficamente, pero se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 70,000 nacidos vivos a nivel mundial. Su identificación temprana, a menudo a través del cribado neonatal ampliado, es fundamental, ya que el pronóstico a largo plazo está íntimamente ligado a la prevención de episodios de hiperammonemia grave, los cuales causan daño cerebral irreversible. La gestión de esta condición requiere un enfoque multidisciplinario, involucrando genetistas, dietistas, neurólogos y hepatólogos, dada la naturaleza sistémica de la disfunción metabólica.

### 2. Etiología Molecular y Genética

La aciduria argininosuccínica es causada por mutaciones en el gen que codifica la liasa de argininosuccinato (ASL), ubicado en el locus 7q11.21. El gen [ASL](#) consta de 16 exones y la enzima que codifica es un homotetrámero que desempeña un papel crucial en la penúltima etapa del ciclo de la urea. Esta enzima cataliza la reacción reversible de escisión del ácido

argininosuccínico en dos productos esenciales: el aminoácido L-arginina y el fumarato, un intermediario clave del ciclo de Krebs. La deficiencia de la actividad de esta enzima es la causa directa de la acumulación de AAS y de la disfunción subsiguiente del ciclo.

El patrón de herencia de la AAS es **autosómico recesivo**, lo que significa que un individuo afectado debe heredar dos copias mutadas del gen *ASL*, una de cada progenitor, quienes generalmente son portadores asintomáticos. Se han identificado más de 100 mutaciones diferentes en el gen *ASL*, incluyendo mutaciones de sentido erróneo (missense), sin sentido (nonsense), inserciones, deleciones y mutaciones de sitio de empalme (splicing). Esta **heterogeneidad alélica** explica la amplia variación en la actividad enzimática residual y, por lo tanto, la diversidad fenotípica observada entre los pacientes, desde la forma neonatal fulminante hasta las formas de aparición tardía. Las mutaciones que resultan en una pérdida completa de la función enzimática se asocian típicamente con la presentación neonatal grave.

Es importante destacar que, además de su función en el ciclo de la urea hepática, la *ASL* también está presente en otros tejidos, como el cerebro. Si bien el hígado es el órgano principal para la detoxificación del amoníaco, la disfunción de *ASL* en el cerebro se postula como un factor contribuyente a la morbilidad neurológica crónica. La acumulación de AAS en el sistema nervioso central, que actúa como un neurotóxico, se considera un mecanismo patogénico independiente de la hiperammonemia, lo que explica por qué los déficits cognitivos y del neurodesarrollo persisten a pesar del control estricto de los niveles de amoníaco plasmático.

### 3. Fisiopatología: Disfunción del Ciclo de la Urea

El ciclo de la urea es la principal ruta metabólica para la conversión del exceso de nitrógeno, derivado del catabolismo de aminoácidos, en urea, una sustancia no tóxica que puede ser excretada por los riñones. Este ciclo, que se lleva a cabo principalmente en los hepatocitos, consta de cinco pasos enzimáticos clave. La AAS interrumpe este ciclo en el penúltimo paso. Cuando la *ASL* es deficiente, el ácido argininosuccínico (AAS) no puede ser procesado. Consecuentemente, el ciclo se detiene, resultando en una incapacidad para regenerar la arginina, que es tanto un producto final vital como un intermediario esencial para el funcionamiento continuo del ciclo.

La consecuencia fisiopatológica más inmediata y peligrosa de este bloqueo es la **hiperammonemia**. El amoníaco, que normalmente se incorpora al ciclo en las primeras etapas (formando carbamoil fosfato y citrulina), se acumula rápidamente en la sangre debido a que las vías de eliminación están obstruidas. El amoníaco cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y ejerce efectos citotóxicos directos sobre el sistema nervioso central, afectando primariamente a los astrocitos. Esta toxicidad conduce a edema cerebral, disfunción neuronal, y, en última instancia, al coma y la muerte si no se interviene de manera urgente. La gravedad del daño

neurológico es directamente proporcional a la concentración de amoníaco y al tiempo que el cerebro permanece expuesto a niveles tóxicos.

Además de la hiperammonemia, la acumulación de AAS y citrulina también tiene implicaciones metabólicas. El AAS es en sí mismo un metabolito tóxico que contribuye a la patología neurológica crónica. Asimismo, la deficiencia de ASL conduce a una deficiencia secundaria de arginina, ya que esta no puede ser sintetizada dentro del ciclo. La arginina es un aminoácido semi-esencial en estos pacientes y es vital para la síntesis de proteínas y, crucialmente, como donante de óxido nítrico, un potente vasodilatador. La deficiencia de arginina contribuye a la disfunción endotelial y a la hipertensión, una complicación frecuente a largo plazo en la AAS, que afecta tanto la circulación sistémica como la pulmonar.

#### 4. Manifestaciones Clínicas y Presentación

Las manifestaciones clínicas de la aciduria argininosuccínica son heterogéneas, pero se centran predominantemente en los sistemas neurológico, hepático y tegumentario. En la forma de presentación neonatal grave, los síntomas aparecen tras un breve periodo de aparente normalidad, generalmente después de la primera ingesta proteica. Los signos iniciales incluyen letargo, rechazo del alimento, vómitos persistentes e irritabilidad. A medida que los niveles de amoníaco se disparan, el paciente progresa rápidamente a taquipnea (respiración rápida y superficial para compensar la acidosis metabólica), hipotonía, convulsiones y, finalmente, al coma hiperammonémico. Este estado requiere intervención médica inmediata y agresiva, ya que el daño cerebral es rápido y catastrófico.

En el fenotipo de aparición tardía, los síntomas pueden manifestarse en la infancia o incluso en la edad adulta, a menudo desencadenados por un estrés metabólico (como una infección, cirugía o ayuno prolongado). Estos pacientes pueden presentar hiperammonemia episódica, pero su sintomatología crónica es más sutil e incluye **retraso en el desarrollo**, discapacidad intelectual, trastornos del comportamiento (como hiperactividad o síntomas de espectro autista) y ataxia. Es notable que muchos pacientes con AAS, independientemente del control de amoníaco, desarrollan un perfil neurocognitivo caracterizado por déficits en las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo.

Dos características distintivas, aunque no universales, de la AAS son las complicaciones hepáticas y la tricorrexia nudosa. La **disfunción hepática** es común, manifestándose como hepatomegalia, elevación de transaminasas, y, en algunos casos, progresión a cirrosis o insuficiencia hepática crónica, lo que diferencia a la AAS de otros trastornos del ciclo de la urea. La **tricorrexia nudosa** es una anomalía capilar caracterizada por cabello frágil, seco y quebradizo, que se fractura fácilmente. Se cree que esta manifestación es resultado de la deficiencia de arginina, esencial para la estructura de la queratina, aunque su presencia es

variable y no es un marcador diagnóstico definitivo.

## 5. Diagnóstico Bioquímico y Cribado

El diagnóstico de la aciduria argininosuccínica es multifacético, combinando el cribado neonatal, el análisis bioquímico y la confirmación genética. El **cribado neonatal**, realizado mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), ha revolucionado la detección temprana. Los biomarcadores clave detectados en la tarjeta de Guthrie incluyen niveles elevados de citrulina y, más específicamente, la detección directa o indirecta de ácido argininosuccínico (a menudo a través de su anhídrido). Un resultado positivo requiere una confirmación bioquímica urgente, especialmente si el paciente presenta síntomas.

El diagnóstico confirmatorio bioquímico se basa en el análisis de aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina. Los hallazgos característicos incluyen: 1) Niveles plasmáticos marcadamente elevados de ácido argininosuccínico; 2) Niveles plasmáticos elevados de citrulina (aunque típicamente más bajos que en la deficiencia de sintetasa de carbamoil fosfato o citrulinemia tipo I); y 3) Niveles plasmáticos muy bajos o indetectables de arginina. En la orina, la excreción de AAS es masiva. La confirmación definitiva de la deficiencia enzimática puede realizarse mediante la medición directa de la actividad de la liasa de argininosuccinato en fibroblastos cultivados o en tejido hepático, aunque la tendencia actual es priorizar la confirmación genética.

El **análisis genético** del gen *ASL* mediante secuenciación es el estándar de oro para la confirmación. La identificación de dos mutaciones patogénicas confirma el diagnóstico y es crucial para el asesoramiento genético familiar. El diagnóstico diferencial es vital y debe incluir otros trastornos del ciclo de la urea, como la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) y la citrulinemia tipo I, así como otras causas de hiperammonemia, como las acidemias orgánicas o la deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS). La distinción se realiza principalmente por el perfil bioquímico de aminoácidos, particularmente por la acumulación única de AAS en la orina y el plasma.

## 6. Manejo Terapéutico: Intervención Aguda y Crónica

El manejo de la AAS se divide en dos estrategias distintas: la intervención de emergencia para tratar la hiperammonemia aguda y el manejo crónico a largo plazo para prevenir futuros episodios y minimizar el daño neurológico. La **intervención aguda** es una carrera contra el tiempo. Tan pronto como se sospecha o confirma la hiperammonemia (niveles de amoníaco superiores a 100-150  $\mu\text{mol/L}$  en neonatos), se debe suspender inmediatamente la ingesta de proteínas y proporcionar un soporte calórico elevado (glucosa intravenosa y lípidos) para promover un estado anabólico y detener el catabolismo proteico endógeno.

El pilar del tratamiento agudo es la administración de **fármacos secuestradores de nitrógeno**. Estos medicamentos, como el benzoato de sodio y el fenilacetato de sodio (o fenilbutirato de sodio, que se metaboliza a fenilacetato), actúan proporcionando rutas alternativas para la excreción de nitrógeno que evitan el ciclo de la urea defectuoso. Si los niveles de amoníaco continúan subiendo o si el paciente está en coma profundo, se requiere la eliminación mecánica del amoníaco mediante **hemodiálisis o hemofiltración**, que son las modalidades más rápidas y eficaces para reducir la carga tóxica. Adicionalmente, se debe administrar L-arginina intravenosa para reponer el aminoácido deficiente y estimular cualquier actividad residual del ciclo de la urea, facilitando la eliminación de AAS.

El **manejo crónico** se centra en la restricción dietética proteica de por vida, cuidadosamente equilibrada para permitir el crecimiento y desarrollo, pero minimizando la carga de nitrógeno. Esta dieta debe ser complementada con fórmulas de aminoácidos esenciales libres de arginina. Además, la suplementación crónica con **L-arginina** es obligatoria, ya que es esencial para la síntesis proteica y para actuar como un intermediario que permite la excreción del nitrógeno residual en forma de AAS. Finalmente, se mantienen los fármacos secuestradores de nitrógeno por vía oral (generalmente fenilbutirato) para reducir la carga diaria de amoníaco. El monitoreo bioquímico regular, incluyendo amoníaco plasmático, aminoácidos y AAS, es indispensable para ajustar la dieta y la medicación.

## 7. Pronóstico y Complicaciones a Largo Plazo

El pronóstico de los pacientes con aciduria argininosuccínica ha mejorado significativamente con el advenimiento del cribado neonatal y las terapias de rescate agudo. Sin embargo, incluso con un manejo metabólico óptimo, la morbilidad a largo plazo sigue siendo alta, especialmente la morbilidad neurológica. El factor pronóstico más crítico es la ocurrencia y la duración del primer episodio de hiperammonemia severa: los pacientes que experimentan un coma hiperammonémico neonatal tienen un riesgo mucho mayor de discapacidad intelectual grave, parálisis cerebral y epilepsia refractaria.

Las complicaciones a largo plazo no se limitan al daño neurológico. La AAS se asocia con un riesgo elevado de **enfermedad hepática crónica**, que puede progresar desde hepatomegalia y fibrosis hasta cirrosis terminal. Esta complicación es más prevalente en la AAS que en otros TCU, lo que sugiere que la acumulación de AAS o metabolitos relacionados podría tener un efecto hepatotóxico directo. Además, la **hipertensión arterial sistémica y pulmonar** es una complicación cardiovascular tardía bien reconocida, probablemente relacionada con la deficiencia crónica de arginina y la consecuente alteración en la producción de óxido nítrico endotelial. El manejo de estos pacientes debe incluir la monitorización de la función hepática y la tensión arterial.

A pesar de la estricta adherencia al tratamiento dietético y farmacológico, muchos pacientes con AAS presentan déficits neurocognitivos sutiles pero persistentes. Estos incluyen dificultades en el funcionamiento ejecutivo, problemas de atención y velocidad de procesamiento. Esto subraya la hipótesis de que el AAS es un neurotóxico independiente del amoníaco, o que la alteración metabólica crónica afecta la neurotransmisión y el desarrollo cerebral. Por lo tanto, el seguimiento neurológico y las intervenciones tempranas de desarrollo son componentes esenciales del cuidado crónico.

## 8. Trasplante Hepático y Direcciones Futuras

El trasplante hepático (TH) ha surgido como una opción terapéutica curativa para el defecto metabólico primario de la AAS, ya que la liasa de argininosuccinato se expresa predominantemente en el hígado. El TH elimina la fuente principal de amoníaco y restaura la función del ciclo de la urea, permitiendo la normalización de la dieta proteica y eliminando la necesidad de medicación secuestradora de nitrógeno. El TH está indicado principalmente para pacientes con la forma neonatal grave que no responden bien al manejo médico, o para aquellos que desarrollan enfermedad hepática progresiva o hiperammonemia recurrente a pesar del tratamiento óptimo.

Si bien el TH es altamente efectivo para prevenir la hiperammonemia potencialmente mortal, los resultados neurológicos no son uniformemente perfectos. Los déficits neurocognitivos preexistentes al trasplante generalmente persisten, lo que refuerza la idea de que el daño neurológico se establece durante los periodos de hiperammonemia aguda temprana o es resultado de la toxicidad crónica del AAS en el cerebro. No obstante, el TH ha demostrado ser beneficioso para mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de crisis metabólicas. La decisión de proceder con el trasplante debe sopesar los riesgos quirúrgicos y la necesidad de inmunosupresión de por vida contra los beneficios metabólicos a largo plazo.

Las direcciones futuras en la investigación de la AAS se centran en terapias que puedan abordar el componente neurológico crónico. Esto incluye el desarrollo de **terapias génicas** dirigidas a introducir copias funcionales del gen *ASL* en el hígado o, idealmente, en el sistema nervioso central. Además, se están explorando terapias de reemplazo enzimático o enfoques farmacológicos que puedan reducir la toxicidad del AAS o mejorar las funciones cerebrales afectadas. La meta final es desarrollar tratamientos que no solo controlen la hiperammonemia, sino que también prevengan la morbilidad neurocognitiva asociada, mejorando significativamente el pronóstico general de los pacientes.

## 9. Lecturas Adicionales

[GeneReviews: Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency](#)

[OMIM: Argininosuccinic Aciduria](#)

[MedlinePlus: Aciduria argininosuccínica](#)

[The Urea Cycle Disorders Consortium: Clinical Practice Guidelines](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM