

Trastornos del ciclo de la urea en España: un estudio observacional, transversal y multicéntrico de 104 casos.

- [Elena Martín-Hernández](#) ,
- [Luis Aldámiz-Echevarría](#) ,
- [Celia Pérez-Cerdá](#)

Orphanet Journal of Rare Diseases, volumen 9, Número de artículo: 187 (2014)

Resumen

Antecedentes

Los avances en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea (UCD) han llevado a una mayor tasa de supervivencia. El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea en España.

Métodos

Estudio observacional, transversal y multicéntrico. Se recogieron datos clínicos, bioquímicos y genéticos de pacientes con UCD, tratados en los centros de enfermedades metabólicas en España entre febrero de 2012 y febrero de 2013, que cubren a toda la población española. Las madres heterocigotas de pacientes con deficiencia de OTC solo se incluyeron si estaban en tratamiento debido a ser sintomáticos o tener anomalías bioquímicas.

Resultados

Se incluyeron 104 pacientes de 98 familias. La deficiencia de ornitina transcarbamilasa fue la afección más frecuente (64,4%) (61,2% mujeres) seguida de citrulinemia tipo 1 (21,1%) y aciduria argininosuccínica (9,6%). Sólo 13 pacientes (12,5%) fueron diagnosticados en un estado pre-sintomático. El 63% de los casos se presentaron con encefalopatía de tipo intoxicación. La mediana del nivel de amonio al inicio fue de 298 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (169-615). Se conoce el genotipo de 75 pacientes, con 18 nuevas mutaciones que se han descrito. Durante el periodo de recolección de datos fallecieron cuatro pacientes, tres de ellos en los primeros días de vida. La mediana de edad actual es de 9,96 años (5,29-18), con 25 pacientes mayores de 18 años. Se muestran datos antropométricos, expresados como mediana y puntuación z para la población española. El 52,5% de los casos presentan secuelas neurológicas, que se han relacionado con el tipo de enfermedad, inicio neonatal, insuficiencia hepática en el momento del diagnóstico y valores de amonio en el momento del diagnóstico. 93 pacientes siguen una dieta restrictiva de proteínas, 0,84 g / kg / día (0,67-1,10), 50 reciben suplementos de aminoácidos esenciales, 0,25 g / kg / día (0,20-0,45), 58 arginina, 156 mg / kg / día (109-305) y 45 citrulina, 150 mg / kg / día (105-199). 65 pacientes están siendo tratados con medicamentos: 4 con benzoato de sodio, 50 con fenilbutirato de sodio, 10 con ambos medicamentos y 1 con ácido carglúmico.

Conclusiones

Estudios como este permiten analizar la frecuencia, la historia natural y las prácticas clínicas en el área de las enfermedades raras, con el fin de conocer las necesidades de los pacientes y así planificar su atención.

Antecedentes

El ciclo de la urea es la vía final común para la excreción de nitrógeno residual, así como la síntesis de arginina [1], [2] Los trastornos del ciclo de la urea (UCD) son causados por una deficiencia de una de las seis enzimas en este ciclo. Tres de las enzimas son mitocondrial, N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), carbamoilfosfato sintetasa 1 (CPS1) y ornitina transcarbamilasa (OTC), y las otras tres son citoplasma, argininosuccinato sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (argininosuccinato liasa (argininosuccinato liasa) y argininosuccinato liasa (argininosuccinato liasa) (ARG1). Como los pasos metabólicos tienen lugar en dos espacios celulares diferentes, también son necesarios dos transportadores: el ornitina / citrulina antiportador ORNT1, cuya deficiencia causa el síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria y el glutamato / aspartato antiportador CITRIN, cuya deficiencia da lugar al tipo 2 citrulinemia. Todas estas deficiencias se heredan de manera autosómica recesiva,

La incidencia de UCD varía entre 1: 22.179-1: 53.717 recién nacidos [3] - [7] aunque podría ser mayor, teniendo en cuenta que no todos los casos se detectan mediante un cribado ampliado de recién nacidos (NBS) y muchos pueden ser casos no diagnosticados con un desenlace fatal

La presentación clínica es variable; La aparición de formas graves generalmente ocurre durante el período neonatal y se caracteriza por rechazo de alimentos, vómitos, letargo, polipnea y progresión rápida al coma y fallo multiorgánico [8]. Hay una alta mortalidad entre este tipo de pacientes y los que sobreviven experimentan descompensación posterior frecuente y mal pronóstico neurológico [9]. La aparición de formas leves puede ocurrir a cualquier edad con episodios de hiperamoniemia desencadenados durante estrés metabólico (infecciones, vómitos, cirugía, etc.) o con síntomas más insidiosos, como retraso del desarrollo, enfermedad hepática, retraso del desarrollo, trastornos del comportamiento o síntomas psiquiátricos [10] Los datos bioquímicos que ayudan a hacer el diagnóstico son la hiperamoniemia junto con el patrón de aminoácidos y ácidos orgánicos. El diagnóstico se confirma mediante un estudio enzimático y / o genético. El tratamiento se basa principalmente en una dieta baja en proteínas, suplementos de aminoácidos esenciales (EAA), arginina y / o citrulina, y el uso de medicamentos para eliminar el nitrógeno como el benzoato de sodio (BZ) o el fenilbutirato de sodio (PBA) [11]. No es necesaria la restricción de proteínas cuando se trata la deficiencia de NAGS con ácido carglúmico.

El diagnóstico y el tratamiento avanzan en los últimos años, incluido el cribado del recién nacido (NBS) para algunas de las afecciones [12], [13], pautas de tratamiento de la hiperamoniemia aguda [11], [14], [15], desintoxicación extracorpórea [16], [17], terapia nutricional [18], medicamentos para eliminar el nitrógeno [19], trasplante de hígado [20], [21], etc., han disminuido las tasas de mortalidad y muchos pacientes llegan a la edad adulta. Sin embargo, las secuelas neurológicas siguen siendo prominentes. Como se trata de condiciones poco frecuentes y el número de pacientes en cada centro es bajo, es necesario realizar estudios multicéntricos para comprender la nueva historia natural de la

enfermedad. Recientemente se inició un registro de pacientes en los Estados Unidos [22] y otro en Europa [23]. En España no había información sobre pacientes con estas enfermedades, por lo que la Asociación Española de Errores congénitos del Metabolismo (AECOM) ha promovido este estudio observacional, transversal y multicéntrico que tiene como objetivo averiguar el número de pacientes con trastornos del ciclo de la urea, como así como sus características clínicas y de laboratorio, para planificar su atención.

Métodos

Los datos utilizados en el análisis se recopilaron al momento de la inscripción en un registro nacional de pacientes con UCD. El estudio fue realizado por el grupo de estudio español de trastornos del ciclo de la urea, miembros de la AECOM. Todos los centros de enfermedades metabólicas hereditarias (EMI) en España, que cubren a toda la población del país, respondieron un cuestionario sobre información clínica y analítica en el momento del diagnóstico y en la última visita de pacientes con UCD vivos durante el período de estudio.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Recolección de datos entre febrero de 2012 y febrero de 2013, 12 meses.
2. Pacientes vivos en cualquier momento durante el período de estudio, incluso si el paciente falleció más tarde.
3. Diagnóstico del trastorno del ciclo de la urea debido a una deficiencia de cualquiera de las seis enzimas del ciclo.
4. Las madres heterocigotas de pacientes con deficiencia de OTC solo se incluyeron si estaban en tratamiento debido a ser sintomáticos o tener anomalías bioquímicas.

Se obtuvo el consentimiento informado para su inclusión en el registro y para la publicación anónima de los datos. Los datos se anonimizaron antes de su evaluación y análisis estadístico. El registro fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital 12 de Octubre (Madrid, España).

Los datos obtenidos en el diagnóstico fueron: tipo de trastorno, género, edad al inicio de los síntomas y edad al momento del diagnóstico, origen étnico, antecedentes familiares de UCD o consanguinidad familiar, presentación (neonatal, tardía o pre-sintomática), método de diagnóstico (bioquímico, enzimático, genética), síntomas clínicos, parámetros bioquímicos y estudio molecular. Los estudios bioquímicos y moleculares se realizaron durante un largo período de tiempo en diferentes laboratorios utilizando diversos métodos, algunos de ellos publicados previamente [24] - [28]. En ninguno de los casos, el estudio molecular se realizó mediante secuenciación de próxima generación (NGS).

Los datos obtenidos en la última visita durante el período de estudio fueron: edad, datos antropométricos (peso, altura y circunferencia de la cabeza), daño hepático (hipertransaminasemia, hipercogenicidad hepática), deterioro neurológico (retraso del desarrollo, retraso mental, trastorno del aprendizaje, trastornos del comportamiento, trastornos motores y epilepsia), parámetros bioquímicos, tratamiento dietético (proteínas totales, energía, aminoácidos esenciales, L-arginina, L-citrulina) y tratamiento farmacológico. Los parámetros antropométricos se recogieron mediante procedimientos estándar en cada centro y se expresaron

como puntajes z, utilizando los valores publicados de la población española como referencia [29].

Métodos estadísticos: los datos se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC) para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. El nivel de significación estadística se obtuvo utilizando Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

Resultados

Datos al diagnóstico

Datos demográficos

Se incluyeron un total de 104 pacientes de 98 familias diferentes, con el siguiente diagnóstico: 67 deficiencia de OTC (64.4%), 22 deficiencia de ASS (citrulinemia tipo 1) (21.1%), 10 deficiencia de ASL (aciduria argininosuccinica) (9.6%), 2 deficiencia de CPS1 (1.92%), 2 deficiencia de ARG1 (1.92%) y 1 deficiencia de NAGS (0.96%). Algunos de los pacientes han sido publicados previamente [24] - [28], [30].

Casi la mitad de los pacientes (47%, 49 casos) eran hombres y el 53% (55) mujeres. De los 67 casos con deficiencia de OTC, 38.8% (26) eran hombres y 61.2% (41) mujeres (Tabla 1). Otros familiares se vieron afectados en el 20,4% de los casos y hubo consanguinidad familiar en el 5,9% de los casos. La mayoría de los pacientes eran europeos (90,4%, 94 sujetos), con un pequeño número de pacientes de otros orígenes geográficos: 5,7% (6) de Marruecos y 3,8% (4) de América Latina.

Tabla 1 Descripción de la serie.

Table 1 Description of the series

Disease	Number (%)	Gender*		Presentation*		
		Male	Female	Symptomatic		Asymptomatic
				Neonatal	Late	
OTCD	67 (64.4)	26 (38.8)	41 (61.2)	9 (13.4) 7 males	52(77.6) 15 males	6 (9) 4 males
ASSD	22 (21.1)	13 (59)	9 (61)	14 (63.6)	4 (18.2)	4 (18.2)
ASLD	10 (9.61)	6 (60)	4 (40)	2 (20)	6 (60)	2 (20)
CPS1D	2 (1.92)	1 (50)	1 (50)	1(50)	1 (50)	
ARG1D	2 (1.92)	2 (100)	0	1 (50)		1 (50)
NAGSD	1 (0.96)	1 (100)	0	-	1 (100)	-
Total	104 (100) (98 families)	49 (47.1)	55 (52.9)	27 (26)	64 (61.5)	13 (12.5)

OTCD: ornithine transcarbamylase deficiency; ASSD: argininosuccinate synthetase deficiency; ASLD: argininosuccinate lyase deficiency; CPS1D: carbamoylphosphate synthetase 1 deficiency; ARG1D: arginase 1 deficiency; NAGSD: N-acetylglutamate synthase deficiency.

*Number of cases (%).

Durante el tiempo de estudio se diagnosticaron 11 casos nuevos, 6 de ellos nacieron en ese período (3 con inicio neonatal y 3 diagnosticados por NBS) y 5 habían nacido en años anteriores.

La mediana de edad al inicio, en pacientes con síntomas clínicos, fue de 12.7 meses (0.2-28) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 16.3 meses (0.2-43.2). La mediana de edad de los pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico fue de 0,46 meses (0,17-53).

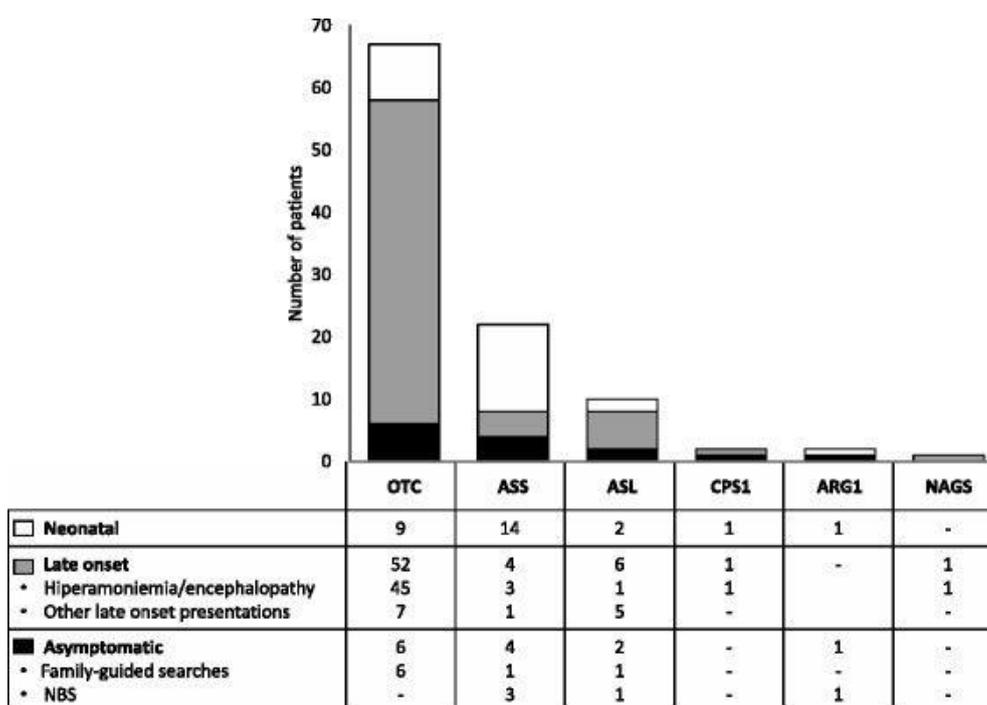
Durante el primer año se diagnosticó el 44.2% de los casos (46), entre 1 año y 6 años, 39.4% (41), entre 6 y 12 años 11.5% (12), entre 12 y 18 años 1.9% (2) y el 2.8% restante (3) fueron diagnosticados en la edad adulta.

Síntomas y datos bioquímicos en el momento del diagnóstico.

Los síntomas comenzaron durante el período neonatal en el 25,9% de los casos (27), el 61,5% (64) tuvieron un inicio tardío y solo el 12,5% (13) fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, el 87,5% de los pacientes (91) eran pacientes índice diagnosticados debido a síntomas. El deterioro neurológico "tipo de intoxicación" estuvo presente en el 63% de los casos. El resto de los pacientes sintomáticos presentaron otros síntomas neurológicos y / o digestivos al inicio. Los síntomas psiquiátricos, como la psicosis en el paciente NAGSD de 12 años [30], se observaron en el 1,9% de los pacientes.

De los 13 casos diagnosticados en el estado pre-sintomático, 5 fueron detectados a través de NBS (3 ASSD, 1 ASLD y 1 ARG1D), uno fue un diagnóstico prenatal (deficiencia de ASL), y los 7 restantes fueron diagnosticados a través de antecedentes familiares (6 OTCD y 1 ASSD).

La figura 1 muestra el tipo de presentación según el trastorno. El 63,6% de los pacientes con citrulinemia tipo 1 tuvieron inicio neonatal, mientras que en las deficiencias de OTC y ASL fue más frecuente un inicio tardío (77,6% y 60%, respectivamente). Entre los pacientes con deficiencia de OTC, 9 tenían inicio neonatal (7 hombres), 52 tenían inicio tardío (15 hombres) y 6 eran asintomáticos en el momento del diagnóstico (4 hombres). 4 de los pacientes asintomáticos eran niños (3 hombres, 1 mujer); otra era una madre heterocigótica tratada porque tenía niveles muy bajos de citrulina y arginina en el momento del diagnóstico y la última era un hombre adulto con anomalías bioquímicas, que también recibió tratamiento para prevenir una encefalopatía hiperamonémica aguda.



La tabla debajo de la figura muestra el número de casos con presentación neonatal, tardía o asintomática en cada enfermedad. La mayoría de los pacientes con deficiencia de ASS tenían inicio neonatal. Entre los pacientes asintomáticos con deficiencia de OTC, solo uno era una madre heterocigótica incluida y tratada debido a anomalías bioquímicas.

Con respecto a la deficiencia de ARG1, una enfermedad muy rara, hay dos pacientes en nuestra serie. El primero es un varón diagnosticado a través de NBS con niveles de arginina de 112 $\mu\text{mol} / \text{L}$ a las 48 h de edad (rango de referencia: 0.2-49.54). El amonio y la glutamina fueron normales (50 y 350 $\mu\text{mol} / \text{L}$ respectivamente) y el diagnóstico se confirmó por la actividad enzimática en los glóbulos rojos. El segundo es un varón que se presentó a los 2 días de edad con dificultad respiratoria, rechazo de alimentos y convulsiones. El nivel de amonio fue de 164 $\mu\text{mol} / \text{L}$, glutamina 1105 $\mu\text{mol} / \text{L}$ y arginina 590 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Fue diagnosticado por estudio enzimático en glóbulos rojos.

El nivel medio de amoníaco al inicio en pacientes sintomáticos fue de 298 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (169-615) y el nivel medio de glutamina fue de 1124 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (859-1546). Tres casos con aciduria argininosuccínica y 1 caso con deficiencia de OTC mostraron valores normales de amoníaco y glutamina al inicio. 17 pacientes tenían parámetros bioquímicos compatibles con insuficiencia hepática aguda. Otros datos bioquímicos se muestran en la Tabla 2. Los niveles sanguíneos de citrulina y arginina en cada tipo de enfermedad se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2 Datos bioquímicos en el momento del diagnóstico (excluyendo pacientes asintomáticos) y en la última visita (todos los pacientes)

Biochemical data *	At clinical onset (N = 91)	At last visit (N = 96)	Normal values
Ammonia ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	298 (169-615)	33 (27-42)	10-55 (80**)
Glutamine ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	1124 (859-1546)	716 (545-908)	350-650
Prothrombin activity (%)	60 (32.6-82)	91 (85-100)	75-130
ALT (IU/L)	76 (38-159)	24 (16-34)	5-39
AST (IU/L)	53.5 (36.7-161)	27.5 (19-37.2)	5-37
Bilirubin (mg/dL)	0.60 (0.43-3.77)	0.53 (0.30-0.80)	0.20-1.10
Albumin (g/L)	3.79 (3-4.41)	4.30 (3.90-4.50)	3.80-5.40
pH	7.43 (7.36-7.46)	-	7.35-7.45
Bicarbonate (mmol/L)	21 (19-24)	-	23-27

*Median and interquartile range (IQR); **Normal values in newborns.

Tabla 3 Niveles de aminoácidos específicos del ciclo de la urea en el momento del diagnóstico de las diferentes enfermedades.

Type of UCD	Amino acid*	
	Citrulline ($\mu\text{mol/L}$) (NV: 26 ± 8)	Arginine ($\mu\text{mol/L}$) (NV: 64 ± 24)
NAGSD, CPS1D, OTCD	10 (7-16)	39 (20-59)
ASSD	1654 (984-2400)	31 (17-41)
ASLD	173 (103-256)	36 (24-81)
ARG1D	21 (20.5- 21.5)	351 (231-470)

*Median and interquartile range (IQR).

NV: normal values.

NAGSD: N-acetylglutamate synthase deficiency; CPS1D: Carbamoylphosphate synthetase 1 deficiency; OTCD: Ornithine transcarbamylase deficiency; ASSD: Argininosuccinate synthetase deficiency; ASLD: Argininosuccinate lyase deficiency; ARG1D: Arginase 1 deficiency.

El diagnóstico se confirmó mediante actividad enzimática en el 40,4% (42) y / o mediante estudio molecular en el 79,8% (83) de los casos, aunque solo tenemos disponible el genotipo del 72,1% (75) de los sujetos. En 12 pacientes femeninas con OTC (11 sintomáticas, 1 asintomática), a pesar de su naturaleza de mosaico, la biopsia yeyunal apoyó la actividad deficiente de OTC.

Datos genéticos moleculares.

El estudio genético estuvo disponible en 79 pacientes (56 OTC, 14 ASS, 7 ASL, 1 CPS y 1 NAGS). Se conoce el genotipo del 72,1% de los pacientes (75). Ocho mutaciones OTC, 2 ASS, 5 ASL, 1CPS y 2 NAGS no se han informado previamente.

La Tabla 4 enumera las 39 mutaciones diferentes de los 52 pacientes (48 familias) con deficiencia de OTC. En 4 pacientes con deficiencia de OTC no se encontraron mutaciones. Por lo tanto, la sensibilidad de nuestros estudios genéticos en OTC fue del 92.85%. La Tabla 4 incluye información sobre el género, el tiempo y la gravedad al inicio y la situación neurológica en la última visita. Las referencias de casos notificados previamente se indican junto al número de pacientes [24] - [27] La mutación más frecuente fue p.Arg129His, que se identificó en 5 pacientes (3 mujeres) de 4 familias, todas con buen resultado neurológico. Por otro lado, los dos pacientes con una delección de todo el gen OTC son muy sintomáticos. Para otras mutaciones frecuentes, como p.Arg40His o p.Gly195Arg, el resultado neurológico se relaciona más con el tiempo y la gravedad en el inicio que con la mutación en sí, con un peor resultado de los casos índice que los hermanos asintomáticos diagnosticados a través de la historia familiar (Tabla 4)

Tabla 4 Mutaciones identificadas en 52 pacientes (48 familias) con deficiencia de OTC

Patient n°/gender/[reference]	Nucleotide	Protein	Onset	Neurologic damage	Alive
4 M	c.1028C > G*	p.Thr343Arg*	Late	No	Yes
5 F	c.663 + 2 T > C (IV6 + 2 T > C)		Late	Yes	Yes
7 F	c.533C > T	p.Thr178Met	Late	No	Yes
8 M	c.421C > T	p.Arg141Term	Late	No	Yes
10 F	c.533C > T	p.Thr178Met	Late	Yes	Yes
11 F	c.914C > G	p.Pro305Arg	Late	No	Yes
12 M	c.604C > T	p.His202Tyr	Late	No	Yes
13 F [27]	c.287C > T	p.Ser96Phe	Late	No	Yes
14 F	del814-816GAG*	p.Glu273del*	Late	No	Yes
16 F	c.386 + 1G > A (IVS4 + 1G > A)		Late	Yes	Yes
20 M	c.365A > G	p.Gln122Gly	Late	Yes	Yes
21 M	c.119G > A	p.Arg40His	A, FH	No	Yes
22 M	c.264A > T	p.Lys88Asn	Late	No	Yes
25 M	c.119G > A	p.Arg40His	Late	No	Yes
27 F	c.67C > T	p.Arg23Term	Late	Yes	Yes
32 F [24]	c.386G > A	p.Arg129His	Late	No	Yes
33 F [25]	c.205C > T	p.Gln69Term	Late	Yes	Yes
36 F [25]	delOTC gene >1.6 Mb		Late	Yes	Yes
37 F	c.583G > A	p.Gly195Arg	A, FH	No	Yes
38 F	c.386G > A	p.Arg129His	Late	No	Yes
40 M [27]	c.386 + 5G > A (IVS4 + 5G > A)		Neonatal	No	Yes
45 F	c.278C > T*	p.Thr93Ileu*	Late	No	Yes
48 M [24]	c.386G > A	p.Arg129His	Neonatal	No	Yes
49 M	c.86C > T	p.Ala209Val	Late	Yes	Yes
50 F	c.476 T > C	p.Ile159Thr	Late	Yes	Yes
51 M [24]	c.386G > A	p.Arg129His	Late	No	Yes
52 F [25]	c.514A > T	p.Ile172Phe	Late	No	Yes
53 M	c.829C > T	p.Arg277Trp	Late	No	Yes
54 M [26]	c.571C > T	p.Leu191Phe	Late	Yes	Yes
55 M	c.622G > A	p.Ala208Thr	Late	Yes	Yes
56 M	c.263A > C*	p.Lys88Thr*	Late	No	Yes
59 M	c.622G > A	p.Ala208Thr	A, FH	No	Yes
60 F	c.298 + 1G > C (IVS3 + 1G > C)*		Late	No	Yes
68 F	c.1018C > T	p.Ser340Pro	Late	Yes	Yes
69 F [26]	c.1022C > T	p.Leu341Pro	Late	Yes	Yes
72 F	c.482A > G	p.Asn161Asp	Late	No	Yes
73 M	c.144delT*	p.Phe48Leufs*16*	Neonatal	-	No
74 F	c.254 T > G*	p.Ileu85Ser*	Late	No	Yes
75 F	c.583G > A	p.Gly195Arg	A, FH	No	Yes
76 M	c.119G > A	p.Arg40His	A, FH	No	Yes
77 M	c.119G > A	p.Arg40His	Late	Yes	Yes
79 F	c.154G > A	p.Glu52Lys	Late	Yes	Yes
80 F	c.583G > A	p.Gly195Arg	Late	Yes	Yes
82 M	c.622G > A	p.Ala208Thr	Late	Yes	Yes

Incluimos ocho nuevas mutaciones, no informadas previamente en la base de datos pública HGMD® [31]: p.Thr343Arg, p.Glu273del, p.Thr311Ileu, p.Lys88Thr, c.298 + 1G > C (IVS3 + 1G > C), p.Ileu85Ser, p.Phe48Leufs * 16, yp.Lys210Asnfs * 20. Las primeras seis mutaciones se identificaron en 2 hombres y 4 mujeres con inicio tardío y sin daño neurológico en su última visita. La mutación p.Lys210Asnfs * 20 se encontró en una niña que sufrió encefalopatía aguda a los 6 meses de edad y tiene un retraso en el desarrollo como resultado. Finalmente, se identificó la mutación p.Phe48Leufs * 16 en un caso que apareció dos días después del nacimiento con niveles de amonio de 4584 µmol / L que solo sobrevivieron unas pocas horas. La Tabla 5 incluye la información de los pacientes con deficiencia de ASS, ASL, CPS y NAGS. No tenemos datos genéticos moleculares para ninguno de los casos con argininemia.

Table 4 Mutations identified in 52 patients (48 families) with OTC deficiency (Continued)

83 M	c.932 T > A	p.Val311Glu	Neonatal	No	Yes
88 F	c.605A > T	p.His202Leu	Late	No	Yes
91 F	c.386 + 2 T > C (IVS4 + 2 T > C)		Late	No	Yes
94 F	c.630delA*	p.Lys210Asnfs*20*	Late	Yes	Yes
95 F	delOTC gene >1.6 Mb		Late	Yes	Yes
97 M	c.958C > T	p.Arg320Term	Neonatal	-	No
100 F	c.386G > A	p.Arg129His	Late	No	Yes
103 F [27]	c.211G > T	p.Gly71Term	Late	Yes	Yes

In bold: *mutations not published in the public database HGMD [31].

F: female; M: male.

A: asymptomatic; FH: family history.

Cases 21 and 25, 32 and 51, 37 and 75, 76 and 77 are relatives.

[24-27]: references of primary publications where these patients and their mutations were published.

Tabla 5 Mutaciones identificadas en deficiencias ASS, ASL, CPS1 y NAGS

Patient n°/ [reference]	Gene	Nucleotide	Protein	Onset	Neurologic damage
1	ASS	c.256C > T / c.256C > T	p.Arg86Cys / p.Arg86Cys	Late	No
3	ASS	c.206 T > C / c.206 T > C	p.Val69Ala / p.Val69Ala	Neonatal	Yes
18	ASS	c.557 T > G / c.557 T > G*	p.Met186Arg / p.Met186Arg*	Neonatal	Yes
24	ASS	c.970G > A / c.970G > A	p.Gly324Ser / p.Gly324Ser	Late	No
41	ASS	c.971G > T / c.1168G > A	p.Gly324Val / p.Gly390Arg	Neonatal	Yes
46	ASS	c.1168G > A / c.1168G > A	p.Gly390Arg / p.Gly390Arg	Neonatal	Yes
66 [28]	ASS	c.350G > A / c.1168G > A	p.Gly117Asp / p.Gly390Arg	Late	Yes
84	ASS	c.970G > A / c.271A > G*	p.Gly324Ser / p.Thr91Ala*	A, NBS	No
85	ASS	c.256C > T / c.256C > T	p.Arg86Cys / p.Arg86Cys	A, NBS	No
86	ASS	c.256C > T / c.256C > T	p.Arg86Cys / p.Arg86Cys	Late	No
96 ^D	ASS	c.1168G > A / c.1168G > A	p.Gly390Arg / p.Gly390Arg	Neonatal	-
98 [28]	ASS	c.323G > T + c.356C > T / NF	p.Arg108Leu + p.Thr119Ile / NF	Neonatal	Yes
99	ASS	c.892delG / c.1168G > A	p.Glu298Argfs*/ p.Gly390Arg	Neonatal	Yes
101	ASS	c.919C > T / NF	p.Arg307Cys / NF	A, NBS	No
9	ASL	c.133 T > A* / c.947G > A*	p.Tyr45Asn* / p.Gly316Glu*	Late	Yes
29	ASL	c.623C > G / c.623C > G*	p.Pro208Arg / p.Pro208Arg*	Late	Yes
30	ASL	c.623C > G / c.623C > G	p.Pro208Arg / p.Pro208Arg	Late	Yes
39	ASL	c.338G > A / c.338G > A	p.Arg113Gln / p.Arg113Gln	A, Prenatal	Yes
47	ASL	c.532G > A / c.901G > A*	p.Val178Met / p.Gly301Arg*	Late	Yes
71	ASL	c.1143 + 1G > T / c.1143 + 1G > T	-	Neonatal	Yes
81	ASL	c.1135C > T / c.1367G > A*	p.Arg379Cys / p.Arg456Gln*	A, NBS	No
19	CPS1	c.2549G > T* / NF	p.Arg850Leu* / NF	Late	Yes
93 [30]	NAGS	c.499A > G* / c.916-2A > G*	p.Met167Val* /	Late	No

In bold: *Mutations not published in the public database HGMD [31].

A: asymptomatic; NBS: newborn screening; D: Dead in the neonatal period; NF: not found.

Patients 29 and 30 are siblings.

[28,30]: references of primary publications where these patients were published.

Con respecto a la citrulinemia tipo 1, se identificaron doce mutaciones diferentes en el gen ASS1 en 14 sujetos. La mutación más frecuente, p.Gly390Arg, se identificó en la homocigosis en dos pacientes con inicio neonatal y mal pronóstico. Los 3 pacientes con mutación p.Arg86Cys en homocigosis, diagnosticados a través de NBS, insuficiencia hepática de inicio tardío o síntomas neurológicos, no tuvieron secuelas neurológicas en su última visita. Se han identificado dos nuevas mutaciones del gen ASS1: se identificó p.Met186Arg en homocigosis en un paciente de origen rumano que presentó encefalopatía aguda "tipo intoxicación" y fallo multiorgánico en el período neonatal. La otra mutación nueva, p.Thrg1Ala, se identificó como heterocigótica en un caso diagnosticado por NBS y que permanece asintomático hasta la fecha. Se identificaron nueve mutaciones en el gen ASL en siete pacientes (seis familias) con aciduria argininosuccínica, cinco de los cuales no se han descrito previamente: p.Tyr45Asn, p.Gly316Glu, p.Pro208Arg, p.Gly301Arg y p.Arg456Gln. Todas estas mutaciones se encontraron en pacientes con síntomas neurológicos de aparición tardía, muchas veces sin hiperamonemia, a excepción de la mutación p.Arg456Gln que se identificó en un paciente diagnosticado por NBS que permanece asintomático a los 4 años de edad.

Situación actual, datos en la última visita

Datos demográficos

Durante el período de recolección de datos de 12 meses, cuatro pacientes fallecieron, tres en el período neonatal (2 hombres con TOCD y 1 ASD) y uno a la edad de 9 años (CPS1D). Así, en febrero de 2013 había 100 pacientes registrados con UCD en España. La mediana de edad en la última visita fue de 9.96 años (5.29-18). El 25% de los pacientes tenían más de 18 años, el 16% tenían entre 12 y 18 años, el 33% tenían entre 6 y 12 años, el 22% tenían entre 1 y 6 años y solo el 4% tenían menos de un año.

Datos antropométricos

La Tabla 6 muestra el peso, la altura y la circunferencia de la cabeza para los diferentes grupos de edad en la última visita y el IMC para el grupo de adultos. La puntuación Z, calculada según las tablas de Hernández et al. [29] para la población española, también están indicados. La puntuación z de peso fue inferior a -2SD en el 4,3% (4/92) de los pacientes, la puntuación z de altura fue inferior a -2SD en el 13% (12/89) de los pacientes y la puntuación z de la cabeza la circunferencia fue inferior a -2SD en el 20% (5/20) de los pacientes.

Tabla 6 Datos antropométricos según grupo de edad.

N = 96	0-1 year (N = 4)	1-6 years (N = 20)	6-12 years (N = 33)	12-18 years (N = 16)	>18 years** (N = 23)
Age (years)*	0.68 (0.21-0.75)	4.10 (2.98-4.97)	8.61 (7.50-10.2)	15 (14.1-17)	25.3 (21.2-33.3)
Weight (kg)*	8.25 (5.03-8.63)	13.7 (12.8-16.7)	28 (23.9-31.7)	54.1(46.9-66.7)	60 (54.2-75)
Z-score	-0.28	-0.53	-0.008	0.1	0.17
Height (cm)*	67.5 (58.2-70.7)	95 (91-106)	124(120-133)	160 (150-176)	161(153-171)
Z-score	0.71	-0.48	-0.14	-0.06	-0.63
HC (cm)*	43.2 (39.2-43.9)	48.5 (46.5-49.8)	50 (49.5-53)	***	***
Z-score	-0.85	-1.16	-0.68		

*Data reflects median and interquartile range. z-score from tables by Hernández et al [29].

**BMI of adult patients is 23.8 (21.6-27.9).

***No data presented since only observations from 2 patients.

HC: Head circumference.

Datos bioquímicos

La Tabla 2 muestra algunos datos bioquímicos en la última visita, que están dentro de los valores normales, excepto por un ligero aumento en la glutamina.

Resultado

Se observaron secuelas neurológicas en el 52,5% (53) de los pacientes. Trastornos del aprendizaje en 50, retraso del desarrollo en 33, trastornos del comportamiento en 24, epilepsia en 15, trastornos motores en 14 y trastornos psiquiátricos en 6. Se realizaron imágenes de resonancia magnética cerebral en 46 pacientes, 22 de los cuales eran normales. La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo en 26 pacientes (13 WISC-IV, 5 McCarthy, 4 Brunet-Lezine, 1 Bayley, 1 Kaufman, 1 Llevant y 1 Wechsler); el cociente intelectual promedio fue de 87 ± 19 . Se observó una correlación entre la presencia de secuelas neurológicas y el tipo de enfermedad, tipo de presentación, insuficiencia hepática al inicio y niveles de amoníaco y glutamina en el momento del diagnóstico (Tabla 7) El resultado neurológico fue peor en pacientes con CPS1D y ASLD y en aquellos con presentación neonatal, insuficiencia hepática al inicio y niveles más altos de amoníaco y glutamina en el momento del diagnóstico.

Tabla 7 Datos clínicos y bioquímicos en relación con el resultado neurológico.

	N	With neurological impairment % (N)	Without neurological impairment % (N)	p
Disease				
OTC	65	44.6 (29, 7males)	55.4 (36, 17 males)	0.043*
ASS	21	66.7 (14)	33.4 (7)	
ASL	10	80 (8)	20 (2)	
CPS1	2	100 (2)	0	
ARG1	2	0	2 (100)	
NAGS	1	0	1 (100)	
Presentation				
Neonatal	24	75 (18)	25 (6)	0.002*
Late	64	51.6 (33)	48.4 (31)	
Asymptomatic	13	15.4 (2)	84.6 (11)	
Hepatic failure at diagnosis				
Yes	17	82.3 (14)	17.7 (3)	0.005*
No	82	45.1 (37)	54.9 (45)	
Laboratory test at diagnosis				
		Median (IQR)	Median (IQR)	
Ammonia ($\mu\text{mol/L}$)	92	400 (200-690)	174 (67.2-270)	< 0.001**
Glutamine ($\mu\text{mol/L}$)	77	1126 (891-1672)	917 (751-1196)	0.019**

Neurological outcome was correlated with the type of UCD disease, type of presentation, presence of liver failure at onset and ammonia and glutamine level at diagnosis. The level of statistical significance was obtained using Pearson chi-square* for qualitative variables and the Mann-Whitney U test** for quantitative variables.

Solo siete pacientes (7%) tienen enfermedad hepática, que se presenta en forma de hipertransaminasemia persistente o intermitente o hipercogenecidad hepática. Son 4 pacientes con TOCD (3 mujeres) y 3 pacientes con ASLD.

Tratamiento

Se prescribió tratamiento dietético en 93 pacientes. La alimentación por sonda solo se prescribió en nueve casos (8,91%). El paciente con deficiencia de NAGS, los pacientes que se sometieron a trasplante y dos casos adultos con deficiencia de OTC no tenían restricciones dietéticas en el momento del estudio.

En la Tabla 8 se muestra la ingesta media de proteínas, energía y EAA en diferentes grupos de edad y se compara con las recomendaciones de la OMS / FAO / ONU [32] y las recetas del Reino Unido para estos pacientes [33]. La ingesta de proteínas y energía disminuyó con la edad, estando ligeramente por debajo de las recomendaciones en el grupo de adultos. 50 pacientes recibieron suplementos de EAA (20-30% de la ingesta total de proteínas).

Tabla 8 Tratamiento dietético según grupo de edad

Age (N = 93)	0-1y (N = 4)		1-10y (N = 47)	11-18y (N = 20)	>18y (N = 22)
Total proteins (g/kg/day)	1.86 (0.90-2.95)		0.95 (0.7-1.2)	0.84 (0.65-0.94)	0.7 (0.57-0.92)
Energy (calories) (kcal/kg/day)	102 (92.5-140)		72 (58-95)	40 (32-43.5)	36 (30-42)
Essential Aminoacids (g/kg/day)	0.39 (0.2-0.5)		0.3 (0.27-0.43)	0.25 (0.14-0.48)	0.2 (0.11-0.41)
Age	<6 m	6-12 m	1-10y	11-16y	>16y
WHO/FAO/UNU* (safe levels proteins)	1.77	1.31	0.92-1.14	0.84-0.90	0.84-0.87
UK practice (N = 45)** Proteins	2 (0.7-2.5)	1.6 (1.2-1.8)	1.3 (1-1.7)	0.9 (0.7-1.4)	0.8 (0.4-1.2)

Data reflects median and IQR.

N = number of patients on diet.

y: years; m: months;* Who/FAO/UNU Expert consultation (2007) [32].

**Adam et al. J Hum Nutr Diet 2013; 25: 398-404 [33].

Cincuenta y ocho pacientes estaban recibiendo suplementos de arginina (2 CPS1D, 29 OTCD, 18 ASSD y 9 ASLD) a 156 (109-305) mg / kg / día. Las dosis fueron significativamente más altas en pacientes con ASSD / ASLD, 165 (120-461) mg / kg / día, en comparación con pacientes con OTCD / CPS1D, 136 (80-250) (p 0.022). Cuarenta y cinco pacientes (44 OTCD y 1 CPS1D) estaban recibiendo citrulina a dosis de 150 (105-199) mg / kg / día. Doce de ellos (11 OTCD y 1 CPS1D) recibieron suplementos de ambos aminoácidos, arginina a 115 (55-224) y citrulina a 201 (57-242) mg / kg / día.

El 63.4% de los pacientes (64) recibieron medicamentos para eliminar el nitrógeno (68.2% de los pacientes sintomáticos y 30.8% de los pacientes asintomáticos), la mayoría de ellos fenilbutirato de sodio (PBA) y una proporción mucho menor de benzoato de sodio o tratamiento combinado (Tabla 9). La edad media de los pacientes en tratamiento con PBA fue de 10,9 ± 8,3 años y la de los pacientes tratados con BZ fue de 24,2 ± 11,6 años (p <0,0045). El paciente con deficiencia de NAGS estaba en tratamiento con ácido carginómico. Otros tratamientos farmacológicos recibidos por nuestros pacientes con UCD fueron: carnitina en 45 pacientes, compuestos vitamínicos en 25, calcio y vitamina D en 11, y fármacos antiepilépticos en 12.

Tabla 9 Tratamiento farmacológico.

Drug	Patients (N)	Mean ± SD (mg/kg/day)
Sodium phenylbutyrate	50	250 ± 158
Sodium benzoate	4	184 ± 92.3
Combined treatment	10	
Sodium phenylbutyrate		250 ± 134
Sodium benzoate		165 ± 80.5
Carginomic acid	1	15

El trasplante de hígado se realizó en 5 pacientes, 4 con OTCD (3 mujeres) y 1 con citrulinemia. Dos de estos pacientes con OTCD tienen trastornos del aprendizaje; el resto no tiene secuelas neurológicas. No hay restricciones alimentarias en su dieta y ninguno de los pacientes recibe tratamiento con medicamentos para eliminar el nitrógeno. Dos pacientes con OTCD reciben 50 y 100 mg / kg / día de citrulina, respectivamente.

Discusión

Presentamos los datos del primer registro de pacientes con UCD en España. Como se trata de enfermedades raras y hay pocos pacientes en cada centro, la mayoría de las publicaciones sobre UCD se centran en aspectos parciales de la enfermedad y solo unos pocos describen la historia natural de la enfermedad y la situación actual de los pacientes. Recientemente, los datos del registro estadounidense [22], una serie europea de UCD no clásica [34], y los datos de los pacientes en Finlandia entre 1998 y 2007 [6] ha sido publicado. La comparación entre estas series de pacientes es difícil, particularmente debido a las diferencias en el porcentaje de madres heterocigotas asintomáticas y en el porcentaje de casos diagnosticados por cribado neonatal. Las mujeres heterocigotas asintomáticas no se han incluido en nuestro estudio y el 87.5% de nuestros pacientes presentaron síntomas al inicio, principalmente encefalopatía aguda.

Los datos de 104 casos fueron recolectados durante un año, 11 de los cuales fueron diagnosticados durante este período. Como en otras series de UCD, la afección más frecuente fue OTCD (64,4%, 61,2% mujeres) seguido de ASSD y ASLD; Las condiciones restantes estaban presentes en una proporción mucho menor.

Suponiendo que estos fueran todos los casos en España en ese período, y de acuerdo con los datos de población de la Oficina de Estadística española [35] (46.609.652 habitantes y 425.533 recién nacidos), la prevalencia del período sería de 1: 448.169 habitantes y la incidencia de 1: 70.922 recién nacidos. . La incidencia es inferior a la encontrada en otros estudios epidemiológicos, por ejemplo, 1: 22.179 en West Midlands en el Reino Unido [5], 1: 39.000 en Finlandia [6], 1: 41.506 en Italia [4], 1: 53.717 en Canadá [3] y 1: 35.000 en Estados Unidos [7] Esto podría deberse al hecho de que los datos se recopilaron durante solo un año y la edad en el momento del diagnóstico de estas enfermedades es en muchos casos después de la edad de un año, ya que NBS no detecta la deficiencia de OTC, la UCD más frecuente. . Además, la NBS ampliada aún no se realiza en todas las regiones de España. Teniendo en cuenta que en nuestra serie más de la mitad de los casos (55,8%) fueron diagnosticados después de 1 año de edad, la incidencia estimada sería al menos el doble de lo que hemos encontrado.

La mediana de edad de nuestros pacientes en la última visita fue de 9,6 años, el 25% de los cuales tenían más de 18 años y el 16% tenían entre 12 y 18 años. En la serie finlandesa [6], la edad media fue de 13 años, y en la serie europea no clásica UCD [34] la edad media fue de 18 años (50% de los adultos). Esto indica que existe la necesidad de establecer centros para adultos con especialistas para el seguimiento de este tipo de pacientes.

Se observó una gran heterogeneidad con respecto a los datos genéticos moleculares. Se identificaron un total de 63 mutaciones diferentes en 98 alelos, 18 (18,3%) de ellos se describen recientemente en este trabajo (Tablas 4 y 5) Seis de las ocho nuevas mutaciones en pacientes con deficiencia de OTC (p.Thr343Arg,

p.Glu273del; p.Thr31Ileu, p.Lys88Thr, p.Ileu85Ser y c.298 + 1G> C) se identificaron en pacientes con inicio tardío y sin síntomas neurológicos en la última visita, lo que significa que estas mutaciones podrían estar relacionadas con un buen pronóstico, aunque el género de los pacientes (4 mujeres) podría haber contribuido a este buen resultado. Por el contrario, la mutación nueva y presumiblemente perjudicial, p.Phe48Leufs * 16, se identificó en un caso grave de un hombre con inicio neonatal. La mutación más frecuente en OTCD fue p.Arg129His identificado en 5 pacientes con buen resultado neurológico. Esta mutación se describió por primera vez en 3 de nuestros pacientes [24]. La segunda mutación en frecuencia fue p.Arg40His que ya se ha descrito en pacientes con fenotipo variable, incluidos pacientes sin síntomas [36] - [38] .

Ninguno de nuestros pacientes con citrulinemia tipo 1 tenía mutaciones previamente asociadas con las formas leves de la afección, p.Trp179Arg, p.Val263Met o p.Gly362Val [39]. Sin embargo, identificamos la mutación p.Arg86Cys y la nueva p.Thr91Ala en cuatro pacientes con un buen resultado neurológico, dos de ellos detectados por NBS, lo que sugiere que estos dos cambios podrían estar relacionados con un buen pronóstico de la enfermedad.

Con respecto a la aciduria argininosuccínica, de las cinco nuevas mutaciones identificadas, se detectó p.Arg456Gln en un paciente diagnosticado por NBS y sin daño neurológico a la edad de cuatro años. La otra mutación en este paciente fue p.Arg379Gly, previamente asociada con un fenotipo leve cuando era homocigoto [40]. No podemos saber si la buena evolución neurológica de este paciente se debe al leve efecto de las mutaciones en la función de la proteína o al diagnóstico y tratamiento tempranos.

En general, la gran heterogeneidad genética en nuestra serie corta de pacientes con deficiencia de ASL y ASL desafía a realizar una correlación de fenotipo genotipo realista.

Este es el primer estudio que muestra datos antropométricos en una gran serie de pacientes con UCD. La puntuación z del peso y la talla se encontraba en el rango normal para la población española en todos los grupos de edad, aunque algunos pacientes estaban debajo de -2SD (Tabla 6). La puntuación Z para la estatura en el grupo de adultos (-0,6) fue la más baja, lo que podría estar relacionado con el hecho de que son los pacientes con un seguimiento más largo, pero también porque durante sus primeros años de vida no beneficiarse de los tratamientos y fórmulas nutricionales que tenemos hoy. En este estudio no hemos recopilado datos como ácidos grasos esenciales, vitaminas, oligoelementos, etc., que nos informen sobre el estado nutricional de los pacientes, pero debemos señalar que los niveles de albúmina están dentro de los valores normales (Tabla 2)

Como ya se dijo, es difícil comparar entre las series con respecto a la presencia de daño neurológico porque los criterios de inclusión difieren y porque el establecimiento de la NBS expandida en ciertos países ha cambiado la historia natural de la enfermedad para algunos de estos trastornos (ASSD, ASLD y ARG1D), mejorando su pronóstico [41], [42]. En nuestra serie, eso no incluye a las madres heterocigotas asintomáticas y solo el 12.5% de los casos fueron diagnosticados en un estado pre-sintomático, el 52.5% de los casos tuvieron complicaciones neurológicas. En la serie estadounidense, en la que el 48% de los pacientes de eran mujeres heterocigotas asintomáticas, el 39% de los pacientes tenían retraso

psicomotor o intelectual y el 35% trastornos de aprendizaje [22] En la serie europea de UCD no clásica con 49% de casos asintomáticos en el momento del diagnóstico, 36% tenían retraso mental o retraso del desarrollo [34]. En todos los estudios, el trastorno con el peor pronóstico neurológico es el ASLD. En la serie finlandesa, todos los pacientes de ASLD que sobrevivieron tenían algún tipo de discapacidad y el 30% eran epilépticos, a pesar de que algunos habían sido diagnosticados antes del nacimiento, tenían tratamiento temprano y la ausencia de episodios de hiperamonemia [6]. En la serie europea, el 65% de los pacientes con ASLD tenían retraso psicomotor o intelectual, todos aquellos con síntomas al inicio e incluso tres que fueron diagnosticados por NBS [34] En nuestra serie, el 80% de los pacientes con deficiencia de ASL tenían daño neurológico, incluso uno que fue diagnosticado en el estado presintomático. Esto es indicativo de que existen otros factores además de la hiperamonemia que causan daño neurológico, por ejemplo, altas concentraciones de ácido argininosuccínico en el SNC, baja producción de óxido nítrico, etc. La frecuencia de daño neurológico en pacientes con deficiencia de OTC fue del 44.6%, similar a los referidos en otras series [6], [34].

Con respecto a la citrulinemia tipo 1, en las series europeas no clásicas con el 67% de los pacientes diagnosticados por NBS, el 16% tenía retraso psicomotor o intelectual [34]. En nuestra serie, el daño neurológico afectó al 66% de los pacientes, probablemente porque el 63.6% de nuestros casos de citrulinemia fueron de inicio neonatal y solo el 13.6% fueron diagnosticados por NBS. Dado que la NBS ampliada se estableció recientemente en nuestro país, estas cifras podrían cambiar en el futuro. Se han determinado variantes leves de citrulinemia, que posiblemente no tengan importancia clínica, en los programas de NBS. Es por eso que estos programas están siendo evaluados cuidadosamente y la citrulinemia ha sido excluida del panel de detección en algunos países europeos [42].

Como en otras series, los niveles de amonio y glutamina al inicio también se relacionaron con el resultado neurológico; El 75% de los pacientes sin secuelas tenían niveles de amonio $\leq 270 \mu\text{mol} / \text{L}$. Por lo tanto, para mejorar el pronóstico neurológico es necesario tener un diagnóstico y tratamiento tempranos de la hiperamonemia.

El tratamiento de los UCD combina la terapia dietética y farmacológica. En nuestra serie, el 92% de los casos estaban bajo tratamiento dietético. Se usó una dieta restringida en proteínas en la serie europea UCD no clásica con el 82% de los pacientes sintomáticos y el 14% de los casos asintomáticos [34], y en la serie estadounidense con el 63% del total, que incluye a las madres heterocigotas asintomáticas. [22] Los estudios que describen las recomendaciones dietéticas para estos pacientes son escasos [11], [18], [43] - [45] En todos los estudios se señala la importancia de una dieta baja en proteínas, una ingesta calórica suficiente y suplementos de EAA, minerales, vitaminas y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga para prevenir deficiencias. En las Directrices europeas [11], recientemente publicadas, las recomendaciones dietéticas se basan en un nivel de evidencia de CD. Las Directrices sugieren seguir las recomendaciones de la FAO / OMS / UNU para las necesidades de proteínas y energía [32], adaptándolas de acuerdo con los datos clínicos. Recomiendan administrar el 20-30% de la proteína (50% en la deficiencia de ARG1) en forma de EAA en aquellos pacientes con baja tolerancia a la proteína para mantener el crecimiento y el control metabólico. Durante los últimos meses, se han publicado dos estudios sobre el tratamiento dietético en la práctica clínica en el Reino Unido [33] y en otros países europeos [46] que muestran que las prácticas dietéticas varían ampliamente entre

los centros europeos de EMI, en particular con respecto a la restricción total de proteínas en la primera infancia, EAA y el enfoque de apoyo nutricional.

La cantidad de proteína consumida por nuestros pacientes disminuye con la edad. Es algo más bajo que en el Reino Unido [33] pero similar a otros países europeos [46] y de acuerdo con las recomendaciones de la OMS [32], excepto en el grupo de adultos en el que es ligeramente más bajo (Tabla 8) En el grupo de niños menores de un año, la ingesta de proteínas está en el rango normal alto, pero tenemos que decir que 3 de cada 4 de estos pacientes tienen citrulinemia diagnosticada por NBS, posiblemente formas leves de la enfermedad. En el resto de los niños, la ingesta de proteínas está en el rango normal bajo de las recomendaciones de la OMS. No hay datos publicados sobre la ingesta calórica en grandes series de pacientes con UCD y, por lo tanto, no podemos hacer comparaciones con nuestros datos, pero podemos afirmar que nuestros datos coinciden con los obtenidos a través de las fórmulas recomendadas por la OMS. En nuestro estudio, el 50% de los pacientes recibieron suplementos de EAA, esto representa aproximadamente el 20-30% de la ingesta total de proteínas. En el Reino Unido, el 30% de los pacientes recibieron este suplemento y en el resto de Europa, el 38% en promedio, con diferencias notables según el país (100% en Suecia, 64-67% en Alemania y Portugal y 24-29% en Francia, Dinamarca e Italia). En los EE. UU. Se recomiendan para todos los pacientes, ya que suministran el 50% de la ingesta total de proteínas en la infancia y luego reducen este porcentaje al 25% [45] La ventaja de la EAA sería disminuir la carga de amoníaco en el ciclo de la urea, ya que contienen menos nitrógeno que las proteínas naturales. Además, dado su bajo contenido en triptófano, tirosina y fenilalanina, menos triptófano iría al SNC en situaciones de hiperamonemia y la producción de serotonina disminuiría. Por último, el mayor contenido en aminoácidos de cadena ramificada contrarrestaría la deficiencia de estos aminoácidos que se encuentran en pacientes tratados con PBA. Por lo tanto, la tendencia es usarlos en un mayor número de pacientes.

De acuerdo con las recomendaciones, la arginina y / o la citrulina se usan para eliminar el amonio, aprovechando las reacciones del ciclo de la urea que no están bloqueadas. En defectos proximales, como en deficiencias OTC o CPS1, se ha utilizado arginina y / o citrulina en el 95% (64/67) de los pacientes, arginina sola en 19 casos, citrulina sola en 33 casos y ambas en 12 casos. No hay estudios que comparen la eficacia de los dos. Para defectos distales (ASSD y ASLD) se ha usado arginina en el 87% (27/31) de los casos en dosis significativamente más altas que las usadas para defectos proximales.

Los medicamentos que se usan en los UCD son medicamentos para eliminar el nitrógeno, PBA y SB, que eliminan el amonio a través de rutas alternativas. En nuestra serie, el 68% de los casos sintomáticos recibieron medicamentos para eliminar el nitrógeno, un porcentaje similar al 66% en la serie estadounidense [22] y el 72% en la serie europea [34]. En nuestra serie, como en la estadounidense, la PBA se usó con más frecuencia (49.5%) que la SB (3.96%) o la terapia combinada (9.9%). En la serie estadounidense [22], se utilizó PBA en el 58% de los casos y SB en el 8% de los casos sintomáticos. Por el contrario, en la serie europea [34], se administró SB al 23% de los pacientes, PBA al 13% y ambos al 16%. Además, en nuestra serie, la edad de los pacientes que recibieron SB fue significativamente mayor que aquellos a los que se les administró SB, lo que indica que la tendencia actual es prescribir PBA.

Sorprendentemente, muchos pacientes de nuestra serie todavía están recibiendo carnitina. Su uso fue recomendado por algunos en el pasado, pero ha demostrado tener poco beneficio en estos trastornos y no se recomienda en las últimas directrices europeas.

En resumen, en España hay actualmente 100 pacientes vivos registrados con UCD, de los cuales el 87% eran pacientes índice diagnosticados debido a síntomas. El 25% ha alcanzado la edad adulta y el 52% tiene daño neurológico. El 92% de los pacientes están bajo terapia nutricional, que consiste en una dieta normocalórica, baja en proteínas, suplementada con EAA en el 50% de los casos. El 87% de los casos con deficiencia de ASS / ASL reciben tratamiento con arginina, y el 98% de los pacientes con deficiencia de OTC / CPS1 reciben arginina y / o citrulina. El 68% de los casos sintomáticos se tratan con un fármaco eliminador de nitrógeno, principalmente fenilbutirato de sodio. La puntuación Z del peso y la estatura de nuestros pacientes fue normal en todos los grupos de edad, aunque inferior a la mediana de estatura, siendo nuestro estudio el primero en mostrar los datos antropométricos en estos pacientes.

Conclusiones

Los registros ampliados de enfermedades raras son indispensables para ayudar a comprender la historia natural de estas patologías y cómo pueden cambiar con el tiempo debido a mejores herramientas de diagnóstico y terapéuticas. También ayuda a comprender la fisiopatología de estas enfermedades, ya que muchos datos genéticos o fenotípicos pueden no informarse individualmente. En nuestro caso, informamos 18 mutaciones nuevas para varias deficiencias.

Para mejorar el pronóstico neurológico de estos pacientes, el cribado ampliado del recién nacido debe extenderse a todo el país. Además de esto, existe la necesidad de una mayor difusión del conocimiento sobre estas enfermedades a los pediatras, neurólogos y neonatólogos generales para que podamos diagnosticarlos en el estado pre-sintomático o cuando el amonio está por debajo de los niveles que causan daño neurológico irreversible.

Existe una clara necesidad de incorporar especialistas que traten a adultos con estas enfermedades en unidades metabólicas, para el seguimiento y tratamiento de pacientes una vez que alcanzan la edad adulta. Asimismo, también se requiere la integración de dietistas, neuropsicólogos y trabajadores sociales en unidades metabólicas para facilitar las múltiples necesidades que presentan estos pacientes.

Disponibilidad de datos de respaldo

OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

OMIM es un compendio completo y autorizado de genes humanos y fenotipos genéticos que está disponible y actualizado diariamente.

HGMD: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>

HGMD® Professional es un recurso único que proporciona datos completos sobre mutaciones de enfermedades hereditarias en humanos para la investigación genética y genómica. Su compilación permite un acceso rápido tanto a consultas de mutación única como a aplicaciones de búsqueda avanzada.

Abreviaturas

UCDs:	Trastornos del ciclo de la urea
NAGSD:	Deficiencia de N-acetilglutamato sintasa
CPS1D:	Deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa 1
OTCD:	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa
ASSD:	Deficiencia de argininosuccinato sintetasa
ASLD:	Deficiencia de argininosuccinato liasa
ARG1D:	Deficiencia de arginasa 1
HHH	Hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria
EAA:	Aminoácido esencial
BZ:	Benzonato de sodio
PBA:	Fenilbutirato de sodio
OFICINA NACIONAL DE NORMAS:	Examen de recién nacido
AECOM:	Asociación Española de Errores congénitos del metabolismo.
IMD:	Enfermedades metabólicas hereditarias
DAKOTA DEL SUR:	Desviación Estándar
IQR:	Rango intercuartil
CNS:	Sistema nervioso central

Referencias

1. Brusilow SW: Arginina, un aminoácido indispensable para pacientes con errores innatos de la síntesis de urea. J Clin Invest. 1984, 74: 2144-2148. 10.1172 / JCI111640.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
-
-

2. Brusilow S, Horwich A: enzimas del ciclo de la urea. Las bases metabólicas y moleculares de las enfermedades hereditarias. Editado por: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. 2001, McGraw -Hill, Nueva York, 1909-1963. 8
 - [Google Académico](#)
 3. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB: Incidencia de errores innatos del metabolismo en Columbia Británica, 1969-1996. *Pediatría*. 2000, 105 (1): e10-10.1542 / peds.105.1.e10.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 4. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D: Errores innatos del metabolismo en la población pediátrica italiana. *J Pediatr*. 2001, 140: 321-327. 10.1067 / mpd.2002.122394.
 - [Artículo](#)
 - [Google Académico](#)
 5. Sanderson S, Green A, Perece M, Burton H: La frecuencia de los trastornos metabólicos hereditarios en las West Midlands, United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2006, 91: 896-899. 10.1136 / adc.2005.091637.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
 6. Keskinen P, Siitonen A, Salo M: enfermedades hereditarias del ciclo de la urea en Finlandia. *Acta Paediatr*. 2008, 97: 1412-1419. 10.1111 / j.1651-2227.2008.00923.x.
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 7. Summar ML, Stefan Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, Kirmse B: La incidencia de los trastornos del ciclo de la urea. *Mol Genet Metab*. 2013, 110: 179-180. 10.1016 / j.ymgme.2013.07.008.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
 8. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G: Enfoque clínico de los trastornos metabólicos hereditarios en neonatos: una visión general. *Semin Neonatol*. 2002, 7: 3-15. 10.1053 / siny.2001.0083.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
 9. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B: diagnóstico, frecuencia de síntomas y mortalidad de 260 pacientes con trastornos del ciclo de la urea en un estudio multicéntrico de 21 años de episodios agudos de hiperamonemia. *Acta Paediatr*. 2008, 97: 1420-1425. 10.1111 / j.1651-2227.2008.00952.x.
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
-

- [Google Académico](#)
 - 10. Wijburg FA, Nassogne MC: Trastornos del ciclo de la urea y enzimas relacionadas. Enfermedades metabólicas congénitas, diagnóstico y tratamiento. Editado por: Saudubray JM, Berghe G, Walter JH. 2012, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 297-309. 10.1007 / 978-3-642-15720-2_20. 5 5

 - [Google Académico](#)
 - 11. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, Martinelli D, Crespo PS, Santer R, Servais A, Valayannopoulos V, Lindner M, Rubio V, Dionisi-Vici C: Directrices sugeridas para El diagnóstico y manejo de los trastornos del ciclo de la urea. Orphanet J Rare Dis. 2012, 7: 32-10.1186 / 1750-1172-7-32.

 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
 - 12. Sander J, Janzen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S, Trefz FK, Koch HG, Haberle J, Korall H, Marquardt I, Korenke C: detección neonatal de citrulinemia. Eur J Pediatr. 2003, 162: 417-420.

 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 13. Mercimek-Mahmutoglu S, Moeslinger D, Häberle J, Engel K, Herle M, Strobl MW, Scheibenreiter, Muehl A, Stöckler-Ipsiroglu: Resultados a largo plazo de pacientes con deficiencia de argininosuccinato de liasa diagnosticados por cribado neonatal en Austria. Mol Genet Metab. 2010, 100: 24-28. 10.1016 / j.ymgme.2010.01.013.

 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 14. Resumen M: Estrategias actuales para el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea neonatal. J Pediatr. 2001, 138: S30-S39. 10.1067 / mpd.2001.111834.

 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 15. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, Saénz de Pipaón M, Serrano M, Sanjurjo P: Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. Un pediatra (Barc). 2009, 70: 183-188. 10.1016 / j.anpedi.2008.10.007.

 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [Google Académico](#)
 - 16. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E: Diálisis en neonatos con errores innatos del metabolismo. Nephrol Dial Transplant. 1999, 14: 910-918. 10.1093 / ndt / 14.4.910.

 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 17. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, Pastore A, Rizzo C, Orzalesi M, Sabetta G, Rizzoni G, Bartuli A: Diálisis extracorpórea en hiperamonemia neonatal: modalidades e indicadores pronósticos. Pediatr Nephrol. 2001, 16: 862-867. 10.1007 / s004670100702.
-

- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
18. Scaglia F: Nuevos conocimientos sobre el manejo nutricional y la suplementación de aminoácidos en los trastornos del ciclo de la urea. *Mol Genet Metab.* 2010, 100 (Supl. 1): S72-S76. 10.1016 / j.ymgme.2010.02.019.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
19. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A: supervivencia después del tratamiento con fenilacetato y benzoato para los trastornos del ciclo de la urea. *N Engl J Med.* 2007, 356: 2282-2292. 10.1056 / NEJMoa066596.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
20. Stevenson T, Millan MT, Wayman K, Berquist WE, Sarwal M, Johnston EE, Esquivel CO, Enns GM: resultado a largo plazo después del trasplante de hígado pediátrico para trastornos metabólicos. *Trasplante Pediatr.* 2009, 14: 268-275. 10.1111 / j.1399-3046.2009.01228.x.
- [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
21. Kim IK, Niemi AK, Krueger C, Bonham CA, Concepción W, Cowan TM, Enns GM, Esquivel CO: Trasplante de hígado para trastornos del ciclo de la urea en pacientes pediátricos: una experiencia de centro único. *Trasplante Pediatr.* 2013, 17: 158-167. 10.1111 / petr.12041.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
22. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, Kerr DS, Diaz GA, Seashore MR, Lee HS, McCarter RJ, Krischer JP, Batshaw ML: estudio transversal multicéntrico de pacientes con urea trastornos del ciclo en los Estados Unidos. *Mol Genet Metab.* 2008, 94: 397-402. 10.1016 / j.ymgme.2008.05.004.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
23. Kölker S, Dobbelaere D, Chaprani A, Parker S, Burgard P, Hoffmann G, De Baere L, Stroobant N, Haerberle J, Baumgartner M: Registro europeo y red para enfermedades metabólicas de tipo intoxicación (E-IMD) (Resumen). *J Inher Metabolic Dis.* 2011, 34: s93-10.1007 / s10545-010-9151-1.
- [Artículo](#)
 - [Google Académico](#)
24. García-Pérez MA, Sanjurjo P, Rubio V: Demostración de la mutación de ceniza de spf en pacientes españoles con deficiencia de ornitina transcarbamilasa de gravedad moderada. *Hum Genet.* 1995, 95: 183-186. 10.1007 / BF00209398.
- [Artículo](#)
-

- [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 25. Climent C, García-Pérez MA, Sanjurjo P, Ruiz-Sanz JI, Vilaseca MA, Pineda M, Campistol J, Rubio V: identificación de una delección citogenética y de cuatro mutaciones nuevas (Q69X, I172F, G188V, G197R) que afectan el gen para la ornitina transcarbamilasa (OTC) en pacientes españoles con deficiencia de OTC. Hum Mutat. 1999, 4: 352-353. 10.1002 / (SICI) 1098-1004 (199910) 14: 4 <352 :: AID-HUMU15> 3.0.CO; 2-D.

 - [Artículo](#)
 - [Google Académico](#)
 - 26. Climent C, Rubio V: identificación de siete mutaciones sin sentido novedosas, dos mutaciones en el sitio de empalme, dos microdelecciones y una sustitución polimórfica de aminoácidos en el gen de la transcarbamilasa de ornitina (OTC) en pacientes con deficiencia de OTC. Hum Mutat. 2002, 19: 185-186. 10.1002 / humu.9011.

 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 27. Arranz JA, Riudor E, Marco-Marín C, Rubio V: Estimación del número total de mutaciones que causan enfermedades en la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC). Valor de la estructura OTC en la predicción de un potencial patogénico de mutación. J Heredar Metab Dis. 2007, 30: 217-226. 10.1007 / s10545-007-0429-x.

 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 28. Vilaseca MA, Kobayashi K, Briones P, Lambruschini N, Campistol J, Tabata A, Alomar A, Rodès M, Lluch M, Saheki T: Fenotipo y heterogeneidad de genotipo en la citrulinemia mediterránea. Mol Genet Metab. 2001, 74: 396-398. 10.1006 / mgme.2001.3221.

 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 29. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A: Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Bilbao 3ª Edición. 2002, Ediciones Ergón, Madrid

 - [Google Académico](#)
 - 30. Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García MJ, Wermuth B, Torres J, Pallarés E, Ugarte M: La hiperamonemia como causa de psicosis en un adolescente. Eur J Pediatr. 2003, 162: 773-775. 10.1007 / s00431-002-1126-2.

 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 31. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips AD, Cooper DN: profesional de HMGD. Hum Genet. 2014, 133: 1-9. 10.1007 / s00439-013-1358-4.

 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
-

- [Google Académico](#)
- 32. Requisitos de proteínas y aminoácidos en la nutrición humana, Serie de Informes Técnicos de la OMS 935. 2007, UNU / WHO, Ginebra
- 33. Adam S, Champion H, Daly A, Dawson S, Dixon M, Dunlop C, Eardley J, Evans S, Ferguson C, Jankowski C, Lowry S, MacDonald A, Maritz C, Micciche A, Robertson L, Stafford J, Terry A, Thom R, van Wyk K, Webster D, White FJ, Wildgoose J: Manejo dietético de los trastornos del ciclo de la urea: práctica en el Reino Unido. J Hum Nutr Diet. 2012, 25: 398-404. 10.1111 / j.1365-277X.2012.01259.x.
- [CAS](#)
- [Artículo](#)
- [PubMed](#)
- [Google Académico](#)
- 34. 34)

Rüegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, Gautschi M, Glahn EM, Grünert SC, Hennermann J, Hochuli M, Huemer M, Karall D, Kölker S, Lachmann RH, Lotz-Havla A, Möslinger D, Nuoffer JM, Plecko B, Rutsch F, Santer R, Spiekerkoetter U, Staufner C, Stricker T, Wijburg FA, Williams M, Burgard P, Häberle J: Estudio observacional transversal de 208 pacientes con ciclo de urea no clásico trastornos J Heredar Metab Dis. 2014, 37: 21-30. 10.1007 / s10545-013-9624-0.

-
- [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
 - 35. Instituto Nacional de Estadística. .. [<http://www.ine.es/>]
 - 36. Tuchman M, Morizono H, Rajagopal BS, Plante RJ, Allewell NM: El espectro bioquímico y molecular de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa. J Heredar Metab Dis. 1998, 21 (Supl. 1): 40-58. 10.1023 / A: 1005353407220.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 37. Tuchman M, Jaleel N, Morizono H, Sheeby L, Lynch MG: mutaciones y polimorfismos en el gen de la ornitina transcarbamilasa (OTC) humana. Hum Mutat. 2002, 19: 93-107. 10.1002 / humu.10035.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 38. Mavinakere M, Morizono H, Shi D, Alewell NM, Tuchman M: la ornitina carbamoiltransferasa mutante clínicamente variable R40H muestra degradación citosólica de la proteína precursora en células CHO. J Heredar Metab Dis. 2001, 24: 614-622. 10.1023 / A: 1012726207870.
 - [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
 - 39. Haberle J, Pauli S, Linnebank M, Kleijer WJ, Bakker HD, Wanders RJA, Harms E, Koch HG: Estructura del gen de la sintetasa argininosuccinato humano y un sistema

mejorado para el diagnóstico molecular en pacientes con citrulinemia clásica y leve. Hum Genet. 2002, 110: 327-333. 10.1007 / s00439-002-0686-6.

- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
40. Kleijer WJ, Garritsen VH, Linnebank M, Mooyer P, Huijmans JG, Mustonen A, Simola KO, Arslan-Kirchner M, Battini R, Briones P, Cardo E, Mandel H, Tschiedel E, Wanders RJ, Koch HG: Clínica, enzimática y caracterización genética molecular de una variante bioquímica del tipo de aciduria argininosuccínica: diagnóstico prenatal y postnatal en 5 familias no relacionadas. J Hered Metab Dis. 2002, 25: 399-410. 10.1023 / A: 1020108002877.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
41. Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE: Deficiencia de arginosuccinato liasa: resultado a largo plazo de 13 pacientes detectados por cribado neonatal. Mol Genet Metab. 2009, 98: 273-277. 10.1016 / j.ymgme.2009.06.011.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
42. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO2, Tacke U, Trefz FK, Mengel E, Wendel U, Leichsenring M, Burgard P, Hoffmann JF: eficacia y resultado del cribado expandido de recién nacidos para enfermedades metabólicas - Informe de 10 años desde el suroeste de Alemania. Orphanet J Rare Dis. 2011, 6: 44-53. 10.1186 / 1750-1172-6-44.
- [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [PubMed Central](#)
 - [Google Académico](#)
43. Declaración de consenso de una conferencia para el tratamiento de pacientes con trastornos del ciclo de la urea. J Pediatr. 2001, 138: s1-s5. 10.1067 / mpd.2001.111830.
44. Acosta PB, Yanicelli S, Ryan AS, Arnold G, Marriage BJ, Plewinska M, Bernstein L, Fox J, Lewis V, Miller M, Velázquez A: La terapia nutricional mejora el crecimiento y el estado de las proteínas de los niños con defectos enzimáticos del ciclo de la urea. Mol Genet Metab. 2005, 86: 448-455. 10.1016 / j.ymgme.2005.08.012.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
45. Singh RH: Manejo nutricional de pacientes con trastornos del ciclo de la urea. J Hered Metab Dis. 2007, 30: 880-887. 10.1007 / s10545-007-0718-4.
- [CAS](#)
 - [Artículo](#)
 - [PubMed](#)
 - [Google Académico](#)
46. Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, Champion H, Daly A, Dassy M, Dawson S, Dixon M, Dokoupil K, Dubois S, Dunlop C, Evans S, Eyskens F, Faria A, Favre E, Ferguson C, Goncalves C, Gribben J, Heddrich-Ellebrok

M, Jankowski C, Janssen-Regelink R, Jouault C, Laguerre C, Le Verge S, Link R, Lowry S, Luyten K, et al: gestión dietética de los trastornos del ciclo de la urea: práctica europea. *Mol Genet Metab.* 2013, 110: 439-445. 10.1016 / j.ymgme.2013.09.003.

- [CAS](#)
- [Artículo](#)
- [PubMed](#)
- [Google Académico](#)

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a Dra. Eva Andrés Esteban, del Instituto Universitario de Investigación en Salud 12 de Octubre (Madrid) por su apoyo con el análisis estadístico. Un agradecimiento especial a los genetistas, Dr. José Antonio Arranz (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Dr. Vicente Rubio (Instituto de Biomedicina, Valencia), Dr. Consuelo Climent (Instituto de Biomedicina, Valencia), Dra. María Antonia Vilaseca (Hospital San Joan de Deu, Barcelona), la Dra. Lourdes Ruiz Desviat (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares CEDEM-UAM, Madrid) y la Dra. Belén Pérez (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares CEDEM-UAM, Madrid) que han estado realizando con gran experiencia a lo largo de los años estudios moleculares en pacientes con trastornos del ciclo de la urea Finalmente, deseamos agradecer a los pacientes y sus familias, sin ellos este estudio nunca podría haberse completado.

Información del autor

Afiliaciones

1. *Unidad de Enfermedades Raras Pediátricas, Enfermedades Metabólicas y Mitocondriales, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación (i +12), Madrid, España, Avda de Córdoba s / n, Madrid, 28041, España*
 - Elena Martín-Hernández
 - María Teresa García-Silva
 - Y Pilar Quijada-Fraile
2. *HU de Cruces, Bilbao, España*
 - Luis Aldámiz-Echevarría
 - Y Pablo Sanjurjo-Crespo
3. *H. Sant Joan de Déu, Barcelona, España*
 - Esperanza Castejón-Ponce
 - Y Silvia Meavilla
4. *HU Infantil del Niño Jesús, Madrid, España*
 - Consuelo Pedrón-Giner
5. *CHU de Santiago, Santiago de Compostela, España*
 - María Luz Couce
6. *H. Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, España*
 - Juliana Serrano-Nieto
7. *HU Germans Trias i Pujol, Badalona, España*
 - Guillem Pintos-Morell
8. *HU Ramón y Cajal, Madrid, España*
 - Amaya Bélanger-Quintana
 - Y Mercedes Martínez-Pardo
9. *H. Infantil La Fe, Valencia, España*
 - Isidro Vitoria-Miñana
 - Y Jaime Dalmau
10. *HU La Paz, Madrid, España*
 - Rosa A Lama-More
 - Y Ana Moráis
11. *HU Virgen del Rocío, Sevilla, España*

- María Amor Bueno-Delgado
- 12. *H. Vall d'Hebrón, Barcelona, España*
 - Mirella del Toro-Riera
- 13. *HU Miguel Servet, Zaragoza, España*
 - Inmaculada García-Jiménez
- 14. *CH de Jaén, Jaén, España*
 - Concepción Sierra-Córcoles
- 15. *HU Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España*
 - Mónica Ruiz-Pons
- 16. *HU Materno Infantil de Las Palmas, Las Palmas de Gran Canaria, España*
 - Luis J Peña-Quintana
- 17. *HCU Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*
 - Inmaculada Vives-Piñera
- 18. *CHU de Albacete, Albacete, España*
 - Elena Balmaseda-Serrano
- 19. *CEDEM Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.*
 - Celia Pérez-Cerdá

Autor correspondiente

Correspondencia a [Elena Martín-Hernández](#) .

Información Adicional

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

Contribuciones de los autores

EMH: datos clínicos, concepción y diseño, análisis de los datos, redacción y coordinación del manuscrito. CPC: análisis y redacción de datos genéticos moleculares, lectura crítica del manuscrito. ABQ: datos clínicos, concepción y diseño, evaluación del lenguaje, colaboración en la redacción, lectura crítica del manuscrito. LAE: datos clínicos, concepción y diseño, análisis de los datos, lectura crítica del manuscrito. MTGS: datos clínicos, concepción y diseño, colaboración en la redacción, lectura crítica del manuscrito. PQF: datos clínicos, concepción y diseño, colaboración en la redacción, lectura crítica del manuscrito. MLC: datos clínicos, concepción y diseño, colaboración en la redacción, lectura crítica del manuscrito. Resto de autores: datos clínicos, concepción y diseño, lectura crítica del manuscrito.