



## Urea Cycle Disorders Consortium Newsletter

2026

### **Estimados participantes del estudio y familias,**

Este año marca un hito significativo: el Estudio Longitudinal de los Trastornos del Ciclo de la Urea celebra su 20.º aniversario. Desde la inscripción de nuestro primer participante en febrero de 2006, el Consorcio de Trastornos del Ciclo de la Urea (UCDC) ha crecido de cinco centros académicos a 17 sedes en los Estados Unidos, Canadá, Alemania y Suiza, y ha inscrito a casi 1,000 participantes (988 participantes inscritos hasta el 13 de enero de 2026). Gracias a su participación en este estudio, hemos aprendido mucho y se han publicado 49 manuscritos utilizando datos recopilados a través del Estudio Longitudinal.

Gracias al apoyo constante de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) y de nuestros generosos socios filantrópicos, el consorcio ha prosperado durante las últimas dos décadas. Si bien nuestra subvención de los NIH concluye después de 20 años de financiamiento, nuestro compromiso con el avance de la investigación sigue siendo firme. Con el apoyo filantrópico continuo, seguiremos impulsando investigaciones importantes para comprender mejor los trastornos del ciclo de la urea (UCD) y reducir su impacto en las personas y las familias. Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a todos los participantes del estudio —pasados, presentes y futuros— por sus invaluable contribuciones.

Al iniciar este nuevo año, su colaboración continúa siendo la piedra angular de nuestro éxito.

Avanzando juntos,

**El Equipo del UCDC**

## **Noticias y Eventos**

---

- El **6.º Simposio Internacional sobre los Trastornos del Ciclo de la Urea**, titulado “Avances en la Comprensión: Perspectivas Globales e Innovaciones en los Trastornos del Ciclo de la Urea”, se llevó a cabo en Kioto, Japón, los días 1 y 2 de septiembre de 2025. El Consorcio de Trastornos del Ciclo de la Urea (UCDC) fue el anfitrión del evento junto con la Fundación Nacional de Trastornos del Ciclo de la Urea (NUDCF), la Fundación Citrin, el Registro y Red Europea para Enfermedades Metabólicas por Intoxicación (EIMD) y la Sociedad Japonesa de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (JSIMD).
- **Dos nuevos centros del UCDC:** el Hospital Infantil Ann & Robert H. Lurie de Chicago fue incorporado como un nuevo sitio para el Estudio Longitudinal de los Trastornos del Ciclo de la Urea, con el Dr. Joshua Baker, DO, FAAP, FACMG, como investigador principal del centro. El Hospital de Investigación Infantil St. Jude fue incorporado como un nuevo centro para el Estudio Longitudinal de los Trastornos del Ciclo de la Urea y el estudio sobre la Incidencia y Prevalencia de Convulsiones en los UCD, con la Dra. Andrea Gropman, MD, como investigadora principal del centro.

## **¿Qué contiene esta edición?**

**Pg 3 Comparación de dos métodos para el seguimiento de la dieta en personas con UCD**

**Pg 4 Embarazo en mujeres con deficiencia de OTC: lo que muestra la investigación**

**Pg 5 ¿Ayuda la diálisis temprana a los bebés con UCD? Un nuevo estudio explora el impacto**

**Pg 6 Dos variantes del gen OTC relacionadas con síntomas de UCD de inicio tardío**

**Pg 7 Se detecta cicatrización hepática en pacientes con UCD, especialmente con ASLD**

**Pg 8 Convulsiones y niveles de amonio en los UCD: lo que revela este estudio**

## Comparación de dos métodos para el seguimiento de la dieta en personas con UCD

El estudio analizó a ocho personas de entre 16 y 63 años que tienen trastornos del ciclo de la urea (UCD). Los investigadores querían determinar si tomar fotografías de las comidas con una aplicación móvil era más fácil y preciso que anotar los alimentos en papel durante tres días. Ambos métodos se compararon con una prueba científica llamada agua doblemente marcada, que mide cuántas calorías utiliza una persona. Los participantes mantenían un peso estable e incluían personas con deficiencia de OTC, deficiencia de ASS1 y deficiencia de ASL. El objetivo era encontrar una mejor manera de medir la dieta, ya que la nutrición es un aspecto clave del cuidado de los UCD.

### Conclusiones Clave

**Ambos métodos subestimaron las calorías:** En promedio, las personas informaron consumir un 16% menos de calorías con los registros en papel y un 22% menos con la aplicación de fotos, en comparación con su gasto energético real. Esto significa que ninguno de los métodos fue completamente preciso.

**La ingesta de proteínas fue similar entre los métodos:** Las proteínas representaron aproximadamente el 13% de las calorías con los registros en papel y el 15% con la aplicación, lo cual es similar a las dietas habituales. La mayoría de los participantes alcanzaron o superaron las recomendaciones diarias de proteínas, a pesar de que se les indicó limitar su consumo de proteínas.

**No hubo grandes diferencias en los macronutrientes:** La ingesta de carbohidratos y grasas fue similar entre ambos métodos. Ambos mostraron dietas parecidas a los patrones alimentarios típicos de Estados Unidos: alrededor del 50% de carbohidratos y 37- 38% de grasas.

**Los participantes prefirieron ligeramente la aplicación:** Aproximadamente el 67 % de los participantes prefirió la aplicación de fotos para registrar las comidas, aunque las puntuaciones generales de facilidad de uso fueron similares entre ambos métodos.

**La alimentación diaria fue consistente:** Las personas tendieron a consumir cantidades similares de calorías y proteínas cada día, lo que sugiere que las dietas para UCD pueden ser más repetitivas que las dietas habituales.

### Por Qué Esto es Importante

El seguimiento de la dieta es fundamental para el manejo de los UCD, pero este estudio demuestra que los métodos actuales siguen sin captar todos los detalles. Comprender estas limitaciones ayuda a los investigadores y a los profesionales de la salud a mejorar las herramientas utilizadas para supervisar la nutrición en personas con UCD.

Sim E, Gregor A, MacLeod E, Moore R, Ravelli MN, Schoeller DA, Harding CO, Jacobs P, Gillingham MB. Measuring dietary intake among participants with a urea cycle disorder using standard diet records or a novel food photography app. *Mol Genet Metab.* 2025 Nov 12;146(4):109291. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109291. Epub ahead of print. PMID: 41242089.

## Embarazo en mujeres con deficiencia de OTC: lo que muestra la investigación

Los investigadores estudiaron a 49 mujeres con deficiencia de OTC (OTCD) que tuvieron un total de 109 embarazos. El objetivo fue comprender cómo el embarazo afecta a las mujeres con esta afección, especialmente al comparar a aquellas que presentan síntomas con las que no los presentan. El estudio incluyó a mujeres pertenecientes a una amplia red de investigación de Estados Unidos y a nivel internacional, y recopiló datos tanto antes como después de su inscripción en un estudio longitudinal. El equipo analizó aspectos como los episodios de amonio elevado (hiperamoniemia), los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los desenlaces del embarazo. Este es el estudio más grande realizado hasta la fecha sobre la seguridad del embarazo en portadoras de OTCD.

### Conclusiones Clave

**Menor riesgo para mujeres asintomáticas:** Las mujeres sin síntomas no presentaron episodios de amonio elevado durante el embarazo ni en el período posparto. Además, tuvieron en promedio más hijos vivos (2.04) en comparación con las mujeres sintomáticas (1.29).

**Mayor riesgo para mujeres sintomáticas:** Entre las mujeres con síntomas, 5 de 21 embarazos (24%) presentaron complicaciones metabólicas, todas relacionadas con hiperamoniemia. Una mujer requirió atención en la UCI, pero no se registraron muertes.

**Resultados generales favorables:** En el total de los embarazos, el 83% terminó en nacimientos vivos. Las tasas de aborto espontáneo (10%) y de interrupción del embarazo (6%) fueron similares entre los grupos. No se reportaron casos de coma, diálisis ni muerte materna.

**Los factores de riesgo habituales no explicaron las diferencias:** Condiciones como la preeclampsia, la diabetes gestacional o la edad materna avanzada no fueron más frecuentes en las mujeres sintomáticas, lo que sugiere que el riesgo adicional está relacionado con la OTCD en sí.

**El seguimiento estrecho es clave:** Todas las mujeres del estudio fueron atendidas por especialistas en metabolismo, lo que probablemente ayudó a prevenir complicaciones graves. Informes previos muestran riesgos mucho mayores cuando la OTCD no se diagnostica o no se maneja adecuadamente.

### Por Qué Esto es Importante

Esta investigación ayuda a clarificar que el embarazo puede ser seguro para las mujeres con OTCD, especialmente para aquellas que no presentan síntomas y reciben atención especializada. En el caso de las mujeres con síntomas, es fundamental un seguimiento más estrecho y una planificación cuidadosa para reducir los riesgos.

Breilyn MS, Simpson K, Elsbecker SA, Barber JR, Bryan K, Berry SA. Maternal Health Outcomes in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Comparative Analysis of Pregnancies in Symptomatic and Asymptomatic Heterozygotes. *Mol Genet Metab.* 2025 April;144(4):109083. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109083

## ¿Ayuda la diálisis temprana a los bebés con UCD? Un nuevo estudio analiza su impacto

Este estudio analizó a 108 bebés con formas graves de trastornos del ciclo de la urea (UCD), incluyendo deficiencia de OTC en varones (mOTC-D), citrulinemia tipo 1 (CTLN1) y aciduria argininosuccínica (ASA). Todos presentaron niveles muy elevados de amonio durante su primera crisis metabólica, y algunos recibieron diálisis mientras que otros no. El objetivo fue determinar si la diálisis temprana mejora la supervivencia o la salud cerebral a corto plazo en comparación con el tratamiento estándar solamente. Los investigadores utilizaron un enfoque ajustado por la gravedad para realizar comparaciones justas entre los grupos. Los datos provinieron del Consorcio de Trastornos del Ciclo de la Urea y abarcaron casos desde el año 2000 hasta 2018.

### Conclusiones Clave

**La supervivencia depende del nivel de amonio, no de la diálisis en mOTC-D:** En los bebés con deficiencia de OTC en varones, la supervivencia estuvo relacionada con el nivel inicial de amonio. Por cada aumento de 100  $\mu\text{mol/L}$  por encima de 564  $\mu\text{mol/L}$ , el riesgo de muerte aumentó en un 5%. La diálisis no mejoró la supervivencia en este grupo

**La diálisis puede ayudar en CTLN1 y ASA:** Los bebés con citrulinemia tipo 1 mostraron una mejor supervivencia con diálisis (100%) en comparación con aquellos que no la recibieron. La ASA mostró una tendencia similar, aunque el número de casos fue pequeño, por lo que se necesita más investigación.

**No hubo diferencias en los resultados cerebrales:** Entre los sobrevivientes, la diálisis no redujo los problemas motores ni mejoró las puntuaciones cognitivas. Ambos grupos presentaron resultados similares, lo que sugiere que, una vez que el amonio alcanza niveles muy altos, el daño cerebral puede ya haberse producido.

**Siguen ocurriendo crisis futuras:** La diálisis durante la primera crisis no disminuyó el número de episodios posteriores de hiperamonemia. Esto indica que el tratamiento continuo y el monitoreo siguen siendo esenciales.

**La acción temprana es clave:** El estudio sugiere que iniciar el tratamiento antes de que el amonio alcance niveles extremadamente altos puede ser más importante que la diálisis por sí sola.

### Por qué esto es importante

Para las familias y los médicos, esta investigación muestra que la diálisis no es una solución garantizada para todos los tipos de UCD. Puede beneficiar a algunos bebés, pero el diagnóstico temprano y la intervención rápida para reducir los niveles de amonio son fundamentales para la supervivencia y la salud cerebral.

Zielonka M, Kölker S, Garbade SF, Gleich F, Nagamani SCS, Gropman AL, Druck AC, Ramdhouni N, Göde L, Hoffmann GF, Posset R. Severity-adjusted evaluation of initial dialysis on short-term health outcomes in urea cycle disorders.. Molecular Genetics and Metabolism. Zielonka M, Kölker S, Garbade SF, Gleich F, Nagamani SCS, Gropman AL, Druck AC, Ramdhouni N, Göde L, Hoffmann GF, Posset R; Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC). Severity-adjusted evaluation of initial dialysis on short-term health outcomes in urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2024 Sep-Oct;143(1-2):108566. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108566. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39299137.

## Dos variantes del gen OTC asociadas con síntomas de UCD de inicio tardío

Los investigadores estudiaron dos cambios genéticos comunes en el gen OTC que suelen identificarse durante las pruebas de portadores o en estudios genéticos. Descubrieron que estas variantes pueden asociarse con hiperamonemia de inicio tardío (después del período neonatal) en varones.

### Conclusiones Clave

**Riesgo de inicio tardío en varones:** Ninguna de las variantes se ha reportado como causa de hiperamonemia de inicio neonatal en varones. Sin embargo, 6 de 8 varones con p.(Arg40Cys) y 2 de 9 con p.(Phe354Cys) presentaron hiperamonemia más adelante en la vida, entre los 9 y los 68 años.

**Las mujeres rara vez se ven afectadas:** Ninguna de las mujeres con estas variantes tuvo episodios documentados de hiperamonemia. La mayoría fueron identificadas mediante pruebas de portadores o estudios familiares.

**Las pruebas funcionales muestran actividad reducida:** Estudios de laboratorio utilizando levaduras mostraron que ambas variantes reducen la función de la enzima OTC a un nivel “hipomórfico” (aproximadamente 28–36 % de la actividad normal), lo cual concuerda con el riesgo de enfermedad de inicio tardío.

**Desencadenantes y resultados:** Los desencadenantes comunes incluyeron ayuno, enfermedades y dietas altas en proteínas. Algunas crisis fueron mortales: 3 fallecimientos en el grupo p.(Arg40Cys) y 1 en el grupo p.(Phe354Cys), a menudo debido a diagnósticos tardíos.

**El asesoramiento es esencial:** Las personas con estas variantes deben conocer los signos de advertencia y evitar desencadenantes como el ayuno, ciertos medicamentos (por ejemplo, el ácido valproico) y las dietas ricas en proteínas. Se recomiendan cartas de emergencia y pulseras de identificación médica.

### Por qué esto es importante

A medida que las pruebas genéticas se vuelven más comunes, es probable que se identifiquen más personas con estas variantes de OTC. Esta investigación ayuda a explicar el significado de estos hallazgos y destaca la importancia de la educación y la planificación de emergencias para prevenir crisis potencialmente mortales.

Lang SH, Lo RS, Cromie GA, Dudley AM, Mew NA, Simpson K, Sutton VR, Darilek S, Ali S, Snyder MT, Lee B, Marom R, Nagamani SCS, Burrage LC. Two commonly reported incidental variants in OTC are associated with late-onset disease. *HGG Adv.* 2025 Oct 16;7(1):100531. doi: 10.1016/j.xhgg.2025.100531. Epub ahead of print. PMID: 41108081.

## Se detecta cicatrización hepática en pacientes con UCD, especialmente en ASLD

En este estudio, los investigadores analizaron muestras de hígado de 66 personas con diferentes tipos de trastornos del ciclo de la urea (UCD) que habían recibido un trasplante de hígado o una biopsia. El objetivo fue determinar con qué frecuencia ocurren la cicatrización hepática (fibrosis) y la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). El grupo incluyó a niños y adultos, desde recién nacidos hasta los 41 años, y abarcó varios tipos de UCD como OTCD, ASLD, ASS1D, CPS1D y ARG1D. Los investigadores también evaluaron si análisis de sangre rutinarios o estudios de imagen podían predecir problemas hepáticos. Este es el primer estudio grande que evalúa estos problemas de forma sistemática en pacientes con UCD.

### Conclusiones Clave

**La fibrosis es común en ASLD:** Aproximadamente el 23 % de todos los pacientes tenía cicatrización hepática significativa, pero en ASLD esta cifra fue mucho mayor: 80 % (12 de 15 personas). Esto incluyó a niños tan pequeños como de 8 meses, lo que muestra que la cicatrización puede comenzar muy temprano.

**Otros tipos de UCD muestran tasas más bajas:** Solo el 10 % de los varones con OTCD y el 20 % de las personas con ARG1D tenían fibrosis significativa. No se encontraron casos de cicatrización grave en pacientes con ASS1D o CPS1D.

**Grasa en el hígado (esteatosis):** La acumulación de grasa se observó en el 18 % de los pacientes. Fue más común en ASLD y ARG1D y a menudo apareció junto con fibrosis. Los casos de acumulación grave de grasa fueron poco frecuentes.

**Las pruebas rutinarias no predijeron la cicatrización:** Los análisis de sangre como AST y ALT ni las imágenes como el ultrasonido predijeron confiablemente quién tenía cicatrización hepática grave. Algunos pacientes con fibrosis grave solo mostraron alteraciones leves en los análisis.

**No se encontraron tumores, pero el glucógeno estaba elevado:** No se detectaron tumores hepáticos en ninguna muestra. Casi todas mostraron niveles elevados de glucógeno en las células del hígado, lo cual es típico en los UCD.

### Por qué esto es importante

Esta investigación muestra que los problemas hepáticos son más probables en personas con ASLD y que pueden comenzar muy temprano. Saber esto ayuda a los pacientes y a los médicos a comprender la importancia de vigilar la salud del hígado como parte del cuidado de los UCD.

Ali S, Nisar A, Zhang A, Nagamani S, Aceves-Ewing NM, Rawls B, Quan T, Enns G, Goss J, Leung DH, Shneider BL, Jain S, Hazard FK, Schady D, Burrage LC. Prevalence of fibrosis in hepatic explants and biopsies from individuals with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2025 Aug;145(4):109175. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109175. Epub 2025 Jun 13. PMID: 40540899; PMCID: PMC12573283.

## Convulsiones y niveles de amonio en los UCD: lo que revela este estudio

Este estudio analizó a 85 personas inscritas en el estudio longitudinal del UCDC. El objetivo fue comprender con qué frecuencia ocurren convulsiones, qué tipos se presentan y si los niveles de amonio y glutamina predicen el riesgo de convulsiones durante las crisis de hiperamonemia. Los investigadores también evaluaron el papel del EEG para detectar convulsiones que no son clínicamente evidentes. El grupo incluyó casos de UCD de inicio temprano y tardío, en varios subtipos como OTCD, ASLD, ARG1D, CPS1D, entre otros. Los datos incluyeron antecedentes de convulsiones, hallazgos de EEG y perfiles bioquímicos durante las crisis.

### Conclusiones Clave

**Las convulsiones son comunes en los UCD:** Aproximadamente el 34% de las personas tuvo convulsiones en algún momento. Las convulsiones ocurrieron en el 13% de los eventos de hiperamonemia, y la mayoría de las convulsiones de inicio temprano sucedieron durante crisis.

**Mayor riesgo de epilepsia en ciertos tipos de UCD:** En general, el 12% desarrolló epilepsia, principalmente en los tipos distales de UCD como ASLD (22%) y ARG1D (50%). Las convulsiones de inicio tardío no relacionadas con crisis fueron las más propensas a progresar a epilepsia.

**El amonio y la glutamina predicen el riesgo de convulsiones:** Por cada aumento de 100  $\mu\text{mol/L}$  en el amonio, las probabilidades de convulsiones aumentaron 2.65 veces; para la glutamina, las probabilidades aumentaron 1.14 veces. Los niveles iniciales más altos señalan un mayor riesgo.

**El EEG detecta convulsiones ocultas:** El EEG reveló convulsiones subclínicas en el 53% de las crisis con convulsiones clínicas y en el 27% de las crisis con encefalopatía solamente. Esto demuestra por qué el monitoreo por EEG es importante durante episodios graves.

**Tratamiento durante las crisis:** Las convulsiones se manejaron con medicamentos anticonvulsivos (el fenobarbital fue el más común), además de terapias para reducir el amonio, como los eliminadores de nitrógeno y la diálisis.

### Por qué esto es importante

Comprender el riesgo de convulsiones y epilepsia en los UCD ayuda a las familias y a los médicos a planificar la atención. Vigilar los niveles de amonio y usar EEG durante las crisis puede evitar convulsiones no detectadas y reducir el daño cerebral.

Chanvanichtrakool M, Schreiber JM, Chen WL, Barber J, Zhang A, Ah Mew N, Schulze A, Wilkening G, Nagamani SCS, Gropman A; Urea Cycle Disease Consortium. Unraveling the Link: Seizure Characteristics and Ammonia Levels in Urea Cycle Disorder During Hyperammonemic Crises. *Pediatr Neurol.* 2024 Oct;159:48-55. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.06.013. Epub 2024 Jun 29. PMID: 39121557; PMCID: PMC11381174.