

REVISIÓN



Gaceta Médica de Bilbao. 2015;112(2):116-121

Estudio de las hiperglicinemias

Ángel San Miguel-Hernández^a, M. J. Rodríguez-Barbero^a, Blanca Martín-Armentia^a, Alicia Armentia-Medina^b, A. San Miguel-Rodríguez

(a) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

(b) Sección de Alergia. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Recibido el 21 de julio de 2014; aceptado el 1 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Errores innatos del metabolismo.

Glicina.

Hiperglicinemia primaria o no cetósica.

Hiperglicinemia secundaria o cetósica.

Resumen: Los errores innatos del metabolismo son trastornos bioquímicos de origen genético, que causan un defecto específico en la estructura o función de las moléculas proteicas involucradas en una vía metabólica. La hiperglicinemia o elevación de la glicina en sangre, ocurre en diferentes metabolopatías relacionadas con un trastorno del metabolismo del aminoácido glicina. Se hereda con carácter autonómico recesivo. Se diferencian dos variedades: la hiperglicemia primaria o no cetósica y la hiperglicinemia secundaria o cetósica. La denominada hiperglicemia primaria o no cetósica, corresponde a un trastorno congénito del metabolismo de la glicina y cursa con una elevación de la glicina cerebral, sin incremento de los cetoadsidos. Es la más común de las hiperglicinemias que se debe a un déficit congénito de la enzima de conversión de la glicina. La hiperglicinemia cetósica es secundaria a las organoacidemias, diferenciándose en que existen cetoadsidos y la glicina aumenta poco en el sistema nervioso. Ocurren por un bloqueo de la enzima de conversión de la glicina y se dan por inhibición externa.

© 2015 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Inborn errors of metabolism.

Glycine.

Nonketotic hyperglycinemia primary.

Ketotic hyperglycinemia secondary.

Study on Hyperglycinemia

Abstract: Inborn errors of metabolism are biochemical genetic disorders that cause a specific defect in the structure or function of the protein molecules involved in a metabolic pathway. Hyperglycinemia or elevated blood glycine, occurs in various metabolic-related disorder of the metabolism of amino acid glycine. It is inherited in an autosomal recessive. There are two different varieties: hyperglycemia nonketotic primary or secondary and ketotic hyperglycinemia. The so-called primary or nonketotic hyperglycemic corresponds to an inborn error of metabolism occurs with glycine and glycine elevation brain without increasing the ketoacids. It is the most common of which is due to hyperglycinemias a congenital deficiency of the enzyme conversion of glycine. Ketotic hyperglycinemia is secondary to the organoacidemias, therefore differing from the above that there ketoacids and glycine increases slightly in the nervous system. Occur by a blockage of the converting enzyme and glycine are given by external inhibition.

© 2015 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

El concepto de enfermedad metabólica hereditaria lo desarrolló Garrod a principios del siglo XX, con sus estudios sobre alcaptonuria. Garrod observó que los pacientes con esta enfermedad excretaban grandes cantidades de ácido homogentísico y que la herencia de la enfermedad se podía explicar según las leyes de Mendel. Después de varios años de estudio Garrod definió el concepto de que determinadas enfermedades se producen debido a la ausencia de una enzima en una vía metabólica. En 1945, Beadle y Tatum establecieron el concepto de que los genes codificaban las enzimas, concepto que posteriormente se redefinió y extendió para incluir todas las variaciones y complejidades existentes. En 1949 Pauling e Ingram descubrieron las bases moleculares de la anemia falciforme y en 1953 Watson y Crick marcaron un hito en la ciencia con el descubrimiento de la estructura de la doble hélice del DNA. En las siguientes décadas se describió el mecanismo de las síntesis de las proteínas y se descifró el código genético. En 1977 se descubren los métodos para secuenciar el ADN y se ha logrado la localización cromosómica e identificación de los genes causantes de muchos de los errores innatos del metabolismo (EIM)^{1,2}.

La hiperglicinemia o elevación de la glicina en sangre, ocurre en diferentes metabolopatías relacionadas con un trastorno del metabolismo del aminoácido glicina. Se hereda con carácter autonómico recesivo, es decir los padres son portadores de mutaciones en alguno de los genes implicados, aunque no sufren los efectos de la deficiencia. Se diferencian dos variedades: la hiperglicemia primaria o no cetósica y la hiperglicinemia secundaria o cetósica^{2,3}.

La denominada hiperglicemia primaria o no cetósica, corresponde a un trastorno congénito del metabolismo de la glicina y cursa con una elevación de la glicina cerebral, sin incremento de los cetoácidos. Es la más común de las hiperglicinemias que se debe a un déficit congénito de la enzima de conversión de la glicina. Datos pu-

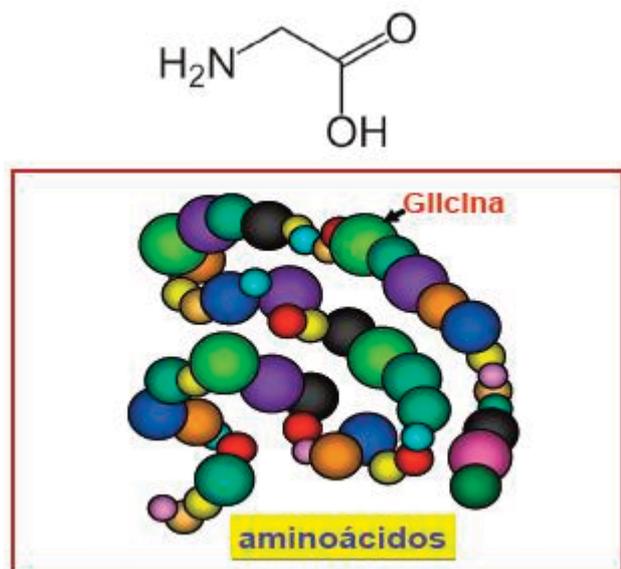


Figura 1. Aminoácido glicina y su estructura.

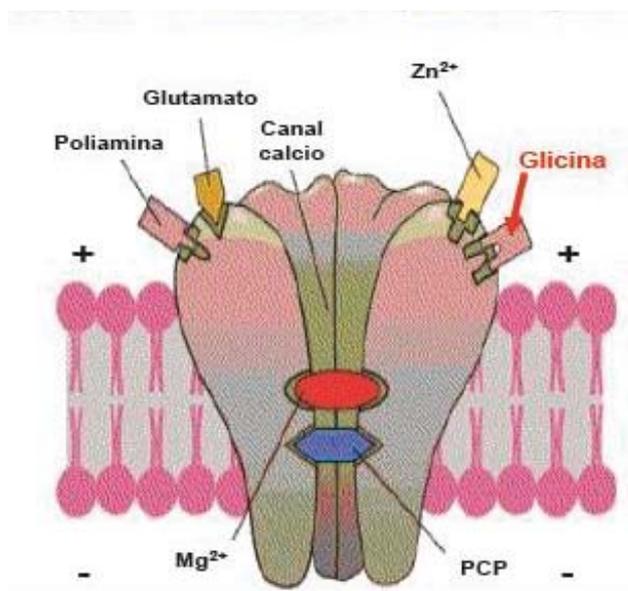


Figura 2. Receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA).

blicados en 2008 por la Sociedad Americana de Pediatría Clínica recogen cifras de prevalencia de 1/250.000 nacidos vivos⁴. Según los últimos datos publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación a las enfermedades raras, la prevalencia a fecha mayo 2012 es de 0.2/100000⁵.

La hiperglicinemia cetósica es secundaria a las organoacidemias, diferenciándose por tanto de las anteriores en que existen cetoácidos y la glicina aumenta poco en el sistema nervioso. Ocurren por bloqueo de la enzima de conversión de la glicina y se dan por inhibición externa. Las hiperglicinemias cetósicas más frecuentes son las acidemias propiónica y metilmalónica^{2,3}.

Fundamentos teóricos

La glicina es un aminoácido no esencial, simple; es el aminoácido más sencillo y abundante que forma parte de las proteínas. No es esencial en la dieta humana, ya que puede ser sintetizada y podemos formarla a partir de otros compuestos, especialmente de otro aminoácido, la serina. El 50% de su aporte dietético diario se destina a la síntesis de proteínas, a las que se incorpora como glicina, serina o en menor cuantía como ácidos aspártico o glutámico. Está presente en altas concentraciones en el colágeno y la gelatina y abunda en la mayoría de las proteínas animales (figura 1)^{6,7}.

Además de ser precursora de múltiples compuestos, la glicina es un neurotransmisor cerebral. Algunos neurotransmisores provocan el inicio de la actividad de las neuronas que los reciben (neurotransmisores excitatorios), mientras que otros inhiben esa actividad (neurotransmisores inhibitorios). La glicina es uno de los neurotransmisores más abundantes, junto con el glutamato y el ácido gamma amino butírico (GABA). Tiene una doble función: por una parte es un neurotransmisor inhibitor, actuando sobre unos receptores específicos del tronco cerebral y la médula espinal. Por otra parte es un neurotransmisor excitotóxico, que actúa modulando el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) en la

corteza cerebral. Este receptor de NMDA interviene activamente en el desarrollo del sistema nervioso, plasticidad cerebral y también en procesos degenerativos. (figura 2)^{7,8}.

La glicina y la serina tienen un metabolismo en conjunto ya que ambos aminoácidos derivan originalmente de un intermediario de la glicólisis que es el ácido 3-P-glicérico. Este precursor es sucesivamente oxidado y transaminado para formar la 3-P-serina, que finalmente por hidrólisis del fosfato formará la serina. La principal vía de síntesis de la glicina es una reacción de un paso, catalizada por la serina hidroximetiltransferasa (SHMT). Esta reacción implica la transferencia del grupo hidroximetil de la serina al cofactor tetrahidrofolato (TFH), produciendo glicina y N5,N10-metileno THF⁹. La glicina es metabolizada de dos maneras diferentes. La principal vía catabólica de conversión de glicina, es llevada a cabo en el hígado a nivel mitocondrial, mediante el complejo enzimático de conversión de la glicina (CGF) que cataliza la transformación de glicina y tetrahidrofolato en CO₂, NH₃ y metileno tetrahidrofolato (figura 3).

El complejo enzimático está formado por cuatro componentes proteicos, una proteína P (descarboxilasa de glicina dependiente de piridoxal fosfato), una proteína H (proteína aminometiltransferasa que contiene

ácido lipoico), la proteína T (enzima dependiente de tetrahidrofolato) y proteína L (deshidrogenasa dependiente de lipoamida)^{2,6}.

En primer lugar, se libera el grupo carboxilo de la glicina, por acción de las proteínas P y H, con producción de CO₂ y participación de la piridoxina como catalizador. El siguiente paso catalizado por la proteína T, requiere el concurso de tetrahidrofolato y consiste en la liberación del grupo amino de la glicina como NH₃ y transfiere al carbono alfa de la glicina al tetrahidrofolato, formando 5,10 metilentetrahidrofolato. Por último la proteína L, que es una lipoamido deshidrogenasa y el NAD reoxidan la forma ditiol de la proteína H a la forma bisulfito (figura 4)⁹.

Las proteínas del complejo se disocian fácilmente, excepto las proteínas P y L que están ligeramente unidas. La actividad de este complejo enzimático en el hígado puede ser estimulada por el glucagón. Dietas ricas en proteínas producen un aumento en la secreción de éste y dan lugar a una relación glucagón: insulina, cuyo resultado es un aumento de la actividad del citado sistema, mediado por un aumento del AMP cíclico y del calcio libre; algo similar ocurre con el estímulo de receptores alfa-adrenérgicos⁹.

La segunda vía de catabolismo de la glicina es menos

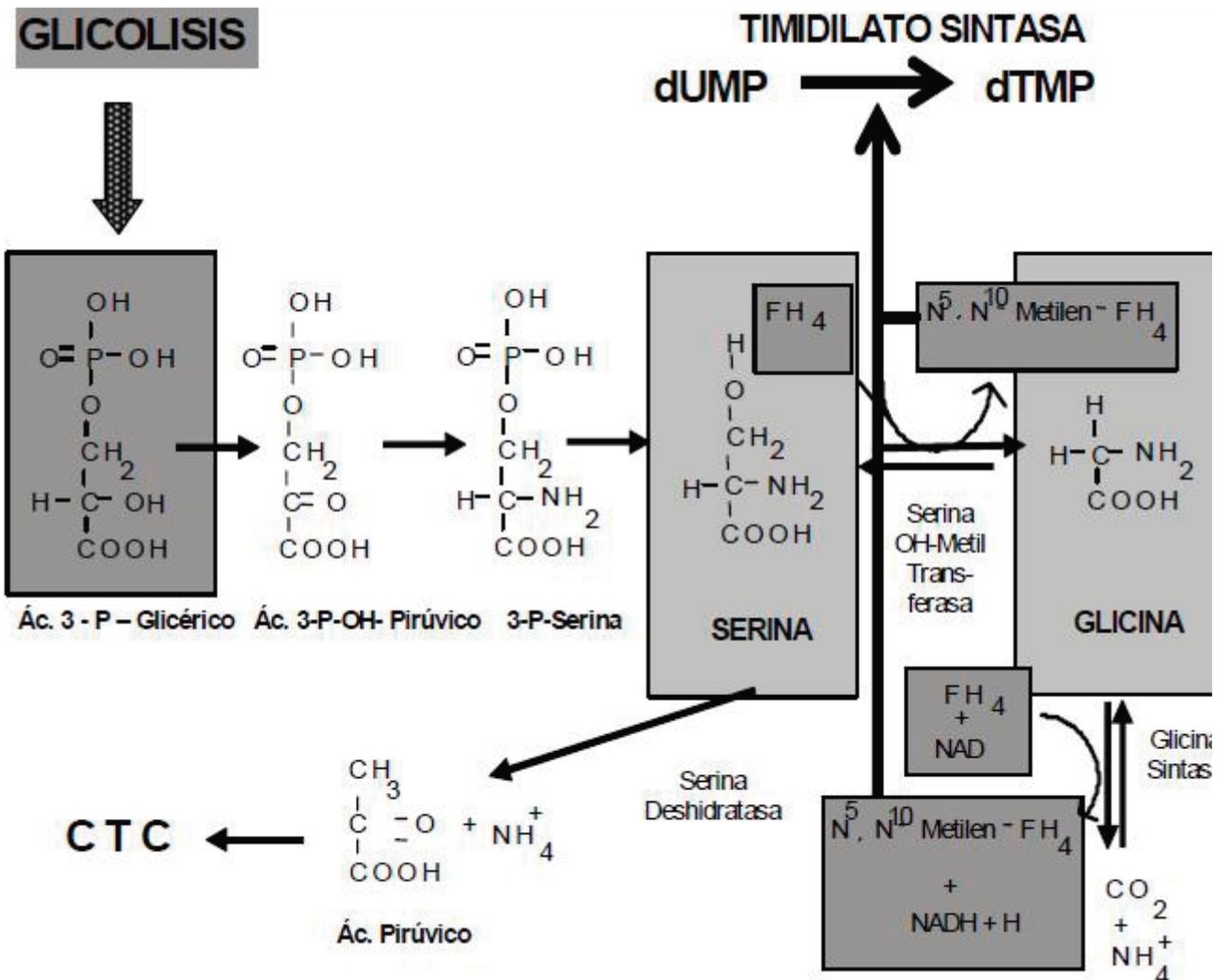


Figura 3. Metabolismo de la glicina.

importante que la anterior y se lleva a cabo mediante la enzima glicina hidroximetilasa, enzima ubicada a nivel citoplasmático. Por medio de esta vía se convierte la glicina en serina, en presencia de CO₂ y NH₃. Esta reacción es reversible y en condiciones normales el flujo neto va en dirección de la conversión de serina en glicina. En estado de ayuno esta reacción constituye una fuente importante de serina y piruvato. Otras vías catabólicas menores son la conversión de glicina mediante la enzima glicina oxidasa en glioxilato y la condensación de la glicina con acetil coA para formar aminoacetona⁹.

Cuando existe una alteración o error en el metabolismo, algún proceso metabólico no se produce con la debida eficacia, esto puede causar la acumulación de algún compuesto que es tóxico para nuestro organismo, como la glicina, que es neurotóxica. Estas alteraciones tienen consecuencias patológicas.

Etiología

El origen de la hiperglicinemia no cetósica, también denominada encefalopatía por glicina, se ha atribuido a alteraciones de las proteínas componentes del complejo enzima de conversión de la glicina. La denominación de encefalopatía por glicina, se debe a la patología que produce esta hiperglicinemia^{2, 5}.

Las mutaciones incluyen los genes que codifican la proteína P (GLDC), proteína T (CGTS), y la proteína H (GCSH). La mayoría de los pacientes tienen un defecto en el gen GLDC y por tanto carecen de proteína P o dicha proteína P está alterada. Esta entidad se transmite en forma autonómica recesiva, el gen de la glicina descarboxilasa se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 9, habiéndose mapeado el gen en el cromosoma 9p13 o 9p23-24. El estado de portador, puede ser difícil de descubrir desde el punto de vista bioquímico⁵.

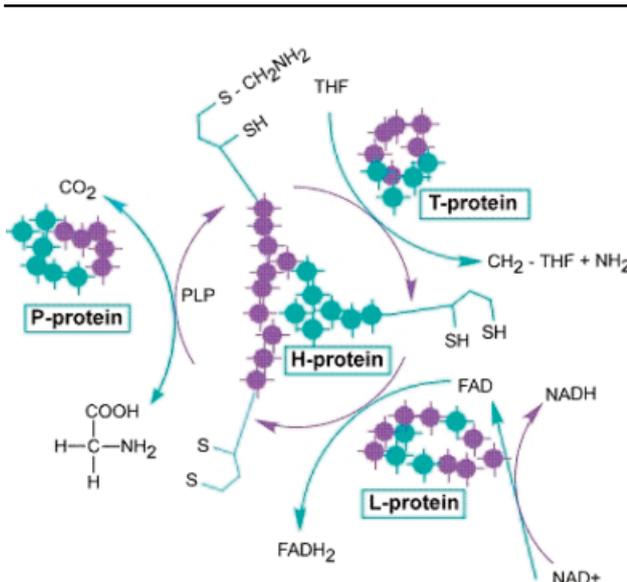


Figura 4. Enzima convertidora de glicina. Glicina descarboxilasa: Proteína P. Aminometiltransferasa: Proteína T. Dihidrolipoamida: Proteína H. Dehidrogenasa: Proteína L.

Los defectos en la actividad de este sistema llevan a la acumulación de glicina fundamentalmente en el sistema nervioso central, donde activa dos receptores diferentes. El receptor clásico, localizado en la médula espinal, tiene funciones inhibitorias, lo que provoca la apnea y el hipo de estos pacientes. El receptor en la corteza cerebral, N-metil-D-aspartato (NMDA), tiene funciones excitadoras y su activación produce la lesión cerebral y las convulsiones.

Fisiopatología

Existen varios fenotipos clínicos asociados a la hiperglicinemia no cetósica. En la forma típica, la actividad del sistema enzimático convertidor de la glicina, está ausente o es muy baja y la relación glicina en LCR/plasma está en el rango 0,098-0,9. En la forma atípica de la enfermedad hay actividad residual del sistema enzimático convertidor de la glicina y la relación LCR/plasma está en el rango de 0,09-0,097^{9, 10}.

En la edad pediátrica existen varias formas de presentación clínica: neonatal, transitoria e infantil.

Forma neonatal típica

Es la forma más impresionante y frecuente, en la que los pacientes suelen provenir de embarazos y partos sin complicaciones. En la forma neonatal típica, los pacientes normales al nacer, en los primeros días de vida presentan hipotonía e incapacidad para succionar y rechazo a la alimentación. Los lactantes presentan movimientos mioclónicos, episodios de apnea e hipo. Muchos de ellos cursan con crisis convulsivas mioclónicas o generalizadas, casi siempre de difícil control. Asimismo muestran letargia profunda que en la medida en que progresa la encefalopatía y el compromiso del estado de conciencia, progresa al coma^{9, 11}.

La mayoría de los recién nacidos, requieren ventilación mecánica y cerca del 30%, mueren en las primeras semanas de vida. Muchos pacientes mueren de forma rápida sin que se llegue a sospechar el diagnóstico. Los que sobreviven presentan un severo daño neurológico. Aquellos que sobreviven, usualmente reasumen la respiración espontánea alrededor de la tercera semana de vida y la supervivencia oscila entre algunos meses y 22 años. Algunos pueden volver a succionar, pero gran parte requiere alimentación por jeringa o sonda^{10, 12}.

Los que no tienen tratamiento, presentan convulsiones refractarias hacia los doce meses; el patrón de convulsiones comienza con movimientos mioclónicos y evoluciona a espasmos infantiles, convulsiones motoras parciales o tónicas. El retraso psicomotor es severo con bajo comportamiento de adaptación; a menudo la hipotonía inicial progresa a cuadraplégica espástica^{9, 10}.

Forma transitoria

La forma transitoria es clínicamente indistinguible de la forma neonatal, cursando con niveles elevados de glicina en plasma y líquido cefalorraquídeo que entre las dos y ocho semanas de vida vuelven a los niveles normales, con remisión de las manifestaciones clínicas. Se relaciona con una inmadurez en el sistema enzimático de conversión de

la glicina en el hígado y en el cerebro. El pronóstico neurológico de estos pacientes, en general, es bueno^{9,10}.

Forma Infantil

En la forma infantil, el crecimiento y desarrollo son normales hasta los seis meses de vida y posteriormente presentan apneas, hipotonía, convulsiones y moderado retardo mental. Se trata de una presentación más leve que la neonatal y con una supervivencia mayor^{9,10}.

Existen formas de presentación tardía. Una de ellas a partir del segundo y tercer año con crisis convulsivas y algún grado de retraso mental. Otra aparece aún en épocas posteriores de la niñez, con diplejía espástica progresiva y atrofia del nervio óptico, pero sin afectación cognitiva. Existe distonía, presentando los afectados movimientos coreoatéticos. Estas formas de presentación tardía aparecen como consecuencia de anomalías en la proteína H o T^{9,10}.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

En cualquier patología o enfermedad, la realización de un buen diagnóstico teniendo en cuenta la sintomatología clínica es fundamental. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, las manifestaciones clínicas no son suficientes para establecer el diagnóstico específico y deben apoyarse en pruebas complementarias radiológicas, electroencefalográficas o de laboratorio clínico. En el caso concreto de las enfermedades congénitas del metabolismo, entre las que se incluye la hiperglicinemia no cetósica, los síntomas más frecuentes como ya hemos visto anteriormente, son los correspondientes a la encefalopatía. Es por ello imprescindible realizar un diagnóstico diferencial apoyado fundamentalmente en pruebas específicas de laboratorio.

Diagnóstico diferencial

En las hiperglicinemias la confirmación del diagnóstico clínico se realiza mediante la determinación de los niveles del aminoácido glicina en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo. Es importante establecer el diagnóstico diferencial entre la hiperglicinemia cetósica y no cetósica. En la hiperglicinemia no cetósica la relación glicina en líquido cefalorraquídeo frente a glicina en plasma es mayor a 0,09 y en la hiperglicinemia cetósica esta relación es inferior a 0,04⁹.

Las hiperglicinemias cetósicas más frecuentes son las de las acidemias propiónica y metilmalónica, por tanto la hiperamonemia y aciduria es un signo bioquímico característico en esta patología ocasionado por la acumulación del ácido propiónico o metilmalónico en la mitocondria. El hallazgo en sangre de metilcitrato o de isovalerilglicina descarta la posibilidad de una hiperglicinemia no cetósica².

Pruebas diagnósticas en hiperglicinemia no cetósica

Pruebas de laboratorio

En sangre, se muestra un aumento de moderado a severo de la glicina que puede alcanzar hasta ocho veces

el valor normal, los niveles de serina son bajos y el pH plasmático es normal. En orina, asimismo se muestran valores de glicina elevados apareciendo hiperglicinuria. En líquido cefalorraquídeo el valor de glicina se sitúa de 10 a 15 veces el valor normal.

La relación líquido cefalorraquídeo/plasma de glicina mayor de 0,09 es diagnóstica. En la forma típica en la cual la actividad del sistema enzimático convertidor de la glicina, está ausente o es muy baja, la relación glicina en LCR/plasma está en el rango 0,098-0,9. En la forma atípica en la que hay actividad residual del sistema enzimático convertidor de la glicina, la relación LCR/plasma está en el rango de 0,09-0,097¹⁰.

La determinación del aminoácido glicina, se puede realizar mediante cromatografía de aminoácidos en capa fina y mediante espectrometría de masa en tándem. Este método es más efectivo en la actualidad, permite medir la masa o peso molecular de una sustancia.

En estudios de investigación es posible hacer el diagnóstico prenatal de la enfermedad, pero en la práctica clínica no se realiza. Inicialmente se postuló que la relación de glicina/serina en el líquido amniótico podía ser de utilidad, sin embargo, varios autores informan que esta relación no es fiable.

Pruebas electroencefalográficas y radiológicas

El electroencefalograma realizado en las dos primeras semanas de vida muestra un patrón característico de estallido-supresión. Este patrón electroencefalográfico cambia y a los tres meses de edad se puede observar un trazado de hipsarritmia. El patrón de estallido-supresión no es diagnóstico de hiperglicinemia no cetósica, pues otras entidades como encefalopatía hipóxico-isquémica, meningitis, encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara), epilepsia mioclónica precoz y leucinoses se han informado como causa del patrón estallido-supresión. En general, no se correlaciona con el estado de actividad clínica del paciente y después del año los trazados revelan lentificación y frecuentes descargas de puntas multifocales independientes. Los potenciales evocados auditivos sugieren una lentificación de la conducción a través de la vía auditiva. Los potenciales visuales, reportados con menor frecuencia, pueden ser anormales^{5,9}.

Varias publicaciones han informado anomalías estructurales del sistema nervioso como hipoagenesia o agenesia del cuerpo caloso, malformación de circunvoluciones, ventriculomegalia, hidrocefalia, colpocefalia e hipoplasia de cerebelo. La disgenesia o agenesia de cuerpo caloso también se ha descrito en otros errores innatos del metabolismo como acidosis láctica primaria, síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia, síndrome de Menkes y aciduria glutárica tipo II⁵.

En la resonancia magnética nuclear (RMN) se demuestra retardo en la mielinización y disgenesia del cuerpo caloso^{5,10}.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes depende fundamentalmente de la forma de presentación, típica o atípica y se

correlaciona con la ausencia del sistema enzimático de conversión de la glicina o la demostración de algún residuo de actividad del sistema enzimático.

Tratamiento

En la actualidad, no existe tratamiento específico. Se han intentado muchas estrategias con el fin de disminuir las convulsiones intratables y lentificar la progresión del daño cerebral. No obstante, hasta la fecha ninguna ha demostrado una efectividad uniforme. Los estudios terapéuticos están encaminados a disminuir las concentraciones de glicina y a bloquear su efecto en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)¹⁴.

Una de las alternativas terapéuticas que se emplea es el tratamiento dietético, suministrando una dieta hipoprotéica y disminuyendo la ingesta de glicina diaria, aportando una dieta sintética sin glicina y eliminando la serina que es su precursor. Sin embargo, la reducción de la glicina de la dieta, no ha tenido efecto sobre la frecuencia de las convulsiones ni el progreso del desarrollo psicomotor^{15, 16}.

La alternativa a la dieta pobre en glicina es la administración de benzoato de sodio que se conjuga con la glicina para formar hipurato que se excreta por orina. Las dosis de benzoato oscilan entre 150 y 750 mg/Kg/día; si bien disminuyen las concentraciones de glicina en plasma alcanzando valores normales, en líquido cefalorraquídeo los valores no disminuyen hasta la normalidad. Por ello, sólo produce una disminución en la frecuencia de las convulsiones pero no se logra una mejoría en el desarrollo psicomotor de los pacientes afectados^{9, 10, 17}.

Otra estrategia terapéutica es la administración de sustancias que ejerzan un bloqueo o competencia por los receptores de glicina. Se utilizan diazepam y otras benzodiazepinas, ya que son competidores de los receptores de glicina en el sistema nervioso central, pero tampoco se logran cambios clínicos significativos. El dextrometorfano, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a dosis entre 5 y 35 mg/kg día ha mostrado efectos benéficos en algunos pacientes^{9, 10}.

La administración oral de ketamina, bloqueador de los canales de NMDA a dosis de 8 mg/Kg/día, produce cambios neurológicos parciales. Asimismo, los antidepresivos antagonistas en los receptores de la NMDA, también se utilizan con resultados relativos especialmente en niños con presentación más tardía^{9, 10}.

Bibliografía

- 1 Bermúdez M. Trastornos Bioquímicos de Origen Genético. Errores innatos del metabolismo. Accesible en Instituto de Genética. http://www.javeriana.edu.co/Genetica/PDFDOC/Trastornos_Bioquimicos_de_Origen_Genetico.pdf.
- 2 Espinós Pérez D, Álvarez -Sala Walther JL. Alteraciones del metabolismo protéico. En: Farreras Rozman Medicina Interna, vol I, 12ª edición, Ediciones Doyma, SA, 1992: 49-68.
- 3 Martín Hernández E, García Silva MT, Bustos Lozano G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (I). Generalidades. Acta Pediatr Esp. 2006; 64(8): 391-395
- 4 Publicación Sociedad Americana de Pediatría Clínica 2008. Pediatr Clin N AM 55 (2008): 1113-1127.
- 5 Publicación Pag web del ministerio de Sanidad. Enfermedades raras. 2012. <http://www.msssi.gob.es>.
- 6 Harrison. Principios de Medicina Interna, capítulo, 12ª edición, Editorial Interamericana Mc McGraw-Hill, 1991: 87-93.
- 7 Guía de hiperglicinemia no cetósica. Hospital Sant Joan de Deu, Universitat de Barcelona, Ministerio de Ciencia e Innovación 2009. Accesible en: <http://www.hsjdbcn.org>.
- 8 Lemes A. Errores congénitos del metabolismo. Arch Pediatr Urug 2003; 74(1): 33-36.
- 9 Perna Contreras J, Gutierrez Sánchez C, Alan Pérez H, Duarte MD. Hiperglicemia no cetósica. Repertorio de Medicina y Cirugía 2001; 10(3): 40-46
- 10 Cifuentes C, Bermúdez M, Arteaga D. Encefalopatía neonatal. Algo mas que asfixia al nacer. Rev Facult Med 2007;55(2): 126-134.
- 11 Aparicio Hernán A, Ortiz Movilla R; Muro Brussi M, Cabanillas Vilaplana L, Lorente Jareño ML, Ugarte M. Hiperglicinemia no cetósica neonatal. An Pediatr (Barc). 2002; 56:71.
- 12 Peláez Arroyave S, Restrepo F, Arbeláez A, Londoño A, Montes A. Hiperglicinemia no cetósica neonatal: presentación de caso. Rev Colomb Radiol. 2011; 22:(3): 3323-3326.
- 13 Martín Hernández E, García Silva MT, Bustos Lozano G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (II). Manifestaciones clínicas Acta Pediatr Esp. 2006; 64(9): 436-442.
- 14 García-Muñoz MJ, Viano J, Lama More RA, Martínez Granero MA, García-Segura JM, Bonet Serra B, García-Pérez A, Martín-Ancel A. Evolución de la hiperglicinemia no cetósica neonatal en tratamiento. Rev Neurol 2004, 39(8): 727-730.
- 15 Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2ª edición, Ediciones Drug Farma SL, Madrid. 2007.
- 16 Ramos Boluda E, Pascual Marcos MJ. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. Inf Terap Sist Nac Salud 2005; 29: 81-95.
- 17 Lluch Fernández MD. Tratamiento y seguimiento clínico - bioquímico de las principales acidemias orgánicas. Pediatr Integral 2002; 6(8):687-698.