

# INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 29–Nº 4-2005

Dirección Internet: [http://www.msc.es/Diseno/informaciónProfesional/profesional\\_farmacia.htm](http://www.msc.es/Diseno/informaciónProfesional/profesional_farmacia.htm)

## SUMARIO

- Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas.
- Intoxicaciones agudas en el hogar; exposiciones por inhalación.
- Nuevos principios activos: Aminolevulinato de metilo.
- Informaciones de interés:
  - Medidas adoptadas en Farmacovigilancia.
  - Vacunas antigripales: campaña 2005/2006.

## Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas

Ramos Boluda E<sup>1</sup>  
Pascual Marcos MJ<sup>1</sup>

### RESUMEN

■ Los errores innatos del metabolismo constituyen un grupo de enfermedades cuyo diagnóstico es con frecuencia difícil, debido a la gran variedad de síntomas y a la necesidad del conocimiento de gran cantidad de rutas metabólicas. Muchas de estas enfermedades son hereditarias (generalmente con herencia autonómica recesiva). Los avances en el conocimiento de las bases bioquímicas de estos trastornos nos han conducido a una mayor posibilidad de tratamiento. Estos tratamientos incluyen dietas restrictivas (para disminuir el sustrato de la vía afectada), la eliminación de metabolitos tóxicos o su bloqueo, la estimulación de la actividad enzimática residual y otras medidas terapéuticas en desarrollo como el tratamiento enzimático sustitutivo o la terapia y transferencia génica. Hoy en día, el tratamiento nutricional es una de las formas de manejo más importante de estas enfermedades. En este trabajo, tratamos brevemente este aspecto en la terapéutica de las enfermedades metabólicas.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades metabólicas. Tratamiento nutricional.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 81-95*

### INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) representan un grupo de enfermedades donde la alteración genética de la estructura ó de la función de un enzima o coenzima da lugar a un defecto en una reacción en cadena. El resultado de esta anomalía va a provocar un aumento de la concentración del sustrato, una disminución de la formación del producto y una activación de vías metabólicas alternativas con la posibilidad de producir metabolitos tóxicos.

### ABSTRACT

■ Inborn errors of metabolism are frequently a group of diseases with a difficult diagnosis because they produce a great variety of symptoms and the knowledge of a large number of metabolic pathways is needed. Most of metabolic diseases are hereditary (generally autosomic recessive inheritance). Improvements in the understanding of the biochemical basis of these disorders have led us to a best possibility to treat them. These treatments include restrictive diets (to reduce the substrate of the affected pathway), removing of toxic metabolites or blocking it, stimulation of residual enzyme activity and other developing treatment such as enzyme replacement therapy or gene transfer or therapy. Nowadays, nutritional management is one of the most important ways to treat these diseases. In this work, we talk briefly about this aspect of therapy of these metabolic disorders.

**KEY WORDS:** Metabolic diseases. Nutritional management.

La clínica es muy variada, presentándose en general como cuadros abigarrados. Pueden iniciarse de manera aguda como un fallo multiorgánico en el periodo neonatal o de lactante o de manera insidiosa y progresiva en etapas más tardías de la infancia, incluso en adultos, con afectación predominantemente neurológica, hepática y muscular.

El *tratamiento dietético*, a la espera de futuras terapias etiológicas, constituye hoy día el tratamiento de *elección* en los pacientes con EIM limitando ó suprimiendo un nutriente, administrando el producto deficitario ó aportando las coenzimas necesarias. Por ello, la dieta en general, va a sufrir alteraciones cuantitativas y cualitativas. La existencia de productos dietéticos espe-

<sup>1</sup> Gastroenterología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de La Zarzuela. Madrid.

cíficos de cada enfermedad, junto al diagnóstico precoz hace que esté mejorando el pronóstico de estas enfermedades.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono pueden englobarse en 4 grandes grupos:

1. Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis).
2. Alteraciones en el metabolismo de la galactosa.
3. Alteraciones en el metabolismo de la fructosa.
4. Hipoglucemias.

### 1. ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO

Las enfermedades por depósito de glucógeno se producen por deficiencias enzimáticas en la vía de degradación del glucógeno a distintos niveles. Los órganos más afectados son el hígado y el músculo, según la localización de la enzima deficitaria. También

este factor determina la expresión clínica de la enfermedad (hepatomegalia, hipoglucemia, debilidad o calambres musculares, etc.). Se trata en casi todos los casos de enfermedades autosómicas recesivas. En la Tabla I se enumeran las glucogenosis más frecuentes.

El *diagnóstico* de sospecha se establece por medio de la clínica, test de tolerancia oral a la glucosa, hallazgos del electromiograma (EMG) cuando hay afectación muscular y se confirma mediante biopsia hepática o muscular con determinación del nivel de actividad de la enzima sospechosa. En algunos casos existe la posibilidad de realizar estudio prenatal con determinaciones enzimáticas en líquido amniótico o vellosidades coriónicas.

El *tratamiento* se basa por una parte en el soporte nutricional y por otra en el tratamiento de las complicaciones, llegando al trasplante hepático o renal.

#### • TRATAMIENTO DIETÉTICO:

- a) *Glucogenosis hepáticas*: el apoyo dietético va encaminado fundamentalmente a evitar la hipoglucemia y los trastornos metabólicos derivados de ella (1). En los primeros meses de vida la alimentación se basa en tomas frecuentes de fórmulas infantiles sin sacarosa añadida (excepcionalmente puede ser nece-

TABLA I  
CLASIFICACIÓN DE LAS GLUCOGENOSIS

ENFERMEDAD	DÉFICIT ENZIMÁTICO	ORGÁNO AFECTADO
Tipo Ia ( <i>Enf. Von Gierke</i> )	Glucosa 6-fosfatasa	Hígado y riñón
Tipo Ib	Traslocasa de glu-6-fosfatasa	Hígado y neutrófilos
Tipo II ( <i>Enf. de Pompe</i> )	$\alpha$ -glucosidasa lisosomal	Generalizada
TIPO III	Enzima desramificante	Hígado, músculo y corazón.
Tipo IV ( <i>Enf. Anderson</i> )	Enzima ramificante	Hígado
Tipo V ( <i>Enf. de McArdle</i> )	Fosforilasa muscular	Músculo
Tipo VI ( <i>Enf. de Hers</i> )	Fosforilasa hepática	Hígado
Tipo VII ( <i>Enf. de Tarui</i> )	Fosfofructoquinasa	Músculo y eritrocitos
Tipo IX	Fosforilasa B quinasa	Hígado
Tipo XI ( <i>S.Fanconi-Bickel</i> )	GLUT-2	Hígado y riñón
Tipo O	Glucógeno sintetasa	Hígado

sario suplementar con dextrinomaltosa hasta que puedan añadirse harinas). A veces es necesario soporte nocturno con nutrición enteral a débito continuo que evita la interrupción del sueño. Alrededor de los 2 años pueden comenzar a usarse harinas crudas (generalmente almidón de maíz) que tiene como ventaja liberar lentamente la glucosa permitiendo mantener cifras de glucemia más estables durante el día. Debe darse una alimentación rica en hidratos de carbono complejos restringiendo los de liberación rápida (fructosa y sacarosa) y limitar también las grasas saturadas para disminuir la hiperlipidemia.

- b) *Glucogenosis musculares*: generalmente se benefician de una dieta rica en proteínas que compense el elevado catabolismo muscular. A veces, se puede suplementar con módulos proteicos. El aporte suplementario de glucosa es beneficioso en algunas variantes, pero en otras produce acidosis láctica.

• SUPLEMENTOS DE BIOTINA:

Parece contribuir a mantener la glucemia y a disminuir la lactacidemia (2). Dosis: 10 mg/día. Pueden ser necesarios otros suplementos vitamínicos.

• OTRAS MEDIDAS:

- *Tratamiento de las infecciones intercurrentes*: provocan descompensaciones.
- *Tratamiento de otras repercusiones sistémicas*: hiperuricemia, afectación renal (proteinuria, insuficiencia renal).
- *Trasplante hepático*: en las complicaciones como adenomas hepáticos con potencial malignización. Corrige gran parte de las alteraciones bioquímicas.
- *Trasplante renal*: en casos graves de insuficiencia renal.
- *Tratamiento enzimático*: probablemente la base del tratamiento en un futuro próximo.

## 2. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

Se trata de defectos que afectan a enzimas que intervienen, a diferentes niveles, en la ruta metabólica que transforma la galactosa en un metabolito intermediario de la glucosa. Existen tres variedades fundamentales, todas ellas autosómicas recesivas:

- Déficit de galactocinasa.

- Déficit de galactosa-1-P-uridiltransferasa: GALACTOSEMIA CLÁSICA.
- Déficit de UDP galactosa-4-epimerasa.

En el *déficit de galactocinasa*, frecuentemente, sólo existen cataratas como manifestación clínica. En la última entidad, el espectro clínico es variabilísimo. Nos vamos a centrar en la **GALACTOSEMIA CLÁSICA** por ser la más frecuente. La clínica es precoz, en la primera semana de vida. Coincidiendo con el inicio de la lactancia, presentan vómitos, letargia, ictericia, rechazo de tomas, hepatomegalia, afectación del SNC, etc. La muerte se produce por fallo hepático y renal. El *diagnóstico* de sospecha se establece por los hallazgos clínicos junto con la determinación de cuerpos reductores en orina (galactosa y sus metabolitos y glucosa por afectación del túbulo renal). En ese momento debe interrumpirse la administración de lactosa, fuente fundamental de galactosa. La confirmación se realiza por la determinación de la actividad de la galactosa-1-P-uridiltransferasa en eritrocito, fibroblasto o biopsia hepática. Existe la posibilidad (y sería deseable) de realizar screening neonatal mediante la obtención de sangre periférica en papel de filtro (similar a otras pruebas de screening para metabolopatías). También es posible el estudio prenatal mediante la determinación de actividad enzimática en líquido amniótico o vellosidades coriales.

• TRATAMIENTO DIETÉTICO:

El tratamiento consiste en eliminar la lactosa de la dieta en el momento de la sospecha diagnóstica (3). Si el tratamiento es precoz, todas las alteraciones son reversibles.

En el *recién nacido* y lactante, debe suspenderse la lactancia materna o la administración de fórmulas adaptadas habituales y sustituirlas por fórmulas a base de proteínas de soja donde el aporte de hidratos de carbono se realice con polímeros de glucosa. No deben administrarse fórmulas hidrolizadas porque contienen restos de lactosa cuya repercusión no está determinada. La diversificación debe iniciarse a la edad normal teniendo la precaución de no utilizar productos industriales y vigilar el contenido en lactosa de los medicamentos.

En el *niño más mayor*, la dieta debe seguir siendo igualmente estrictamente exenta de leche. Deben recibir suplementos de calcio y pueden comer quesos del tipo suizo (Emmental o Gruyere) ya que éstos no contienen lactosa (4). En cuanto a los alimentos no lácteos, hay que tener en cuenta que muchos tienen trazas de

lactosa, que junto con la producción endógena de galactosa, pueden producir lesiones. Entre éstos alimentos se encuentran las legumbres (lentejas, garbanzos, guisantes y alubias), algunas frutas (kiwi, sandía, papaya) y verduras (col de Bruselas, calabaza, tomate); en estos casos debe limitarse su ingesta. Son alimentos libres de lactosa: carnes, pescados, huevos, cereales, té, café y aceites vegetales. El control se realiza mediante determinaciones periódicas de galactosa-1-P en eritrocitos y/o índice galactitol/creatinina en orina.

### 3. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

Los defectos metabólicos de la fructosa comprenden tres variedades, de herencia autonómica recesiva:

- Fructosuria esencial o benigna.
- Intolerancia hereditaria a la fructosa (FRUCTOSEMIA).
- Déficit de fructosa 1,6-difosfatasa.

La *fructosuria benigna* es, como su nombre indica, un trastorno leve, sin repercusión clínica, de hallazgo casual en la determinación de cuerpos reductores en orina (por ello su incidencia es desconocida). No está indicado tratamiento médico ni dietético y su pronóstico es excelente.

El *déficit de fructosa 1,6-difosfatasa* se manifiesta como una incapacidad para sintetizar glucosa a partir de otros precursores como fructosa o galactosa. Se puede manifestar ya desde el periodo neonatal como crisis de hipoglucemia y acidosis láctica ante periodos de ayuno o situaciones de estrés que incrementen las demandas de glucosa, ya que, los que padecen esta deficiencia, dependen de la ingesta y de las reservas de glucógeno para mantener la glucemia. El *diagnóstico* de sospecha se establece ante el hallazgo de acidosis láctica, hipoglucemia e hiperalaninemia. La presencia de cuerpos cetónicos en orina es inconstante. La confirmación se realiza mediante la determinación de la enzima fundamentalmente en biopsia hepática. El *tratamiento* en las fases de descompensación consiste en la infusión intravenosa de glucosa y bicarbonato. En los periodos intercrisis hay que evitar los periodos de ayuno prolongado (en lactantes evitar pausas mayores de 4 horas incluso durante la noche) y limitar la ingesta de fructosa, sacarosa y sorbitol. En los niños mayores, pueden utilizarse harinas con hidratos de carbono de liberación lenta, como en el caso de las glucogenosis.

La *intolerancia hereditaria a la fructosa*, más conocida como **FRUCTOSEMIA**, es un déficit en la enzima fructosa-1,6-bifosfato aldolasa. Se caracteriza por una intolerancia a los alimentos que contienen fructosa o el azúcar común: la sacarosa (constituida por una molécula de glucosa y una de fructosa). La clínica se inicia cuando se ingiere fructosa, es decir, si el niño recibe lactancia materna o fórmulas adaptadas con lactosa como carbohidrato estará asintomático hasta la introducción de la alimentación complementaria (frutas, productos con azúcar añadido o fórmulas lácteas con sacarosa). En ese momento aparece un cuadro vegetativo agudo con vómitos, sudoración, hipoglucemia, fallo hepático y shock. Muchos pacientes admiten cantidades moderadas de fructosa sin desarrollar el cuadro agudo, pero presentando un cuadro de toxicidad crónica que afecta al hígado produciendo disfunción hepática, alteración del sistema nervioso central con retraso mental o sordera, tubulopatía renal y fallo de medro. Los afectados desarrollan una llamativa aversión a lo dulce (que no se produce en la entidad previa). El *diagnóstico* se realiza mediante la prueba del test de tolerancia a la fructosa intravenosa (no se recomienda realizarlo por vía oral porque produce un mayor cuadro vegetativo), aunque debe realizarse con precaución, y se confirma con estudio bioquímico en biopsia hepática.

#### • TRATAMIENTO DIETÉTICO:

Consiste en evitar la ingesta de fructosa, y por ello de sacarosa. Ya hemos dicho que los alimentos ricos en fructosa son las frutas (incluidos frutos secos), el azúcar de mesa y todos los alimentos edulcorados con sacarosa (jarabes, postres y casi cualquier producto manufacturado). Algunas verduras también contienen pequeñas cantidades de fructosa. Hay que tener especial cuidado con los edulcorantes, ya que pueden contener fructosa o sorbitol que también es tóxico para estos individuos. La sacarina, ciclamato y aspartamo sí están permitidos. Es muy importante ser estricto con la dieta porque, aunque las pequeñas transgresiones no produzcan clínica puede desarrollarse el cuadro de toxicidad crónica descrito previamente con hepatopatía y fracaso del crecimiento (5). El consumo de una dieta pobre en frutas y moderada en verduras hace aconsejable el suplemento con vitamina C y ácido fólico.

### ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Las alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos pueden englobarse en 10 grupos:

1. Hiperfenilalaninemias. Fenilcetonuria.
2. Tirosinemias.
3. Alcaptonuria.
4. Homocistinuria.
5. Hiperglicinemia.
6. Histidinemia.
7. Hiperlisinemia.
8. Aciduria glutárica.
9. Acidurias orgánicas de cadena ramificada.
10. Enfermedades de la urea.

**1. HIPERFENILALANINEMIAS. FENILCETONURIA**

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad que se caracteriza por un acúmulo de fenilalanina (Phe) en sangre en cantidades superiores a 150  $\mu\text{mol/l}$  (2.5 mg/dl) generalmente por un defecto en el enzima responsable de su hidrólisis (en su paso a tirosina): la fenilalanina hidroxilasa (PAH) y, en menos de un 1% de los casos, por un defecto en su cofactor tetrahidropterina (BH4). El déficit de PAH está condicionado genéticamente. Existen diferentes formas clínicas en función de la actividad residual del enzima (Tabla II). Hay una forma clínica neonatal transitoria que se produce por un retraso en la maduración del enzima.

La PKU es una enfermedad autosómica recesiva (AR) con una incidencia de 1/15.000 recién nacidos (RN) vivos. Los valores elevados de Phe son neurotóxicos y producen retraso psicomotor, por eso es fundamental el tratamiento en los primeros 10-15 días de vida (6), existiendo hoy en día programas de cribado neonatal. No existe consenso acerca del nivel de Phe a partir del cual está indicado el tratamiento dietético. Algunos autores proponen a partir de 360  $\mu\text{mol/l}$  (>6 mg/dl) y se acepta el seguimiento de los lactantes que están entre 100-240  $\mu\text{mol/l}$  (1.6-4 mg/dl). También se aconseja seguimiento de las mujeres embarazadas con hiperfenilalaninemia benigna.

• **TRATAMIENTO DIETÉTICO:**

Los objetivos terapéuticos (7) son:

- Asegurar el aporte de las cantidades de Phe (aminoácido esencial) toleradas por el paciente.
- Asegurar el aporte de tirosina que se hace esencial en estos pacientes, mediante el empleo de fórmulas especiales exentas de Phe.
- Mantener los niveles plasmáticos de Phe por debajo de los considerados tóxicos para la edad, siendo difícil establecer cuales son los valores ideales ya que éstos varían en función de la edad siendo, para los menores de 5 años entre 60-240 mg/día, entre los 5 y 10 años 60-360 mg/día y en mayores de 10

**TABLA II**

**FORMAS CLÍNICAS DE FENILCETONURIA**

TIPOS	ACTIVIDAD DEL ENZIMA	TOLERANCIA	NIVELES DE Phe en PLASMA	ACTITUD
Fenilcetonuria clásica (PKU)	<5% (<1%)*	<350-400 mg/día	>1200 $\mu\text{mol/l}$ ó 20 mg/dl	Restricción dietética de fenilalanina
Fenilcetonuria moderada (PKU)	<10% (<5%)*	350-600 mg/día	(1200-360) $\mu\text{mol/l}$ ó (20-6) mg/dl	Restricción dietética de fenilalanina
Hiperfenilalaninemia benigna	10-35% (>5%)*		<360 $\mu\text{mol/l}$ ó 6 mg/dl	No requiere restricción dietética salvo en algunos casos

\*Según otros autores



años hasta 500 mg/día. Durante el embarazo se aconsejan niveles máximos de 250 mg/día.

- Administrar las calorías y proteínas necesarias para el adecuado crecimiento de estos pacientes, manteniendo la proporción normal de principios inmediatos. El aporte de proteínas debe de ser de 3 g/kg durante el primer y segundo año de vida y de 2 g/kg hasta los 10 años. A la ración de proteína natural que recibe el niño hay que añadir suplementos exentos de Phe y aumentar el número de tomas.
- Asegurar los aportes de vitaminas, minerales y oligoelementos.

En los *lactantes* se debe alternar tomas completas de leche materna ó fórmula con tomas de fórmula especial exenta de fenilalanina y modificar la proporción en función de los niveles de Phe. La alimentación complementaria se debe iniciar a la misma edad que en los niños sin PKU utilizando cereales hipoproteicos (harina de maíz tipo Maizena®) o normales en función de la tolerancia del paciente. Las frutas, verduras y patatas pueden darse libremente sin excesos. Deben controlarse las legumbres y por supuesto los alimentos ricos en proteínas (carne, pescados, huevos y derivados lácteos). A partir del *año de edad* se intentará confeccionar una dieta lo más variada y que afecte lo menos posible a las relaciones sociales del niño. Hay que potenciar el uso de alimentos naturales con bajo contenido proteico y desaconsejar el uso de edulcorantes artificiales como aspartamo. En casos de enfermedad intercurrente se debe de limitar al máximo (incluso suspender) el aporte de proteína natural. El aporte calórico se hará a expensas de polímeros de glucosa o triglicéridos de cadena larga (LCT).

En la Tabla III se enumeran los productos dirigidos al soporte nutricional de ésta y otras alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos.

#### FENILCETONURIA MATERNA

Es fundamental prevenir el riesgo fetal o embriopatía por fenilcetonuria materna (retraso crecimiento intrauterino, retraso psicomotor, cardiopatías, microcefalia) ya que, debido al gradiente transplacentario de aminoácidos, el feto está expuesto a unas cantidades mayores de Phe que la madre. Se recomienda 1-2 controles semanales de Phe para mantener niveles menores de 240  $\mu\text{mol/l}$  ó 4 mg/dl durante los 3 meses previos y durante todo el embarazo (8). Dependiendo de la tolerancia previa se debe mantener una dieta con 6 mg/kg/día de Phe durante la primera mitad del emba-

razo que posiblemente se pueda aumentar en la segunda mitad debido a una mejor metabolización de la Phe por el feto.

## 2. TIROSINEMIAS

La tirosinemia es un EIM que se produce por una deficiencia de fumarilacetoacetato hidroxilasa (FAH), enzima fundamental en el catabolismo hepático de la tirosina. La tirosina es un aminoácido semiesencial (requiere la presencia de Phe), constituyendo el primer paso en la degradación de Phe y es precursora de la síntesis de catecolaminas, melanina y hormonas tiroideas. La deficiencia de FAH ocasiona la acumulación de metabolitos con efectos tóxicos sobre el hígado y otros órganos. Existen 2 tipos:

La *tirosinemia tipo 1* se hereda de forma autosómica recesiva y tiene una incidencia de 1/100.000 RN vivos. A su vez se presenta en dos variedades: *tipo 1a* (de presentación aguda en el lactante con fallo hepatorenal) y *tipo 1b* (de evolución crónica en mayores de 6 meses con tubulopatía renal, cirrosis y carcinoma hepatocelular). El diagnóstico se basa en el hallazgo de hipertirosinemia (puede existir también hiperfenilalaninemia) y aumento de succinilacetona y sus metabolitos (OH-fenilacético y OH-fenil-láctico) en plasma y orina.

La *tirosinemia tipo 2* (Síndrome de Richner-Hanhart) se produce por un déficit de tirosina aminotransferasa citosólica que se traduce clínicamente en la producción de queratitis herpetiforme, lesiones palmo-plantares hiperqueratóticas y posibilidad de retraso mental con conductas automutilantes. Se hereda de forma autosómica recesiva.

#### • TRATAMIENTO DIETÉTICO (9-11)

Puede prevenir ó mejorar la afectación renal y el crecimiento, aunque no evita la progresión de la afectación hepática ni la evolución a carcinoma hepatocelular.

- Dieta baja en Phe y tirosina restringiendo el aporte de proteínas naturales de la dieta a 0.5-1 g/kg/día. En la tirosinemia tipo 2 se toleran cantidades mayores.
- Suplementos dietéticos exentos de Phe y tirosina para asegurar el aporte proteico necesario para el crecimiento.
- Productos manufacturados bajos en proteínas que aseguren el aporte energético.

**TABLA III**  
**FÓRMULAS PARA ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS**

INDICACIÓN	FÓRMULA	CARACTERÍSTICAS
FENILCETONURIA	Línea PKU (Milupa) Líneas XP, Phlexy, P-Am y Easiphen (SHS) Línea Phenyl-Free (Mead Johnson)	Exentas de fenilalanina
CETOACIDURIAS DE CADENA RAMIFICADA (JARABE DE ARCE)	Línea MSUD (Milupa) Línea MSUD (SHS) Línea BCAD (Mead Johnson)	Exentas de isoleucina, leucina y valina
ACIDEMIAS PROPIÓNICA Y METILMALÓNICA	Línea OS (Milupa) Línea XMTVI (SHS)	Exentas de metionina, treonina y valina, y sin/pobres en isoleucina
ACIDEMIA ISOVALÉRICA	Línea Leu (Milupa) Línea Xleu (SHS)	Exentas de leucina
ACIDURIA GLUTÁRICA	Línea GA (Milupa) Línea Xlys, low Try (SHS)	Exentas de lisina y pobres en triptófano
TIROSINEMIA	Línea Tyr (Milupa) Línea Xphen,Tyr y Xptm Producto 3200B (SHS) Línea Tyros (Mead Johnson)	Exentas de tirosina y fenilalanina (algunas exentas de metionina)
HOMOCISTINURIA	Línea Hom (Milupa) Línea Xmet (SHS)	Exentas de metionina (algunas enriquecidas en L-cistina)
HIPERLISINEMIA	Línea Lys (Milupa) Línea Xlys (SHS)	Exentas de lisina
HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA	Línea Xgly y Xgly, Ser (SHS)	Exentas de glicina (algunas también exentas de serina)
DEFICIENCIA DE SULFITO OXIDASA	Línea Xmet,Cys (SHS)	Exentas de metionina y cistina
HISTIDINEMIA	Línea Hist (Milupa) HISTIDON (SHS)	Exenta de histidina
TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA	Línea UCD (Milupa) Dialamine, Essential Amino Acid Mix (SHS)	Aminoácidos esenciales

– Otros tratamientos coadyuvantes: como la nitro-tri-fluorometilbenzoil-ciclohexanediona (NTBC) que frena la degradación de la tirosina evitando la formación de metabolitos hepato y nefrotóxicos. Ha mejorado mucho el pronóstico de la enfermedad.

– Trasplante hepático: Reservado a pacientes críticamente enfermos que no responden a NTBC o al carcinoma hepatocelular.

### 3. ALCAPTONURIA

---

Es un EIM de la tirosina de herencia autonómica recesiva producido por un defecto de la enzima homogentísico-oxidasa que conlleva a la acumulación de ácido homogentísico y sus metabolitos tóxicos capaces de producir de manera tardía una pigmentación negra en tejidos cartilaginoso y conjuntivo (mejillas, nariz, esclera y orejas), y tras una larga exposición causa la artropatía ocrónica (artritis y espondilitis). La orina también se pigmenta de negro. El tratamiento dietético consiste en la restricción dietética de tirosina y fenilalanina.

### 4. HOMOCISTINURIA

---

Error innato del metabolismo de la metionina que conduce a un aumento de la homocisteína en plasma y otros metabolitos tóxicos. Hay 3 variedades de las cuales la más frecuente es la *homocistinuria clásica*. Ésta está producida por el déficit de cistationina beta sintetasa (CBS). Se hereda con carácter autosómico recesivo y sus manifestaciones típicas son la ectopia del cristalino, el hábito marfanoide, la osteoporosis, los fenómenos tromboembólicos y el retraso mental.

#### • TRATAMIENTO DIETÉTICO (9,12)

---

Dieta baja en metionina limitando el aporte de proteínas naturales para reducir los niveles de homocisteína. Los alimentos bajos en metionina se podrán dar de forma libre sin excesos, incluyendo casi todas las frutas (excepto aguacate, plátano, melocotón y frutos secos), verduras que no sean tubérculos, harina de maíz, tapioca, mantequillas y margarinas sin leche, grasas vegetales, etc. Se deberá tener especial precaución y deberán ser pesados todos los productos con alto contenido en metionina: carnes, pescados, lácteos, huevos, legumbres, harinas, arroz y otros. Deben recibir suplementos de aminoácidos esenciales exentos de metionina con cisteína y productos especiales manufacturados bajos en proteínas que aseguren el aporte energético.

#### • OTROS TRATAMIENTOS:

---

- **Piridoxina:** en algunos pacientes se normalizan los valores de homocisteína y metionina. La dosis empleada es de 150 mg/día en RN, 300 mg/día en niños y 500-1200 mg/día en adultos repartidos en 3 tomas. Conjuntamente se utiliza ácido fólico y se deben vigilar los niveles de vitamina B<sub>12</sub>.

- **Betaína oral:** Dosis: 6-9 g de betaína anhidra oral ó 12-18 g de citrato de betaína (medicamentos extranjeros). Es útil en los pacientes no sensibles a la piridoxina, y en aquellos con un mal seguimiento de la dieta, como tratamiento adicional.

### 5. HIPERGLICINEMIA

---

Trastorno del metabolismo de la glicina con dos variedades: cetósica y no cetósica. Se hereda con carácter autonómico recesivo y se puede diagnosticar prenatalmente. Es una *enfermedad muy grave* con afectación neurológica desde el periodo neonatal (letargia, convulsiones y coma). El pronóstico es muy malo presentando retraso mental severo, convulsiones o muerte (13). El *tratamiento dietético* consiste en una dieta hipoproteica restringiendo glicina y suplementos de aminoácidos exentos de glicina junto con vitaminas, minerales. La dieta no tiene efecto en la frecuencia de las convulsiones ni en el desarrollo psicomotor. Otros tratamientos son el benzato y antiepilépticos (excepto valproico) que aumenta los niveles de glicina.

### 6. HISTIDINEMIA

---

Déficit de histidasa que ocasiona un aumento de las concentraciones de histidina en sangre, orina y LCR y a veces hiperalaninemia. Es de herencia autosómica recesiva. Fenotípicamente los pacientes son rubios, de ojos claros, con retraso del crecimiento y en muchos de ellos, existe retraso mental o del lenguaje. El *diagnóstico* puede hacerse por ausencia de ácido urocánico en sudor y cuantificación de la histidasa. El *tratamiento dietético* consiste en una dieta hipoproteica restringiendo histidina y suplementos de aminoácidos exentos de histidina junto con vitaminas y minerales.

### 7. HIPERLISINEMIA

---

Trastorno del catabolismo de la lisina con transmisión autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas son muy variadas desde sujetos normales hasta retraso mental severo. El *tratamiento dietético* consiste en una dieta hipoproteica restringiendo lisina y suplementos de aminoácidos exentos de lisina junto con vitaminas y minerales.



## 8. ACIDURIA GLUTÁRICA

Alteración en el metabolismo de la lisina que produce acúmulo de ácido glutárico (intermediario en la degradación de la lisina). La variedad más frecuente es la *acidemia glutárica tipo 1* que se manifiesta como una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central con distonía progresiva y movimientos coreoatéticos a partir de los 2 años de edad. Durante los episodios agudos existe acidosis, hipoglucemia e hiperamonniemia y cetosis. Se detecta ácido glutámico en sangre y orina. El *tratamiento dietético* consiste en una dieta hipoproteica restringida en lisina y triptófano suplementadas con fórmulas de aminoácidos, vitaminas y minerales y altas dosis de riboflavina y carnitina (14). Otros tratamientos utilizados son GABA y ácido valproico.

## 9. ACIDURIAS ORGÁNICAS DE CADENA RAMIFICADA

Son un grupo de enfermedades que se caracteriza por una alteración en las enzimas que catabolizan los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). Las más frecuentes (Tabla IV) son:

- Enfermedad de la orina en jarabe de arce.
- Acidemia isovalérica.
- Acidemia propiónica.
- Acidemia metil-malónica.

Son todas autosómicas recesivas y requieren para su *diagnóstico* definitivo la medición en biopsia cutánea de la actividad de la enzima sospechosa. Otras entidades menos frecuentes son la 3-metilcrotonil-glicinuria, aciduria 3-metilglutacónica, aciduria 3 hidroxí-isobutírica, aciduria mevalónica, déficit múltiple de carboxilasas (ésta última con respuesta excelente a biotina) etc.

En las Tablas III y IV se especifican las fórmulas comercializadas para uso en estos enfermos y se resumen las características fundamentales de estas enfermedades (15,16).

## 10. ENFERMEDADES DEL CICLO DE LA UREA

El ciclo de la urea es el mecanismo de excreción del nitrógeno sobrante en el organismo, para ser eliminado en forma de urea. Su excreción aumenta a medida que aumenta el aporte de proteínas de la dieta. Se lleva a cabo en el hígado. Un bloqueo en la ureagénesis con-

lleva una acumulación de amonio (tóxico fundamentalmente a nivel cerebral). El acúmulo de éste y otros metabolitos precursores produce un edema cerebral agudo con compromiso neurológico que puede llegar a ser letal (17).

Distinguiamos distintos defectos:

- Déficit de N-Acetil glutamato sintetasa
- Déficit de la carbamil fosfatasa sintetasa (CPS I)
- Déficit de la Arginosuccinico sintetasa
- Déficit de la Arginosuccinico liasa
- Déficit de la Arginosuccinico arginasa
- Déficit de ornitín transcarbamilasa (OTC)

### • TRATAMIENTO DIETÉTICO (18)

La tolerancia proteica va a depender del grado de actividad enzimática y de la edad del niño y el objetivo es estabilizar al niño en 1.5 mg/kg/día de proteínas comenzando por valores más bajos. Pueden administrarse mezcla de aminoácidos esenciales añadidos a la fórmula o en forma de batidos o cremas en niños mayores. Se debe suplementar con vitaminas y minerales, pudiendo existir un déficit de hierro y zinc. Para conseguir un aporte energético óptimo se darán suplementos calóricos no proteicos. Otros tratamientos son benzoato sódico: 250 mg/kg/día en 3-4 dosis, fenilbutirato: 200-600 mg/kg/día, suplementos de arginina, citrulina, citrato o carnitina y trasplante hepático.

## ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos pueden englobarse en 3 grandes grupos:

1. Dislipemias.
2. Trastornos en la síntesis de colesterol.
3. Trastornos en la síntesis de ácidos biliares.

### 1. DISLIPEMIAS

Las *dislipemias primarias* son, sin duda, la alteración metabólica más importante, tanto por su frecuencia como por la importancia de sus consecuencias. Son responsables de gran parte de las enfermedades cardiovasculares en nuestro medio y además suelen afectar a individuos jóvenes. No obstante, en el presente trabajo,

TABLA IV  
CARACTERÍSTICAS DE LAS ACIDURIAS ORGÁNICAS MÁS IMPORTANTES

ENFERMEDAD	CLÍNICA PREDOMINANTE	ALTERACIONES BIOQUÍMICAS	TRATAMIENTO DIETÉTICO	SUPLEMENTOS
<b>ENFERMEDAD DE ORINA DE JARABE DE ARCE</b>	<b>Forma precoz neonatal:</b> letargia, rechazo alimentación, tendencia al coma. Olor peculiar dulce en la orina. Acidosis, deshidratación e hiperamoniemia excepcional. <b>Forma tardía intermitente:</b> inicio después del año de vida. Crisis similares a las descritas desencadenadas por situaciones de estrés o sobrecarga proteica. <b>Forma crónica progresiva:</b> vómitos, retraso ponderal, ataxia y otras manifestaciones neurológicas.	↑↑↑ Leucina, Isoleucina, Valina y Cetoaminoácidos de cadena ramificada en sangre y orina.	<u>En crisis graves:</u> NEDC con fórmulas exentas en aa ramificados. <u>Mantenimiento:</u> Fórmulas exentas de aa <sub>3</sub> ramificados (ver tabla III) suplementadas con lactancia materna, fórmula adaptada o alimentos de baja carga proteica, según la edad. Monitorización de niveles de Leu (la más neurotóxica).	TIAMINA: 5mg/Kg/día
<b>ACIDEMIA ISOVALÉRICA</b>	Vómitos, deshidratación, acidosis, cetonuria, hiperamoniemia, hipocalcemia. En crisis: olor corporal a "pies sudados". Buen pronóstico si diagnóstico precoz.	↑↑↑ Ác. Isovalérico y otros en plasma. ↑↑ Ác <sub>3</sub> orgánicos en orina.	Restricción proteica monitorizando niveles de Leu. Si la cantidad de proteína tolerada es baja (<20 g/día), suplementar con preparados proteicos exentos de Leu.	GLICINA: 250-600 mg/Kg/día en crisis; 50-100 mg/Kg/día vía oral en mantenimiento. CARNITINA: 100-400 mg/Kg/día en crisis; 150-300 mg/Kg/día en mantenimiento (hipocarnitiniemia secundaria). Ambos actúan como "destoxificantes" en las crisis.
<b>ACIDEMIA PROPIÓNICA</b>	Hiperamoniemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, vómitos, deshidratación, neutropenia, hepatopatía (s. Reye-like), retraso psicomotor, afectación miocárdica, pancreatitis, alteraciones neurológicas, muerte súbita. Mal pronóstico	↑ Glicina y Propionato en plasma	En casos de crisis graves, en las primeras horas puede eliminarse el aporte proteico. Restricción proteica utilizando la Valina como referencia (precursor del propionil-CoA). Como en casos anteriores, suplementar con preparados exentos de Ile, Val, Met y Tre.	CARNITINA: 100-400 mg/Kg/día (detoxificador en crisis) METRONIDAZOL: 10-20 mg/Kg/día, 10 días consecutivos al mes, para disminuir la flora endógena productora de propiónico. BIOTINA: 10-20 mg/día en las formas vitamino-sensibles.
<b>ACIDEMIA METIL-MALÓNICA</b>	Acidosis, hiperamoniemia, anorexia, vómitos, hepatopatía, tubulopatía renal, miocardiopatía, cuadro extrapiramidial	↑↑↑ Ác. metil-malónico en plasma y orina.	Igual que en el caso anterior.	CARNITINA: 100mg/Kg/día. CIANOCOBALAMINA (Vit B <sub>12</sub> ): 1000-2000 µg/sem vía im. en formas vitamino-sensibles.

Leu: leucina, Ile: isoleucina, Val: valina, Met: metionina, Tre: treonina.  
NEDC: nutrición enteral a débito continuo. aa: aminoácido. Im: intramuscular Ac: ácido

vamos a hacer sólo una breve referencia a ellas, ya que para afrontarlas de forma completa se precisaría dedicar un capítulo entero para estas entidades.

Las lipoproteínas son las encargadas de realizar el transporte de los lípidos (triglicéridos, fosfolípidos y colesterol). La clasificación de las hiperlipemias se realiza en función de la fracción de lipoproteína elevada. Esto es importante tanto a efectos de repercusión clínica como del tratamiento farmacológico.

En la Tabla V de resumen esquemáticamente los diferentes fenotipos en dislipemias.

El *tratamiento* de basa en una dieta restringida en grasas, fundamentalmente las saturadas y el colesterol. El tratamiento dietético puede ir acompañado de tratamiento farmacológico. Éste tratamiento variará según la fracción lipoproteína afectada y según la edad del paciente. En general, para el tratamiento de las hipercolesterolemias son de elección las “estatinas” (inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa) siendo de segunda elección o coadyuvantes las resinas de ácidos biliares (colestiramina y colestipol). En el caso de las hipertrigliceridemias son útiles los fibratos o los derivados del ácido nicotínico.

## 2. TRASTORNOS EN LA SÍNTESIS DE COLESTEROL

El colesterol es esencial en el metabolismo, ya que forma parte de la membrana celular y está implicado en numerosas rutas metabólicas (como en la síntesis de muchas hormonas). Dado su importante valor en la síntesis celular, los defectos de su síntesis producen trastornos en la morfogénesis fetal.

En la Tabla VI se enuncian las entidades más importantes.

## 3. TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS BILIARES

Provocan colestasis hepática crónica y malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles de comienzo perinatal. El *diagnóstico* de sospecha es bioquímico (colestasis con niveles de sales biliares en plasma descendidos) y la confirmación se realiza con examen de microscopía electrónica de biopsia hepática. Las variedades más frecuentes son el déficit de 3β-deshidrogenasa, déficit de 5β-reductasa y la xantomatosis cerebrotendinosa. El *tratamiento* se basa en la administración

**TABLA V**  
**FENOTIPOS EN HIPERLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS**

FENOTIPO ELEVADA	LIPOPROTEÍNA	ENFERMEDAD ASOCIADA
Tipo I	Quilomicrones	Hiperlipoproteinemia tipo I familiar o hiperquilomicronemia
Tipo IIa	LDL	Hipercolesterolemia familiar Hipercolesterolemia poligénica Hipercolesterolemia combinada familiar
Tipo IIb	LDL+VLDL	Hipercolesterolemia combinada familiar
TIPO III	VLDL (beta)	Disbetalipoproteinemia
Tipo IV	VLDL (prebeta)	Hipertrigliceridemia familiar tipo IV Hipercolesterolemia combinada familiar
Tipo V	Quilomicrones+VLDL	Hiperquilomicronemia Hipertrigliceridemia familiar tipo IV

**LDL:** low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad).

**VLDL:** very low density lipoprotein (lipoproteína de muy baja densidad)

**TABLA VI**  
**TRASTORNOS EN LA SÍNTESIS DE COLESTEROL**

ENFERMEDAD	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
<b>ACIDURIA MEVALÓNICA</b>	Malformaciones congénitas, retraso psicomotor, miopatía, hepatoesplenomegalia, ataxia.	↑ Ác. mevalónico en sangre y orina.  Determinación de actividad de mevalonato-kinasa en linfocitos o fibroblastos.	Todos los ensayos hasta ahora han sido fallidos.  Sólo son eficaces los esteroides en las crisis graves.
<b>SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ</b>	Fenotipo peculiar, retraso psicomotor, cardiopatía congénita, alteraciones esqueléticas, alteraciones genitales y renales, malformaciones del sistema nervioso central.	↑ 7-hidroxicolesterol en sangre (el colesterol total puede ser falsamente normal).  Determinación de 7-dehidrocolesterol en fibroblastos	Suplementos de colesterol (aproximadamente 100 mg/Kg/día).  Soporte nutricional (frecuentes trastornos de deglución)
<b>CONDRODISPLASIA PUNCTATA</b>	Malformaciones esqueléticas	↑ 8(9)-colesterol y 8-dehidrocolesterol.	—
<b>DESMOSTEROLOSIS</b>	Similar a Smith-Lemli-Opitz	↑ Desmosterol.	—

de ácido ursodesoxicólico o quenodesoxicólico con buena respuesta de la colestasis aunque en el caso de la xantomatosis cerebrotendinosa con afectación neurológica, la respuesta es peor.

### TRASTORNOS EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL

Se trata de un grupo de enfermedades complejas que afectan, fundamentalmente, al metabolismo de las grasas y los glúcidos. A continuación se enumeran las más frecuentes:

1. Alteraciones del metabolismo del ácido pirúvico y ciclo de los ácido tricarbóxicos.
2. Alteraciones en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y del ciclo de la carnitina.
3. Alteraciones metabólicas de los cuerpos cetónicos.
4. Alteraciones en el DNA mitocondrial y en el sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS).

### 1. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO PURÚVICO Y CICLO DE LOS ÁCIDOS TRICARBÓXICOS

Son enfermedades con manifestaciones clínicas de intensidad muy variable. Van desde formas letales con muerte neonatal por acidosis láctica severa a pacientes adultos con un régimen de vida casi normal. Afectan a la gluconeogénesis, lipogénesis y síntesis de algunos aminoácidos. No tienen manifestaciones clínicas específicas (son comunes a otros trastornos del metabolismo energético).

Dentro de las *alteraciones del metabolismo de ácido pirúvico* las entidades más importantes son: déficit de piruvato-carboxilasa, déficit de fosfoenol-piruvato-carboxiquinasa y déficit del complejo pirúvico-deshidrogenasa. El *tratamiento* se basa en los dos primeros casos, en evitar periodos prolongados de ayuno y, en el caso de la alteración del complejo pirúvico-deshidrogenasa, limitar la ingesta de hidratos de carbono ya que incrementa la acidosis. A veces pueden ser útiles los suplementos vitamínicos.

Las *alteraciones* más frecuentes *del ciclo de ácidos tricarboxílicos* son: déficit del complejo 2-cetoglutarato-deshidrogenasa, déficit de dihidrolipoamida-deshidrogenasa, déficit de fumarasa y déficit de succinato-deshidrogenasa. En general el pronóstico es malo con escasa respuesta a tratamiento. Se han intentado dietas cetogénicas (con restricción importante de hidratos de carbono), suplementos de tiamina a altas dosis, restricción de aminoácidos ramificados según las entidades, en general con escasa respuesta.

## 2. ALTERACIONES EN LA $\beta$ -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS Y DEL CICLO DE LA CARNITINA

Comprenden un amplio grupo de enfermedades que comparten, casi todos ellos, episodios de hipoglucemia sin cetonuria en relación con episodios de ayuno. A veces están asintomáticos entre los episodios. Presentan afectación muscular frecuentemente.

El *tratamiento* se basa, fundamentalmente, en evitar periodos de ayuno y restringir moderadamente la ingesta de grasa a favor de los hidratos de carbono. La ingesta de grasa debe realizarse en forma de ácidos grasos de cadena larga (LCT) o de cadena media (MCT) según la vía afectada, de tal forma que el MCT estaría contraindicado en los déficits de ácidos grasos de cadena corta y media. En la crisis se debe administrar infusiones intravenosas de glucosa (19).

Los suplementos con carnitina a 100 mg/Kg/día mejora sustancialmente las manifestaciones musculares en las alteraciones del ciclo de la carnitina. Su uso en las alteraciones de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos es controvertido. Algunos autores aducen un posible potencial tóxico, por ello, en general no se usan en los trastornos de la  $\beta$ -oxidación. Se puede usar Riboflavina 50-200 mg/día en los déficits de ácidos grasos de cadena media.

## 3. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CUERPOS CETÓNICOS

Comparten con las enfermedades previas, gran parte de las manifestaciones clínicas. Se acompañan de crisis de hipoglucemia con o sin cetonuria según esté afectada la síntesis o el catabolismo de los cuerpos cetónicos e hiperamoniemia inconstante en relación con episodios de estrés. Frecuentemente tienen alteración de la conciencia con vómitos. El *tratamiento* de los defectos de la cetogénesis consiste, nuevamente, en evitar periodos de ayuno. A veces se pueden suplementar con polímeros de glucosa. A veces son útiles los

suplementos de carnitina. Es importante evitar descompensaciones agudas de repetición por las secuelas neurológicas que éstas pueden producir.

## 4. ALTERACIONES DEL DNA MITOCONDRIAL Y EN EL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN OXIDATIVA (SISTEMA OXPHOS)

En ellas se afecta la cadena respiratoria mitocondrial. Son enfermedades con afectación multisistémica (hay mitocondrias en todos los tejidos). Afectan a sistema nervioso central, corazón, riñón, sangre, etc. En general se diagnostican mediante biopsia muscular. Es muy típica la elevación del ácido láctico en sangre. Algunas de ellas son:

- Neuropatía óptica hereditaria de Leber.
- Síndrome de NARP (neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria).
- Síndrome de Leigh.
- Síndrome de intolerancia al ejercicio.
- Síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares).
- Síndrome de MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas).
- Diabetes de herencia materna con sordera.
- Sordera neurosensorial.
- Síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO).
- Síndrome de Kearns-Sayre.
- Síndrome de Pearson.

No hay *tratamiento* efectivo para estas enfermedades siendo éste fundamentalmente sintomático (20). Es importante destacar que debe evitarse el uso de Valproato y barbitúricos porque inhiben la cadena respiratoria. Existen otros fármacos (aminoglucósidos, anestésicos, antivirales) que están contraindicados en determinadas enfermedades. Se han utilizado suplementos de coenzima Q (5-10 mg/Kg/día), riboflavina (100 mg/día), vitamina C, vitamina K<sub>3</sub>, tiamina, citocromo C y carnitina. Según el defecto pueden beneficiarse de una dieta rica en lípidos y baja en hidratos de carbono. Algunos autores defienden el uso de prednisona en los brotes de MELAS.

## OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS

Existe un amplio número de enfermedades como las mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, mucopolipidosis, leucodistrofia de células globoideas (enfermedad de Krabbe) y leucodistrofia metacromática, enfermedad de Gaucher, defectos de la glicosilación, que no tienen tratamiento die-



tético específico. Únicamente puede ser útil un apoyo cuando el estado nutricional del paciente lo precise.

Disponemos de numerosos preparados modulares de proteínas, grasa e hidratos de carbono de gran utilidad en el manejo de múltiples trastornos metabólicos (Tabla VII) y preparados específicos para determinadas entidades concretas (Tabla VIII).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandes J, Leonard JV, Moses SW, Odievre M, di Rocco M, Schaub J, Smit GP, Ullrich K, Durand P. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. *Eur J Pediatr* 1988 ;147:226-228.
2. Burlina AB, Dermikol M, Mantau A, Piovan S, Grazian L, Zacchello F, Shin Y. Increased plasma biotinidase activity in patients with glycogen storage disease type Ia: effect of biotin supplementation. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:209-212.
3. Holton JB. Galactosaemia: pathogenesis and treatment. *J Inherit Metab Dis* 1996;19(1):3-7.
4. Gitzelmann R: Disorders of galactose metabolism. En Fernández J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds: *Inborn metabolic diseases*. 3 rd ed. Berlín: Springer-Verlag, 2000; 103-109.
5. Mock DM, Perman JA, Thaler M, Morris RC Jr. Chronic fructose intoxication after infancy in children with hereditary fructose intolerance. A cause of growth retardation. *N Engl J Med* 1983; 29(309):764-770.
6. Ruiz Pons M. Sanchez Valverde Visus F. Dalmau Serra J.

TABLA VII

### FÓRMULAS MODULARES

MÓDULOS HIDRATOS DE CARBONO-LÍPIDOS	Basic-P (Milupa) Línea Duocal, energivit (SHS) Línea PFD (Mead Johnson)
MÓDULOS HIDRATOS DE CARBONO-PROTEÍNAS	Basic-F(Milupa) Mezcla libre de grasa , Dialamine, Hepatamine (SHS)
MÓDULOS LÍPIDOS-PROTEÍNAS	Basic-CH (Milupa) Carbohydrate-free mixture (SHS)
MÓDULOS DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS	Maxipro, Mezcla completa de aminoácidos, Mezcla de aminoácidos esenciales, Generaid (rico en aa ramificados), Módulo de aminoácidos ramificados, Hepatamine (rico en aa ramificados, pobre en aa aromáticos), L-glutamina, l-arginina, Dialamine (aa esenciales+hidratos de carbono) (SHS)
MÓDULOS LIPÍDICOS	Cholesterol modulo (SHS) Módulos aceites especiales: GTO, GTE, Aceite de Lorenzo (SHS)  LCT: Supracal, Solagen (SHS) MCT: Liquigen (SHS), Aceite MCT (varios laboratorios) LCP: Docosagen, LCP cápsulas (SHS)
MÓDULOS HIDROCARBONADOS	Fructosa, D-Manosa, D-Ribosa (SHS) <u>Dextrinomaltosa</u> : Maxijul (SHS), Fantomalt (Nutricia), Polycose (Abbott)
MÓDULOS VITAMINAS, MINERALES Y OLIGOELEMENTOS	Maxivit, Maxivit Pediátrico, Phlexy-Vits (SHS)

aa: aminoácidos.

**TABLA VIII**  
**OTROS PREPARADOS ESPECIALES**

<b>ALT. β-OXIDACIÓN ÁC. GRASOS</b>	Monogen (SHS)  Mezcla libre de grasa (SHS)	Baja en grasa y 90% MCT  Sin grasa
<b>SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ</b>	Cholesterol Modulo (SHS)	Colesterol sobre base de carbohidratos
<b>AMINOÁCIDOS AISLADOS</b>	Existen comercializados preparados aislados de todos los aminoácidos (SHS).	

<sup>1</sup> Gastroenterología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de La Zarzuela. Madrid.

EIM de las proteínas. En: tratamiento nutricional de los EIM. Ed ERGON 2004 Madrid pag 86-89.

- Hiperfenilalaninemias. Fenilcetonuria. Protocolo de la Sociedad de Errores innatos del metabolismo. www.eimaep.org
- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Maternal Phenilketonuria. *Pediatrics* 2001; 107: 427-428.
- Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (III). *Acta Pediatr Esp* 2002;60:528-534.
- Castelló F, Díaz MC, Jara P, Pérez-Cerdá C. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de tirosinemia tipo I o hepatorenal. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (Sup 2): 10-15.
- Díaz C, Jara P. Tirosinemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.) Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001; 215-219.
- Couce ML, Fraga JM. Homocistinuria. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.) Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001. p. 229-237.
- Iraj Rezvani. Defects in metabolism of aminoacids. En Nelson: Textbook of pediatrics. Pag 345-346.
- Baric I, Zschocke J, Christensen E. Diagnosis and management of glutaric acidemia type I. *J Inher Metabol Dis* 1998; 21: 326-340.
- Fernández A, Dalmau J, García AM, Cabello ML, Martínez-Pardo M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. *An Esp Pediatr* 1998; supl 114: 9-13.
- Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH, Bresson JL, Lyonnet SL, Reed PJ, Saudubray JM, Leonard JV, Halliday D. The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidemias. *Eur J Pediatr* 1990;149:792-796.
- Nicolaidis P, Liebsch D, Dale N et al. Neurologic outco-

me of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2002; 86: 54-56.

- Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (V). *Acta Pediatr Esp* 2002;60:528-534.
- Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, Harding CO. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2003 Jun;79(2):114-123.
- Taylor RW, Chinnery PF, Clark KM, Lightowlers RN, Turnbull DM. Treatment of mitochondrial disease (Review). *J Bioenerg Biomembr* 1997 Apr;29(2):195-205.

**BIBLIOGRAFÍA BÁSICA EN CASTELLANO:**

Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (I). *Acta Pediatr Esp*; 2001; 59: 424-435.

Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). *Acta Pediatr Esp*; 2002; 60: 393-401.

Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (III). *Acta Pediatr Esp*; 2002; 60: 528-534.

Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (IV). *Acta Pediatr Esp*; 2002; 60:618-625.

Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (V). *Acta Pediatr Esp*; 2002; 60:677-684.

Martínez pardo, M. Trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono. Actualización en su diagnóstico y tratamiento. *Act Nutr* 1998; 24: 35-42.