



Universidad de Valladolid

Trabajo de Fin de Grado

**ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA
GALACTOSEMIA
STUDY AND TREATMENT OF GALACTOSEMIA**

Facultad de Medicina

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Autora: Nelia Mediavilla de Pedro

Tutora: M^a Teresa Agapito Serrano

Curso: 2017-2018

ABREVIATURAS

AR; aldosa reductasa,

BSID; escalas Bayley de Desarrollo Infantil,

DEXA; densitometría ósea,

DMO; densidad mineral ósea,

Galactosa 1-P; galactosa 1-fosfato,

GALE; UDP-galactosa-4-epimerasa,

GALK1; galactoquinasa 1 o galactokinasa 1,

GALM; fosfoglucomutasa,

GALT; galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa,

GDH; galactosa deshidrogenasa,

GGT; gama glutamil transpeptidasa,

Glucosa 1-P; glucosa 1-fosfato,

Glucosa 6-P; glucosa 6-fosfato,

GOT; aspartato aminotransferasa,

GPT; alanina transaminasa,

IOP; insuficiencia ovárica primaria,

IUPAC; International Union of Pure and Applied Chemistry,

LDH; lactato deshidrogenasa,

LH-RH; hormona liberadora de gonadotropina;

UDP; uridinadifosfato.

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. OBJETIVO	6
4. MÉTODOS	7
5. DESARROLLO	9
5.1 Galactosa	9
5.1.1 Nomenclatura y fórmulas	11
5.1.2 Propiedades físicas y químicas de la galactosa.....	11
5.1.3 Principales fuentes naturales de galactosa.....	12
5.1.4 Utilización de la galactosa.....	13
5.2 Digestión, absorción, transporte y metabolismo	14
5.2.1 Digestión, absorción y transporte de la galactosa.....	14
5.2.2 Metabolismo; incorporación a la vía glucolítica	15
5.3 Anomalías hereditarias en la metabolización de la galactosa	17
5.3.1 Descubrimiento de la enfermedad.....	17
5.3.2 Concepto de galactosemia.....	18
5.3.3 Tipos de galactosemia.....	19
5.3.4 Cribado neonatal y diagnóstico	26
5.3.5 Complicaciones.....	29
5.4 Tratamiento y monitorización	32
5.4.1 Tratamiento dietético y nutricional	32
5.4.2 Tratamiento hormonal.....	40
5.4.3 Líneas de investigación en el tratamiento de la galactosemia.....	41
5.4.4 Monitorización y control del tratamiento	41
6. CONCLUSIÓN	44
7. BIBLIOGRAFÍA	45
8. ANEXO	48

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa.

Debido a diferentes mutaciones genéticas, existe un déficit en la síntesis y actividad de alguna de las enzimas (galactoquinasa 1, galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa y UDP-galactosa-4-epimerasa) implicadas en el metabolismo del azúcar, lo que conlleva a la aparición de niveles elevados de galactosa y metabolitos tóxicos derivados de vías alternativas de su metabolismo en tejidos y fluidos corporales, manifestándose la enfermedad con un cuadro progresivo de deterioro físico (vómitos, somnolencias, convulsiones..), alteraciones hepáticas, neurológicas y cataratas.

El tratamiento actual de la enfermedad consiste en el seguimiento de una dieta estricta libre de lactosa y con bajas cantidades de galactosa, aunque se está barajando la posibilidad de implementar nuevos tratamientos.

Palabras clave: galactosa, galactokinasa 1 (GALK1), galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT), UDP- galactosa-4-epimerasa (GALE), metabolopatías, cribado neonatal.

ABSTRACT

Galactosemia is an autosomal recessive disease characterized by the inability to metabolize galactose.

Due to different genetic mutations, there is a deficiency in the synthesis and activity of some of the enzymes (galactokinase, galactose-1-phosphate-uridylyltransferase and UDP-galactose-4-epimerase) involved in sugar metabolism, which leads to the appearance of high levels of galactose and toxic metabolites derived from alternative routes of metabolism in tissues and body fluids, manifesting the disease with a progressive physical deterioration (vomiting, somnolence, convulsions ...), hepatic and neurological abnormalities and cataracts.

Current treatment of the disease consists of following a strict lactose-free diet and with low amounts of galactose, although it is considering the possibility of implementing new treatments.

Key words: galactose, galactokinase 1 (GALK1), galactose 1-phosphate uridylyltransferase (GALT), UDP-galactose-4-epimerase (GALE), metabolic disorders, neonatal screening.

2. JUSTIFICACIÓN

Dado que la galactosemia es una enfermedad rara y potencialmente mortal que aparece por lo general en la primera semana de vida, una vez que se sospecha el diagnóstico, debe interrumpirse de inmediato la alimentación con leche materna o artificial, ya que contiene galactosa.

Seguir un plan de alimentación estricto exento de lactosa y bajo en galactosa junto con un diagnóstico precoz no implica que la persona afectada no pueda experimentar complicaciones, aunque sí se ha demostrado que se reducen las posibilidades de desarrollarlas. [6]

3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo consiste en realizar un estudio sobre el metabolismo de la galactosa y los errores congénitos del mismo desde los primeros casos descritos por sus características sindrómicas, hasta el diagnóstico precoz actual; así como describir los diferentes tipos de galactosemia en función de la enzima deficiente haciendo especial hincapié en su tratamiento.

4. MÉTODOS

La información y documentación utilizada para la elaboración de este trabajo ha sido obtenida de:

→ **Bases de datos** con búsqueda de las “palabras clave” y /u otras (metabolismo, galactosa, enzimas...) y la aplicación de filtros como “acceso libre”, “texto completo”, “libros y documentos” y “revisión”; estas bases han sido:

- PubMed-OMIM, resultando 21 referencias (consultadas 4).
- PubChem-Compound, resultando 96 referencias (consultadas 3).
- Dialnet, resultando 26 referencias (consultadas 3).
- CochranLibrary, resultando 9 referencias (consultadas 2).

→ **Sitios web de Asociaciones Profesionales Sanitarias:**

- Asociación para el estudio de los errores innatos del metabolismo (AECOM) (<https://ae3com.eu>).
- Asociación Española de Pediatría (www.aeped.es).
- Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) (www.seqc.es).
- Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (www.seghnp.org).

→ **Sitios web especializados:**

- www.metabólicos.es
- www.guíametabólica.es
- www.orpha.net
- www.galactosemia.org

→ **Páginas web de organismos oficiales:**

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (www.msssi.gob.es).

- Instituto de salud Carlos III (www.isciii.es).
- Junta de Galicia, Servicio Gallego de Salud (www.sergas.es).

→ **Libros:**

- Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. J Dalmau Serra y otros. 2ª edición Ed. Drug-Farma.
- Bioquímica. L Stryer. 7ª edición Ed. Reverté.

5. DESARROLLO

5.1 Galactosa:

La galactosa es una hexosa, es decir, un azúcar simple o monosacárido formado por seis átomos de carbono. Uno de los carbonos terminales tiene un grupo aldehído, por lo que pertenece al grupo de las aldohexosas. Después de la glucosa es la osa más abundante en la naturaleza [1].

Las hexosas contienen 4 carbonos asimétricos por lo que existen 2^4 estereoisómeros ópticos; aquellos estereoisómeros que son imágenes especulares, es decir, simétricos respecto a un plano se denominan isómeros ópticos o enantiómeros.

De esta forma, podemos clasificar a los monosacáridos en dos configuraciones o series: serie D y serie L; por definición un monosacárido pertenece a la serie D cuando el hidroxilo (OH) del carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo está situado a la derecha, y L si dicho hidroxilo está situado en la izquierda. Los monosacáridos naturales pertenecen a la serie D.

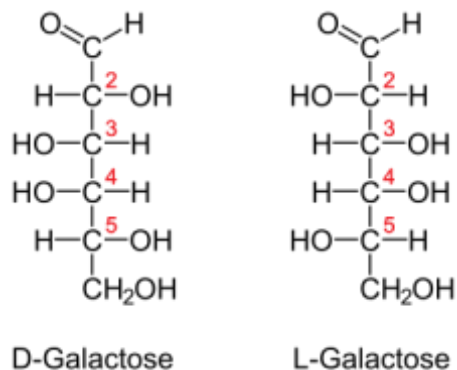


Figura 1. Proyección de Fischer. Enantiómeros de la galactosa

Cuando dos monosacáridos se diferencian exclusivamente en la posición de los sustituyentes de un carbono asimétrico se dice que son epímeros.

La D-Galactosa y la D-Glucosa son epímeros en el carbono 4.

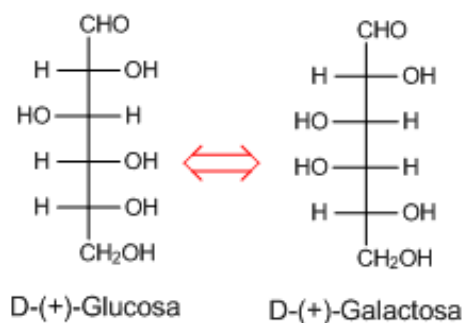


Figura 2. Epímeros en carbono 4

La galactosa puede formar un enlace hemiacetal interno entre el grupo carbonilo y el grupo alcohol situado en el carbono 6, dando como resultado una molécula cíclica. Al tener 6 átomos de carbono, la molécula cíclica recibe el nombre de galactopiranososa.

Como consecuencia de la ciclación aparece un nuevo centro de asimetría, por lo que pueden presentarse dos nuevos isómeros llamados anómeros.

Si el hidroxilo del C1 se encuentra por debajo del plano en la proyección de Haworth se dice que es isómero α ; y si el C1 se encuentra por encima del plano es isómero β . Estas dos formas se denominan anómeros. [1]

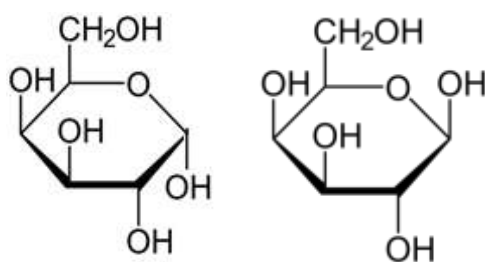


Figura 3. Proyección de Haworth. Fórmula cíclica del azúcar D-galactosa, anómeros α y β respectivamente

5.1.1 Nomenclatura y fórmulas:

Nombre trivial: Galactosa

Fórmula molecular: $C_6H_{12}O_6$

Fórmula semidesarrollada: $CH_2OH-CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH_2OH$

Denominación de la IUPAC: (3R,4S,5R,6R)-6-(hydroxymethyl)oxane-2,3,4,5-tetrol

5.1.2 Propiedades físicas y químicas de la galactosa:

- Propiedades físicas:

- Es de color blanco y de sabor dulce.
- No absorbe la luz ultravioleta, pero posee un espectro infrarrojo característico.
- Cristaliza difícilmente en solución acuosa, pero esta cristalización se favorece por la presencia de alcohol.
- Es ópticamente activa porque desvía el ángulo de luz polarizada.
- Tiene poder rotatorio específico.

- Propiedades químicas:

- La galactosa es muy soluble en agua debido a la formación de puentes de hidrógeno entre el agua y el azúcar.
- En cambio es poco soluble en etanol, pero más fácilmente soluble en metanol y en piridina.
- Posee poder reductor debido al grupo aldehído.
- Los monosacáridos (incluido la galactosa) pueden unirse entre sí para formar disacáridos o polisacáridos gracias a una reacción de deshidratación que se produce entre el radical hidroxilo del carbono anomérico (C1) de un monosacárido y el radical hidroxilo del carbono anomérico (C1) o del C4 de otro monosacárido. En la reacción se desprende una molécula de agua.

El disacárido lactosa es sintetizado por la reacción descrita anteriormente entre los monosacáridos β -D-galactosa y α -D-glucosa. Dado que el carbono anomérico de la α -D-glucosa no interviene en la reacción, la lactosa tiene poder reductor.

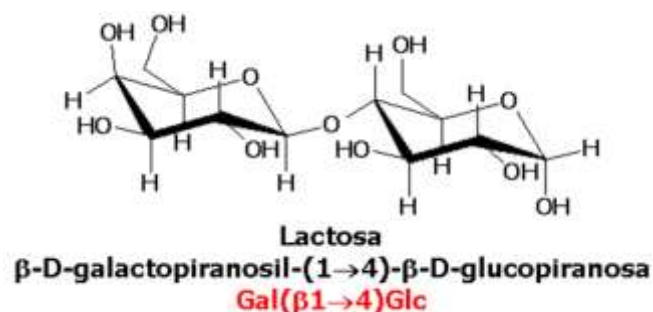


Figura 4. Disacárido lactosa

- En medio ácido y con reactivos, la galactosa se convierte a hidroximetilfurfural que puede formar pigmentos coloreados.
 - Al tener un radical carbonílico, éste puede reducirse dando lugar a polialcoholes; puede oxidarse dando lugar a ácidos; y también puede sustituirse por otro (alcoholes, aminas, amoniaco, ácido ortofosfórico) mediante reacciones de adición y sustitución.
 - Gracias a la presencia de grupos alcohol, éstos pueden reaccionar con ácidos minerales u orgánicos para formar ésteres mediante una reacción de sustitución. También pueden formar éteres debido a la reacción de condensación entre dos grupos alcohol.
 - Los radicales hidroxilos de la galactosa pueden sufrir una acetilación.
- [1]

5.1.3 Principales fuentes naturales de galactosa:

La leche y sus derivados comprenden la principal fuente de galactosa. Esta se encuentra en forma de lactosa.

La galactosa también se encuentra en las vísceras de animales vertebrados (riñón, hígado, bazo, etc) unida entre sí mediante enlaces α . Además está presente también en algunos cereales como la remolacha (la rafinosa de la remolacha está compuesta por glucosa, fructosa y galactosa).

Puede encontrarse unida mediante enlaces β en frutas y legumbres formando parte de complejos moleculares como arabinogalactanos, galactanos, galactolípidos y galactopinitoles. [2]

5.1.4 Utilización de la galactosa:

El 80% de la galactosa ingerida es convertida en glucosa en el hígado para servir de combustible para las células del organismo; el 20% restante es utilizado para la síntesis de glucoproteínas y glucolípidos, esenciales para el desarrollo cerebral del individuo. [2]

Después del parto en las glándulas mamarias de mamíferos lactantes la galactosa es utilizada bajo control hormonal para sintetizar lactosa, componente glucídico principal de la leche materna.

5.2 Digestión, absorción, transporte y metabolismo:

5.2.1 Digestión, absorción y transporte de la galactosa:

La lactosa es hidrolizada en glucosa y galactosa por la enzima lactasa, presente en el “borde del cepillo” de la mucosa del intestino delgado. La glucosa y la galactosa son absorbidas entre la parte final del duodeno y el principio del yeyuno.

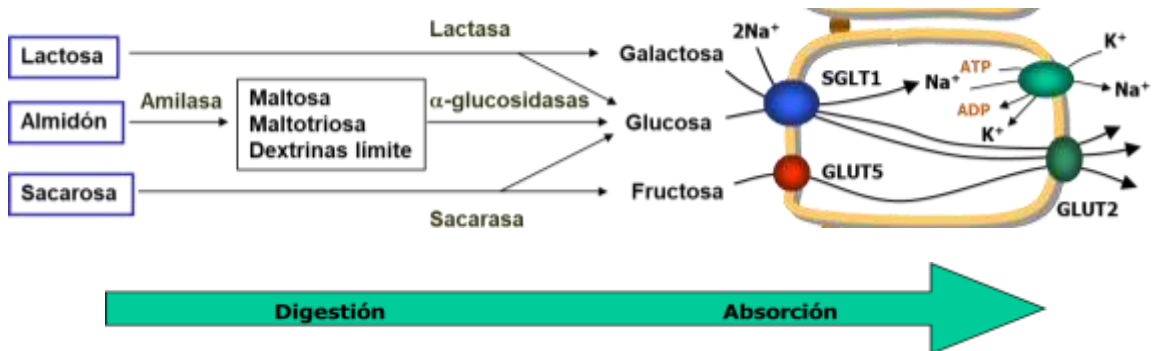


Figura 5. Digestión de la lactosa y absorción de la galactosa en el intestino delgado

La galactosa se absorbe desde el lumen intestinal hasta el interior del enterocito por transporte activo secundario gracias a la presencia de un cotransportador de sodio (SGLT1) que permite el paso de glucosa, galactosa y sodio al interior de la célula.

Sale al torrente sanguíneo gracias a otro transportador llamado GLUT 2, que transporta otros monosacáridos como la glucosa y la fructosa, para que se distribuya por el torrente sanguíneo hasta llegar al hígado, lugar donde va a ser metabolizada. [2]

5.2.2 Metabolismo; incorporación a la vía glucolítica:

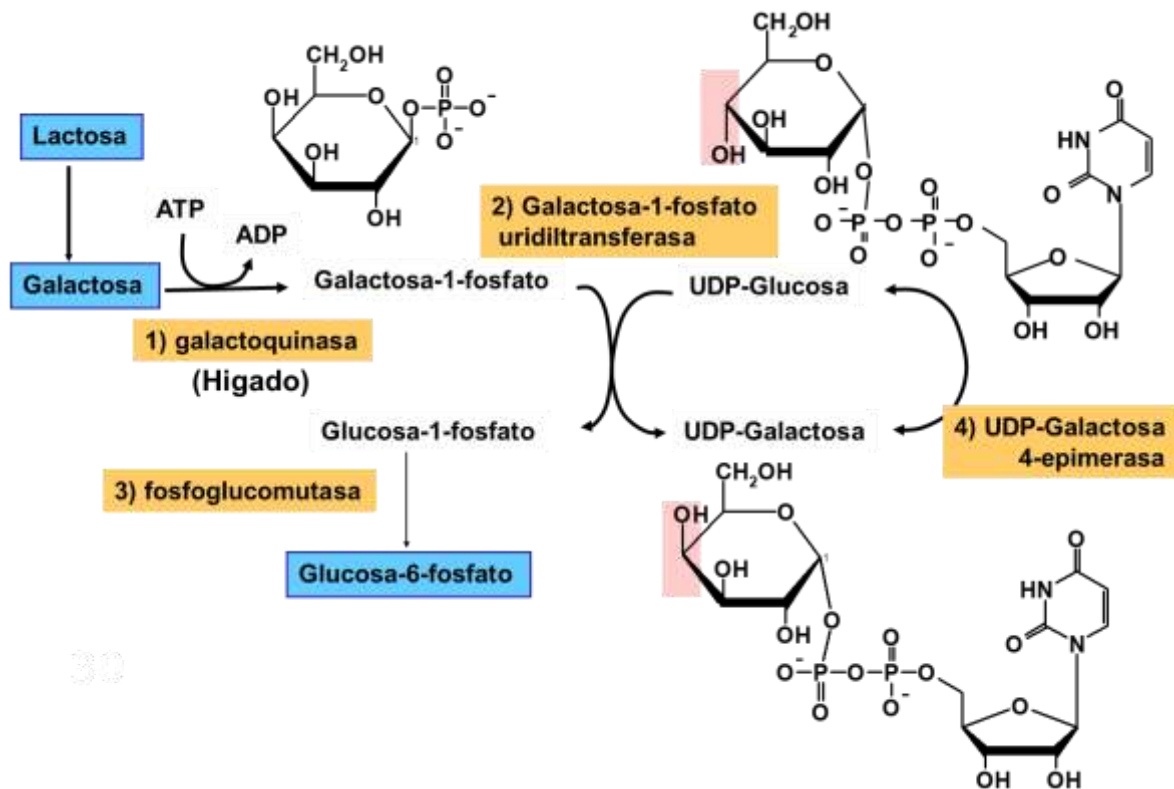


Figura 6. Metabolismo de la galactosa

Para que la galactosa pueda incorporarse a la vía glucolítica, es necesario que anteriormente haya sufrido una serie de transformaciones.

Cuando la galactosa proviene de la hidrólisis de la lactosa (β -D-galactosa) ha de convertirse en α -D-galactosa. Esta conversión es posible gracias a la actividad de la enzima **galactosa mutarotasa**.

Después en el hígado, se produce la fosforilación de la galactosa mediante la enzima **galactoquinasa 1** (galactokinasa 1, **GALK1**), produciendo galactosa 1-fosfato (galactosa 1-P) como se puede ver en la figura 6 en el primer paso. En esta reacción se consume una molécula de ATP.

A continuación, en el paso 2 de la figura 6, la galactosa 1-P adquiere un grupo uridilo procedente de la UDP-glucosa, activándose la galactosa a UDP-galactosa. En este paso interviene la enzima **galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT)** obteniéndose una molécula de glucosa 1-fosfato (glucosa 1-P).

A partir de la glucosa 1-P, gracias a la intervención de otra enzima denominada **fosfoglucomutasa (GALM)**, se obtiene una molécula de glucosa 6-fosfato (glucosa 6-P) como se observa en el paso 3 de la figura 6, pudiendo ser utilizada en varias vías metabólicas, siendo una de ellas la vía glucolítica para la obtención de energía.

En el paso último paso de la figura (paso 4), la **enzima UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE)** epimeriza la UDP-galactosa a UDP-glucosa para poder metabolizar mas moléculas de galactosa-1P. En esta reacción interviene NADH⁺. [1]

De este modo, por cada molécula de galactosa que entra en esta vía metabólica, se produce una de glucosa-1-P, siendo su entropía la siguiente:



5.3 Anomalías hereditarias en la metabolización de la galactosa:

5.3.1 Descubrimiento de la enfermedad:

El primer caso en la literatura fue informado por Von Reuss, pediatra austriaco, en 1908, publicado bajo el nombre de “excreción de azúcar en la infancia”, en el que se describía el caso de un bebé fallecido a las ocho semanas de vida que presentaba retraso del crecimiento, agrandamiento del hígado, del bazo y galactosuria.

Sin embargo, la primera descripción detallada de la galactosemia clásica fue dada por un científico alemán llamado Friedrich Goppert en 1917, quien estudió la enfermedad de tres hermanos que fallecieron a las pocas semanas de vida. Estos hermanos compartían síntomas y signos tales como hepatomegalia, galactosuria e ictericia. Goppert concluyó que dichos pacientes padecían un trastorno hepático familiar y que en tales casos la lactosa debería de ser reemplazada por otro azúcar como tratamiento para evitarles la muerte. [3]

Hasta entonces, los estudios realizados se centraban únicamente en comprender las manifestaciones clínicas.

Fue en 1956 cuando la causa de la galactosemia clásica fue identificada por un grupo dirigido por el bioquímico Kalckar gracias al hallazgo anterior del médico argentino Luis Federico Leloir, el cual descubrió la vía del metabolismo de la galactosa en la década de 1940.

El trabajo del danés Kalckar, estableció que los defectos en la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT) eran responsables de la mayoría de casos de galactosemia. Sin embargo, posteriormente se hizo evidente que existían otras dos formas de galactosemia: tipo II resultante de la deficiencia de la enzima galactoquinasa 1 (GALK1) y tipo III donde la enzima afectada era la UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE).

En 1963 se descubrió que la enfermedad podía ser diagnosticada a través de un método de screening o detección precoz en el recién nacido, el cual fue desarrollado por Guthrie y Paigen. [3]

Desde la década de 1970, se han ido determinado las ubicaciones cromosómicas y las secuencias de DNA de los tres genes responsables de la síntesis de las enzimas citadas anteriormente. También se ha descubierto la estructura de estas enzimas demostrando que la pérdida de su actividad enzimática es el resultado de un mal plegamiento de las cadenas de aminoácidos y por consiguiente, de una inestabilidad proteica. [4]

5.3.2 Concepto de galactosemia:

La galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa causando lesiones fundamentalmente en el hígado y en el sistema nervioso central.

Para que se produzca es necesario heredar dos copias mutadas del mismo gen, es decir, una copia mutada de cada progenitor. La mutación no está asociada a los cromosomas sexuales, por lo que puede darse tanto en hombres como en mujeres. [5]

Cada uno de los hijos de padres portadores de la misma mutación génica tiene un 25% de probabilidad de heredar la mutación de ambos progenitores y padecer la enfermedad. Por lo tanto, existe un 75% de probabilidades de que el niño no esté afectado por la enfermedad pero sea portador. Esta probabilidad sigue siendo la misma en cada embarazo.

En el metabolismo de la galactosa, como se ha observado en la figura 6, participan varias enzimas; sin embargo, las enzimas GALK1, GALT y GALE son las implicadas en desarrollo de la enfermedad. Dependiendo de la cantidad y del tipo de enzima deficiente, existen varios tipos de galactosemia, las cuales se explicarán con más detalle a continuación.

5.3.3 Tipos de galactosemia:

Tabla I. Resumen de los tipos de galactosemia: [elaboración propia]

Tipo de galactosemia	Enzima afectada	Cromosoma afectado	Incidencia
Galactosemia clásica o Déficit de galactosa 1-fosfato uridiltransferasa o Galactosemia tipo I	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Cromosoma 9	1/30.000- 60.000 recién nacidos
Déficit de galactoquinasa 1 o Galactosemia tipo II	Galactoquinasa 1	Cromosoma 17	1/100.000 recién nacidos
Déficit de UDP galactosa-4-epimerasa o Galactosemia tipo III	UDP Galactosa-4- epimerasa	Cromosoma 1	Muy rara

A) Galactosemia clásica (GALT) o galactosemia tipo I:

Código OMIM:

#230400; galactosemia, deficiencia de galactosa 1-fosfato uridiltransferasa, deficiencia GALT 606999, galactosemia clásica. [5]

Genética:

El gen que codifica la enzima **galactosa 1-fosfatouridiltransferasa** se denomina GALT, y está ubicado en el locus 9p13 del cromosoma 9. Cuando este gen sufre alguna mutación, existe una deficiencia de la enzima del 95% [5]

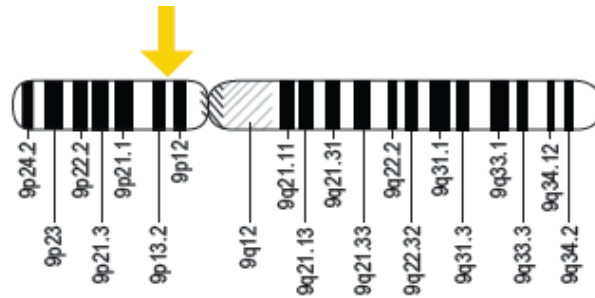


Figura 7. Localización del gen GALT [5]

Se han descrito múltiples mutaciones, con diferentes repercusiones clínicas; en caucásicos, las mutaciones más comunes son la pK285N, pL195P y **pQ188R**, siendo esta última la más frecuente en Europa y España (74%). [2] [6]

La mutación **pQ188R** está caracterizada por la sustitución de un residuo de arginina por glutamina en 188. [6]

Fisiopatología:

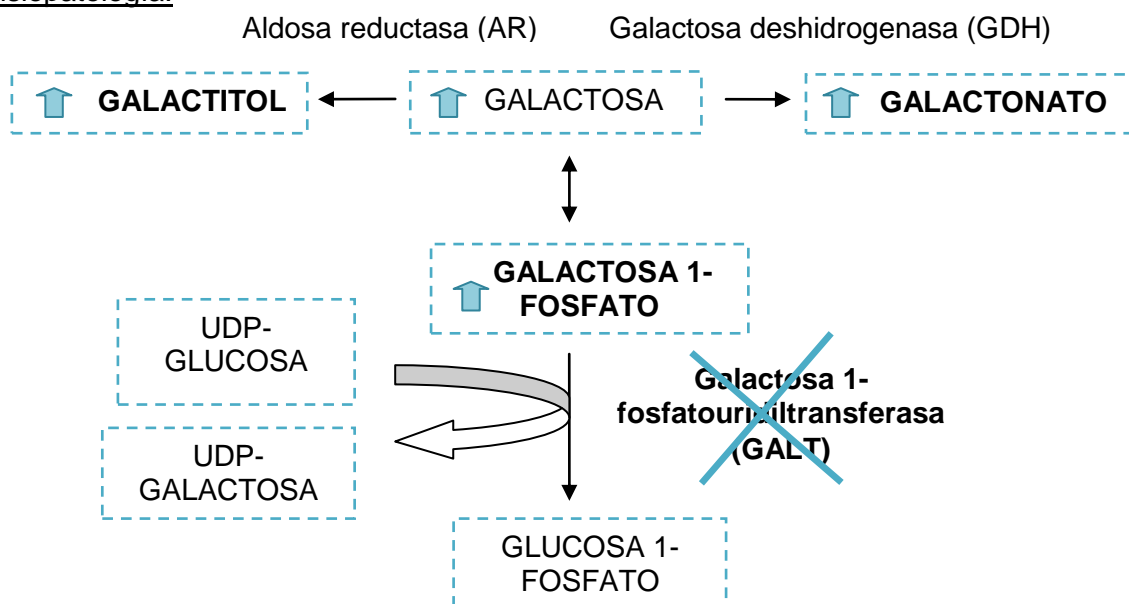


Figura 8. Fisiopatología. Deficiencia de enzima GALT [elaboración propia]

Debido a la falta de enzima galactosa 1-P uridiltransferasa (GALT) el sustrato galactosa 1-P no puede ser convertido a glucosa 1-P, por lo que ante la ingesta de galactosa se produce un aumento de galactosa plasmática y galactosa 1-P eritrocitaria junto con galactosuria (excreción de galactosa por la orina). [3]

La galactosa 1-P en exceso es convertida a galactosa, y ésta a su vez a galactitol y/o a galactonato por vías alternativas del metabolismo.

La formación de **galactitol** es debida a la actividad de la enzima **aldosa reductasa** (AR) que gracias a la coenzima NADPH, convierte el exceso de galactosa en galactitol, polialcohol que se acumula en el cerebro provocando edema cerebral, en el hígado provocando cirrosis e insuficiencia y en el cristalino causando cataratas al producirse la desnaturalización de las proteínas. Parte del galactitol es excretado por la orina. [7]

El galactitol también recibe el nombre de dulcitol.

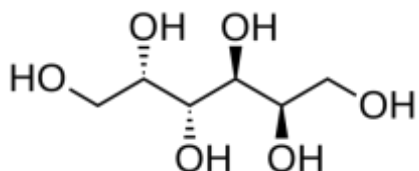
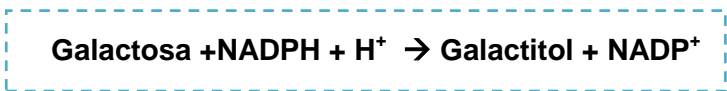


Figura 9. Reacción de formación del galactitol y fórmula química del mismo

La formación de **galactonato** se produce por la acción de la enzima **galactosa deshidrogenasa** (GDH), que oxida a la galactosa. El galactonato puede utilizarse para producir energía a través de la vía de las pentosas, pero también se acumula en el organismo aunque ésta es menos perjudicial que la del galactitol. [7]

Manifestaciones clínicas:

Los síntomas suelen ser rechazo al alimento, manifestaciones tóxicas generales incluyendo **alteraciones hepáticas, neurológicas y formación de cataratas**.

El 76% de los neonatos presentan síntomas antes de la cuarta semana de vida. [2]



Figura 10. Consecuencias de la enfermedad [8]

Tabla II. Manifestaciones clínicas de la galactosemia clásica: [5]

Manifestaciones clínicas	Porcentaje (%)
Alteraciones en la alimentación	
Intolerancia a los alimentos	76
Alimentación deficiente	23
Vómito	47
Diarrea	12
Alteraciones neurológicas	
Letargia	16
Convulsiones	1
Retraso del desarrollo	29
Alteraciones hepáticas	
Daño hepatocelular	89
Ictericia	74
Hepatomegalia	43
Hipertransaminasemia	10
Alteraciones de la coagulación	9
Edema, ascitis	4
Septicemia	10

Variante de Duarte:

Es una variante de la galactosemia clásica, en la que el gen que codifica a la enzima GALT sufre la mutación pN314D, la cual está caracterizada por la sustitución del aminoácido aspartato por el aminoácido asparragina en el residuo 314. [3]

Esta tipo de galactosemia suele presentarse junto a uno de los alelos de la galactosemia clásica.

La actividad de la enzima GALT disminuye un 75% en los individuos heterocigóticos (alelo de la galactosemia clásica + alelo Duarte) y un 50% en los individuos homocigóticos (alelo de Duarte + alelo de Duarte). [3]

Su prevalencia es del 2-8% en poblaciones de Europa siendo más frecuente en la raza negra. [6]

En relación a las manifestaciones clínicas, las personas con galactosemia de Duarte generalmente tienen síntomas menos severos que las personas con galactosemia clásica.

B) Galactosemia por deficiencia de galactoquinasa 1 (GALK1) o galactosemia tipo II:

Código OMIM:

#230200; deficiencia de galactokinasa, deficiencia GALK, Galactosemia II. [5]

Genética:

El gen GALK1 está ubicado en el locus 17q24 del cromosoma 17. Cuando hay una mutación en el mismo, existe un déficit de enzima galactoquinasa 1 (GALK1). La principal mutación en el gen GALK1 es P28T. [2] [6]

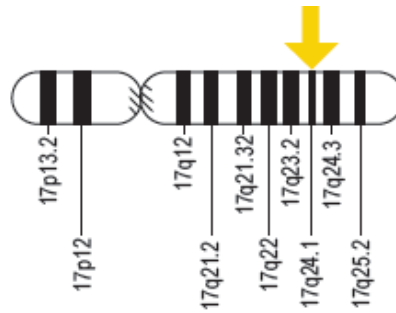


Figura 11. Localización del gen GALK1 [5]

Fisiopatología:

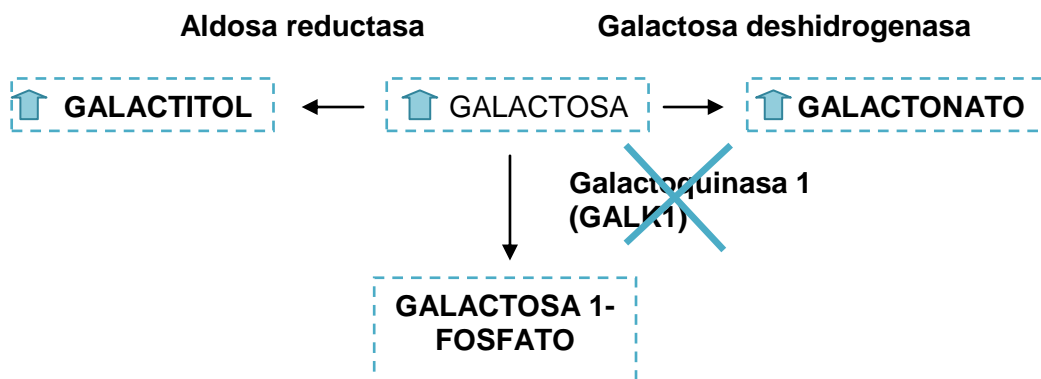


Figura 12. Fisiopatología. Deficiencia de enzima GALK1 [elaboración propia]

Al existir una deficiencia en la enzima GALK1, la galactosa no puede metabolizarse en su totalidad, por lo que ésta se acumula en la sangre activando la síntesis de galactitol y galactonato.

A diferencia de los que padecen galactosemia clásica, los pacientes con deficiencia de galactoquinasa 1 no acumulan galactosa 1-P. [3]

Manifestaciones clínicas:

Este tipo de galactosemia no causa trastornos neurológicos ni daño hepático, siendo la presencia de cataratas bilaterales la única manifestación clínica de la enfermedad. [3]

C) Galactosemia por deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa (GALE) o galactosemia tipo III:

Código OMIM:

#230350; deficiencia de galactosa epimerasa, deficiencia GALE, Galactosemia III, deficiencia de UDP-Galactosa-4-epimerasa. [5]

Genética:

El gen GALE es el gen que codifica la síntesis de la enzima UDP-galactosa-4-epimerasa y está situado en el locus 1p36 del cromosoma 1. Cuando este gen está mutado, existe una deficiencia de la enzima GALE. Las principales mutaciones en el gen GALE son V94M, N34S y L183P. [2] [6]

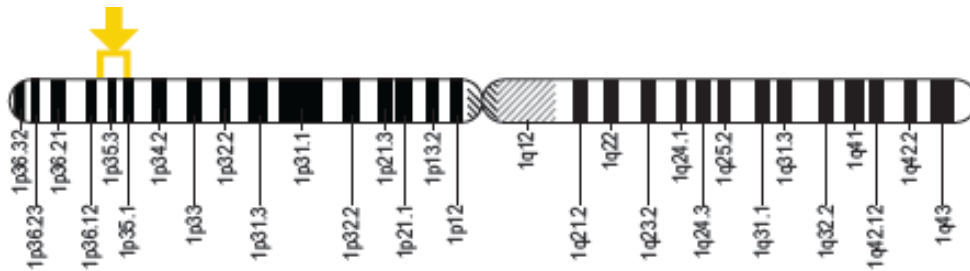


Figura 13. Localización gen GALE [5]

Fisiopatología:

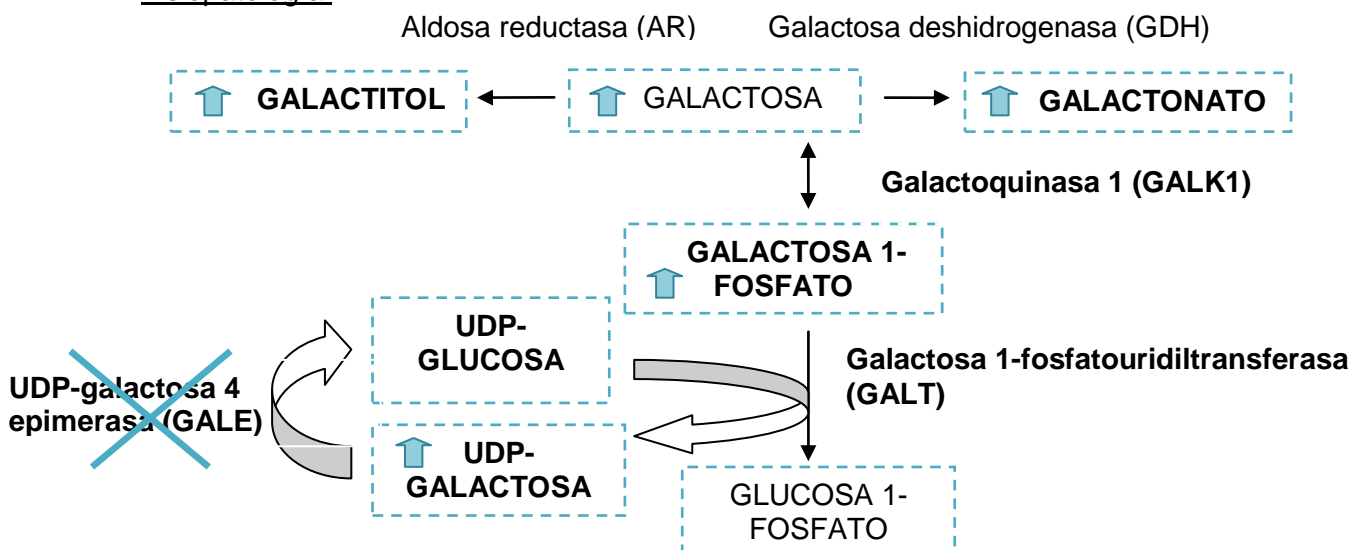


Figura 14. Fisiopatología. Deficiencia de enzima GALE [elaboración propia]

En este tipo de galactosemia existe un fallo en la reacción reversible que transforma la UDP-galactosa en UDP-glucosa y viceversa. Como consecuencia de ello, se produce un acumulo de UDP-galactosa y galactosa-1-P en la sangre. El UDP-galactosa se utiliza para la síntesis de macromoléculas glucosiladas y la galactosa 1-P para sintetizar galactitol y galactonato. [2] [3]

En función de los tejidos en los que se expresa el déficit enzimático pueden darse tres situaciones:

- Deficiencia generalizada de epimerasa caracterizada por la pérdida parcial de la actividad de epimerasa (GALE) en todos los tejidos.
- Deficiencia intermedia de epimerasa que resulta de la pérdida parcial de la actividad de la enzima en varios tejidos.
- Deficiencia periférica de epimerasa que resulta de la pérdida parcial de la enzima solo en algunos tipos de células.

Manifestaciones clínicas:

Aquellos que presentan un déficit enzimático severo como es en el caso de la deficiencia generalizada de la enzima, presentan una clínica muy parecida a la de la galactosemia clásica; sin embargo aquellos con una deficiencia periférica de la enzima son asintomáticos. [2]

5.3.4 Cribado neonatal y diagnóstico:

Los países de la Unión Europea que actualmente tienen implementado el cribado neonatal de la galactosemia son los siguientes: Alemania, Austria, Bélgica (francesa), Dinamarca, España (Galicia), Grecia, Holanda, Irlanda, Italia, Suecia y Suiza.

Según la subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiológica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en España, el cribado de galactosemia se realiza únicamente en la comunidad de Galicia desde 2002. [9]

En el programa de detección precoz ofrecido en la cartera básica común del Sistema Nacional de Salud español se estudió incorporar la galactosemia clásica realizándose

un informe en el que se estudiaron los aspectos a considerar en la decisión de incorporar ésta enfermedad, incluidos los costes y resultados en salud con la detección precoz de la enfermedad.

Según los resultados de dicho informe, el cribado neonatal de la galactosemia clásica no es coste-efectiva y recomiendan realizarse investigaciones adicionales especialmente sobre la probabilidad de muerte precoz y aparición de síntomas en ausencia de cribado, así como explorar la posibilidad de implantar un programa de cribado selectivo en recién nacidos que presenten síntomas clínicos y/o signos bioquímicos. [10]

Diagnóstico de sospecha:

Actualmente en España (a excepción de Galicia) no existe un examen sistemático neonatal para el diagnóstico de un error congénito en el metabolismo de la galactosa, por lo que hay que sospechar en aquellas personas que presenten manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles con la presencia de la enfermedad.

Clínica de sospecha:

- Síntomas tóxicos: vómito, diarrea, rechazo al alimento, falta de apetito y depresión neurológica.
- Afectación oftalmológica: cataratas.
- Fracaso hepático grave: ictericia, hepato y esplenomegalia, ascitis y diátesis hemorrágica.
- Tubulopatía proximal.
- Inmunosupresión: sepsis por E.coli.

Bioquímica inespecífica:

- Disfunción hepática: hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, déficit de protombina, ↑↑ GPR, GGT, GOT, LDH, ácidos biliares plasmáticas, hipoglucemia.
- Tubulopatía proximal renal: acidosis hiperclorémica, glucosuria, aminoaciduria, albuminuria.

Diagnóstico de certeza:

La identificación de niveles elevados de galactosa y la presencia de galactitol en sangre y en orina indican que existe un bloqueo en cualquiera de las vías del metabolismo de la galactosa. [2]

Bioquímico:

→ Determinación de metabolitos:

- Determinar la concentración de galactosa libre en plasma. El parámetro es positivo cuando el valor es mayor de 10 mg/dL.
- Determinar la concentración eritrocitaria de galactosa 1-P, que puede alcanzar hasta 120 mg/dL. Cuando se está siguiendo una dieta libre de lactosa los niveles son ≥ 1 mg/dl aceptándose como valor correcto 4mg/dl; sin embargo los niveles normales son < 1 mg/dl. [11]
- Determinar la concentración de galactitol en plasma y en orina. En orina es medido mediante el método de dilución de isótopos por GC/MS (cromatografía de gases y espectrometría de masas). [5]

→ Determinación enzimática:

- Determinar la concentración de las enzimas implicadas en el metabolismo de la galactosa en hematíes, fibroblastos y/o en biopsia hepática.

Molecular o genético:

Los tests genéticos definen el genotipo de la mutación identificando el tipo de galactosemia y establecen el pronóstico de la enfermedad.

A través del análisis de la secuencia del gen se identifican todas las mutaciones comunes involucradas en la enfermedad así como otras variantes, microdeleciones e inserciones y mutaciones en los sitios de splicing. [5] [12]

5.3.5 Complicaciones:

Se ha demostrado que un diagnóstico precoz junto con un buen seguimiento del tratamiento nutricional reduce la probabilidad de padecer complicaciones de salud a largo plazo, sin embargo, no implica que los pacientes estén exentos de desarrollarlas pues existen complicaciones que no están relacionadas con el diagnóstico y tratamiento. [6]

Las complicaciones que mejoran con el diagnóstico temprano y la instauración del tratamiento son las siguientes:

→ Daño hepático:

Un 82% de los pacientes con galactosemia clásica presentan hepatomegalia; las lesiones hepáticas se agravan cada día y se vuelven irreversibles si el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad no se realiza precozmente.

Es preciso abordar el tratamiento dietético en los primeros 10 días de vida para revertir el daño.

→ Cataratas:

Son una complicación frecuente en el periodo neonatal y son siempre bilaterales.

Se ha observado que la cumplimentación estricta y exhaustiva de la dieta exenta de lactosa y baja en galactosa disminuye el número de casos de cataratas, ya que éstas se producen en periodos en los que la concentración de galactosa es elevada en sangre, y por tanto en el cristalino, por lo que su severidad es variable.

Si existen cataratas es preciso remitir al paciente a un oftalmólogo para la evaluación de las mismas. Aquellos pacientes que no las hayan desarrollado deberán consultar con un oftalmólogo a los 5 años de edad y en la adolescencia para revisión rutinaria.

→ Complicaciones óseas:

En los pacientes con galactosemia es habitual la presencia de complicaciones óseas debido al déficit de calcio y vitamina D de la dieta.

La osteopenia se debe evaluar mediante la determinación de calcio plasmático, fósforo y 25 hidroxivitamina D anualmente y/o según la pauta médica. El método preferido y más utilizado para medir la densidad mineral ósea (DMO) en niños es la densitometría de rayos X. El sitio indicado para medir la densidad es la columna lumbar.

Por ello es necesario indicar el consumo de suplementos para alcanzar las ingestas recomendadas.

→ Función gonadal:

La prevalencia de insuficiencia ovárica primaria (IOP) es de un 80% en mujeres con galactosemia, ya que los metabolitos de la galactosa inducen daño al ovario aumentando la apoptosis crónica del mismo, lo que conduce a la atrofia ovárica.

Esta condición además está asociada a hipogonadismo hipergonadotrópico y a problemas psicológicos como la depresión, por lo que la instauración de un tratamiento nutricional, hormonal y farmacológico precoz puede mejorar e incluso revertir las complicaciones.

En relación al hombre, no se han encontrado datos que respalden anomalías estructurales en el tracto reproductivo que podrían conducir a la infertilidad, pero si hay datos preliminares que sugieren una mayor prevalencia de criptorquidia (descenso incompleto de los testículos) y bajo volumen de semen. [13]

→ Concentración de amoniaco e hipoglucemias:

En las situaciones en las que la enfermedad no está tratada, se observa un aumento de la concentración de amoniaco en sangre, metabolito tóxico para el organismo, contribuyendo junto con hipoglucemias al coma y/o a la muerte; si el diagnóstico y el tratamiento se inicia precozmente la concentración de amoniaco disminuye y las hipoglucemias desaparecen. [2] [14][15]

Existen complicaciones que no están relacionadas ni con el diagnóstico temprano ni con el tratamiento dietético, por lo que pueden desarrollarse:

→ Trastornos cognitivos:

Aunque los pacientes con galactosemia clásica sean diagnosticados y tratados precozmente, pueden presentar un coeficiente intelectual promedio inferior a la media.

Sin embargo, existe una gran variabilidad interindividual, existiendo personas con coeficientes intelectuales por encima de la misma.

Han de ser evaluados por un psicólogo al finalizar el primer año de vida. Posteriormente la evaluación dependerá del retraso de las diferentes áreas del desarrollo.

Las causas de estas diferencias están por esclarecer ya que el coeficiente intelectual no se correlaciona significativamente con la edad de diagnóstico de la enfermedad, con el tiempo consumiendo lactosa, o con la cumplimentación de un régimen dietético estricto.

→ Trastornos del lenguaje, del habla y motores:

Las pruebas de desarrollo del lenguaje y motor deben realizarse a los 2-3 años de edad, utilizando escalas como la Bayley de desarrollo infantil y niños pequeños (BSID).

Las principales afecciones descritas en relación al lenguaje y al habla son el retraso en la adquisición del lenguaje, apraxia/dispraxia verbal y disartria.

La apraxia/dispraxia es un trastorno neurológico grave de la coordinación de la musculatura orofacial que afecta a la planificación y programación de los movimientos articulatorios para la producción del lenguaje. Se estima que es un trastorno común en pacientes con galactosemia pero la prevalencia se desconoce por no existir criterios claros y concisos para su diagnóstico.

Los trastornos motores más comunes son el temblor, la distonía y la ataxia. El 66% de los pacientes con galactosemia presenta algún tipo de disfunción motora.

A día de hoy, la mayor parte de los estudios sugieren que el deterioro cognitivo, los defectos del lenguaje y los trastornos motores tienen su origen en la etapa prenatal aunque no se descarta que la ingesta de lactosa incremente la toxicidad.

5.4 Tratamiento y monitorización:

En primer lugar es necesario diferenciar la intolerancia a la lactosa de la galactosemia ya que las causas, la sintomatología y las consecuencias son completamente diferentes, siendo la galactosemia una patología más grave.

Las personas intolerantes a la lactosa poseen un déficit de lactasa, adquirida o heredada, cuyos síntomas son principalmente dolor abdominal, meteorismo y heces líquidas después de ingerir productos lácteos, pero no tienen ninguna complicación a largo plazo. [16]

5.4.1 Tratamiento dietético y nutricional:

La cantidad de galactosa de la dieta ha de disminuirse o incluso eliminarse ante la menor sospecha, incluso antes de confirmar el diagnóstico, ya que si no es así el 75% de los recién nacidos puede morir. [17]

El plan dietético es para toda la vida, por lo que ha de ser un plan de alimentación sano, equilibrado y adecuado a las necesidades del paciente. Dependerá de factores como la edad, el peso, el estado de salud general y el resultado de los análisis de sangre y orina, ya que algunos parámetros son de gran utilidad para ajustar el tratamiento dietético. [2]

Dieta libre de lactosa y pobre en galactosa:

La ingesta media diaria de galactosa en una persona adulta es de 6,5 a 10 gramos. En personas con galactosemia se recomienda seguir una dieta restrictiva que no supere la cantidad de galactosa indicada en la tabla V. [2][12]

Tabla IV. Ingesta máxima de galactosa/día en función de la edad: [2]

Etapas de la vida	Cantidad de galactosa máxima al día
Lactante	50 mg
Niño	150-200 mg
Adulto	250-300 mg

Una dieta estricta de 40 mg/día de galactosa se pauta en aquellos casos en los que la deficiencia enzimática es severa, como por ejemplo en los casos de galactosemia clásica. Sin embargo, pueden existir casos en los que el paciente pueda tolerar mayor cantidad del azúcar. **Es por ello que la cantidad de galactosa aportada en la dieta dependerá del tipo de galactosemia y de la actividad residual de la enzima afectada.**

Aquellos individuos que poseen una actividad residual de la enzima GALT de un 10-50%, pueden seguir una dieta exenta de lactosa hasta los 4 meses y a partir de ese momento comprobar de un modo progresivo y bajo controles de monitorización, el efecto de la introducción de la galactosa en la dieta hasta encontrar el umbral que no produzca toxicidad. [12]

Los protocolos de soporte nutricional para la galactosemia han dividido los alimentos en tres grupos (la cantidad de galactosa viene por cada 100 g de alimento) [2][12]:

- Los de **libre utilización** porque prácticamente no poseen galactosa en su composición (≤ 5 mg/100 g).
- Los que deben ser usados con **prudencia y bajo controles analíticos seriados**, porque contienen de media entre 5-20 mg/100 g de galactosa.
- Los **prohibidos** porque son muy ricos en galactosa (> 20 mg/100g).

Tabla VII. Recomendaciones del uso de los alimentos en la dieta para galactosemia en el contexto de una dieta saludable: [18]

	De libre utilización	Consumo ocasional	No recomendados
Leche y derivados	Fórmulas de soja	Fórmulas de soja con harina de soja	Leche y derivados lácteos: flanes, cremas, yogures, quesos y bebidas con leche
Cereal	Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz. Todas las pastas manufacturadas sin leche (fideos, macarrones, espaguetis)	Harina de soja	Todos los alimentos manufacturados con leche
Grasa	Aceite de oliva virgen extra		Mantequilla, nata, margarina con leche, productos con caseinato, aceites vegetales, grasas saturadas
Verdura y fruta	Alcachofa, espárragos, calabacín, remolacha, coliflor, apio, cardo, col rizada, lechuga, champiñón, perejil, rábano, berenjena, zanahoria, cebolla, brócoli, repollo, pepino, nabo, patata, espinacas, judías verdes. Melón, uva, pomelo, naranja, fresas, mango y albaricoque	Calabaza, coles de bruselas, pimientos, puerro, tomate. Manzana, melocotón, kiwi, sandía, plátano, pera	Guisantes. Papaya, caqui, arándanos
Proteicos	Buey, pollo, ternera, codero, cerdo, jamón, pescado, marisco, huevo		Conservas y cocinados con leche, vigilar los embutidos, jamón cocido, etc, vísceras como sesos, riñones, hígado, bazo
Legumbre semillas	Cacahuetes, nueces, olivas	Pipas de girasol	Garbanzos, lentejas, alubias, guisantes, avellanas, pasas

A pesar de haber dividido los alimentos en tres grandes agrupaciones (de libre utilización, a utilizar con precaución y prohibidos), dentro de cada agrupación existen variaciones en relación a la cantidad de galactosa que tiene cada alimento. Por ejemplo, dentro del grupo de las frutas de libre utilización se encuentra el melón y el mango; sin embargo la cantidad de galactosa que tiene cada fruta es diferente. Lo mismo ocurre si comparamos el espárrago con el pomelo, ambos están dentro de la agrupación de consumo libre pero tienen diferentes cantidades de galactosa.

Dependiendo entonces del tipo de galactosemia y de la deficiencia enzimática se pueden elegir aquellos alimentos dentro de una agrupación que contengan más o menos galactosa en su composición.

Tabla VI. Contenido aproximado en galactosa **soluble** de algunos alimentos (mg/100g de alimento): [2]

mg de galactosa	Alimento
Menos de 5 mg	FRUTAS: Albaricoque, aguacate, melón, uva, pomelo, naranja, fresas, mango, olivas verdes VERDURAS: Espárrago, remolacha de azúcar, repollo, coliflor, apio, pepino, berenjena, col rizada, rábano, espinaca, calabacín, lechuga, acelga, maíz, pimiento rojo/verde
Entre 5 y 10 mg	FRUTAS: manzana, melocotón, plátano, pera VERDURAS: judías, brócoli, zanahoria, cebolla, nabo, patata
Entre 10 y 20 mg	FRUTAS: kiwi, sandía, dátil y piña VERDURAS: col de Bruselas, calabaza, batata, tomate
Entre 20 y 30 mg	FRUTAS: papaya, caqui, arándano
Entre 30 y 50 mg	VERDURA/LEGUMBRE: soja y alubia pinta
Más de 100 mg	LEGUMBRES: lentejas, judías blancas y guisantes
Más de 400 mg	FRUTOS SECOS: higos secos, pasas y avellanas LEGUMBRES: garbanzos

Un ejemplo práctico de un plan de alimentación a seguir por estos pacientes viene indicado en la tabla V.

Tabla V. Ejemplo de plan dietético para pacientes afectados de galactosemia: [Elaboración propia]

<p style="text-align: center;">Desayuno</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sustitución del lácteo por: bebida de soja/avena/almendras - Cereales: de desayuno*, pan blanco, pan integral, copos de avena, cereales de maíz, galletas* - Fruta: zumo, pieza de fruta - Se puede añadir miel, café, cacao, azúcar, aceite de oliva virgen, jamón cocido*, jamón serrano, etc.
<p style="text-align: center;">Almuerzo/Merienda</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cereal: pan blanco o integral, sésamo - Fruta: zumo o pieza de fruta - Bebida de soja/avena/almendras - Yogur de soja - Frutos secos - Se puede añadir jamón cocido*, jamón serrano, aceite de oliva virgen.
<p style="text-align: center;">Comida/Cena</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pan blanco o integral. - Primer plato: verdura, pasta, arroz, patatas, legumbres[^] - Segundo plato: carne blanca, carne roja, pescado blanco, pescado azul, huevo - Postre: fruta o yogur de soja - Añadir aceite de oliva virgen

*Hay que leer cuidadosamente las etiquetas en alimentos como cereales de desayuno, fiambres y productos manufacturados, pues pueden contener trazas de lactosa.

[^]La incorporación de las legumbres a la dieta dependerá del tipo de galactosemia y de la actividad residual de la enzima del paciente.

Hay que tener especial cuidado con los alimentos manufacturados como helados, galletas, productos enlatados y de confitería, etc, pues en la mayoría de ellos se desconoce el contenido de lactosa. [2]

En la industria alimentaria también se emplean sustancias que pueden contener galactosa o lactosa como la leche en polvo, caseína, caseinato, hidrolizado de caseína, caseinato de sodio, caseinato de calcio, cuajada, lactulosa, lactoalbúmina y sólidos de suero lácteo, que resultan perjudiciales para el paciente por ser sustancias extraídas de la leche de mamíferos.

En ocasiones la lactosa se utiliza como excipiente farmacéutico en medicamentos, por lo que es preciso vigilar cualquier tratamiento farmacológico a pautar siempre que la duración del mismo sea prolongada. [2]

Tratamiento dietético de la mujer embarazada:

En el caso de que la madre tenga galactosemia, es necesario que elimine de su dieta la lactosa y reduzca la cantidad de galactosa ya que, además de disminuir la probabilidad de sufrir complicaciones de salud a largo plazo, asegura que los metabolitos tóxicos derivados de las rutas metabólicas alternativas del azúcar no se acumulen en el líquido amniótico evitando la intoxicación del feto.

Si es el feto el que tiene galactosemia, la madre deberá eliminar también la lactosa y la galactosa de su dieta para evitar que sean utilizados por él. [2]

¿Los recién nacidos pueden ingerir leche materna?:

En la práctica existen muy pocas situaciones en las que la lactancia materna está contraindicada. Una de ellas se produce cuando el recién nacido tiene galactosemia, por lo que se debe suspender la lactancia materna o lactancia artificial, sustituyendo la alimentación por fórmulas de soja como Isomil® y Prosobee®.

Las fórmulas cuya fuente de proteínas provienen de un hidrolizado de proteínas vacunas no están aconsejadas, pues contienen residuos de lactosa unidos a las proteínas, es decir, unidos a la caseína y a la seroalbúmina.

La alimentación complementaria en un bebé galactosémico se inicia a la edad habitual, es decir, a los 4-6 meses de edad. Sin embargo, deberán consumir alimentos con bajo contenido en galactosa para no perjudicar su salud. [19]

Suplementación de micronutrientes:

Calcio:

Durante el primer año de vida, la ingesta de calcio es adecuada al consumir fórmulas enriquecidas; sin embargo a partir del primer año es necesario suplementar porque no se alcanzan las recomendaciones en la dieta oral. Las ingestas recomendadas de calcio vienen recogidas en la tabla VIII.

La suplementación siempre es por vía oral y su dosis dependerá de los niveles de calcio en sangre; se utilizará carbonato cálcico o pidolato cálcico por su menor efecto quelante y nunca lactobionato de calcio porque es una fuente significativa de galactosa.

Mientras dure el tratamiento con la suplementación es necesario monitorizar el calcio en orina con el fin de detectar hipercalciuria por sobredosificación. [2] [12]

Tabla VIII. Ingestas dietéticas recomendadas de calcio: [20]

Edad	Necesidades de calcio al día
0-6 meses	400 mg
7-12 meses	525 mg
1-3 años	600 mg
4-5 años	700 mg
6-9 años	800 mg
Adolescentes de 10-19 años	1300 mg
Hombres de 20-59 años	1000 mg
Hombres ≥ 60 años	1200 mg
Mujeres de 20-49 años	1000 mg
Mujeres ≥ 50 años	1200 mg
Gestación (segunda mitad)	1300 mg
Lactancia	1300 mg

Vitamina D:

Se recomienda consumir suplementos de vitamina D junto con los suplementos de calcio, pues los galactosémicos suelen presentar deficiencia, ya que la vitamina D se encuentra también fundamentalmente en lácteos. [2] [12]

Las ingestas recomendadas de vitamina D vienen indicadas en la tabla IX.

Además, su consumo favorece la absorción de calcio, asegurándonos así de que los suplementos de calcio sean absorbidos óptimamente.

Es importante que desde el momento del nacimiento el bebé esté expuesto al sol, pues gran parte de la vitamina D se sintetiza gracias a la luz solar.

Tabla IX. Ingestas dietéticas recomendadas de vitamina D: [20]

Edad	Necesidades de vitamina D al día
0-12 meses	10 µg
1-9 años	15 µg
Adolescentes y adultos de 10-59 años	15 µg
≥ 60 años	20 µg
Gestación (segunda mitad)	15 µg
Lactancia	15 µg

5.4.2 Tratamiento hormonal:

Además del tratamiento nutricional también existe la posibilidad de seguir un tratamiento hormonal en el caso de mujeres que presenten déficit de la enzima GALT e hipogonadismo hipergonadotrópico.

El tratamiento hormonal consiste en administrar estrógenos a partir de los 13 años siempre y cuando las gonadotropinas estén altas y el estradiol bajo.

[2]

5.4.3 Líneas de investigación en el tratamiento de la galactosemia:

Las enzimas son proteínas y su incorrecto plegamiento es la causa más probable de la mayoría de los casos de galactosemia, por lo que actualmente se está tratando de descubrir moléculas que estabilicen y promuevan dicho plegamiento aumentando así la actividad enzimática. Estas moléculas se denominan “chaperonas farmacológicas” y tienen potencial para restaurar la actividad de la enzima y aliviar y/o prevenir los síntomas de la enfermedad. [4]

Al existir producción endógena de galactosa, otra línea de investigación sugiere que a pesar de la restricción exógena de galactosa, la endógena puede producir “autointoxicación”. Esto puede ser un problema mayor que la restricción de fuentes exógenas en el tratamiento de niños mayores y adultos que ya no dependen de la leche como fuente primaria de energía; por ello se están investigando nuevos enfoques para reducir la producción endógena de galactosa 1-P. [21]

5.4.4 Monitorización y control del tratamiento:

Los marcadores que se utilizan para el seguimiento dietético son fundamentalmente los niveles de galactosa 1-P- eritrocitaria y galactitol en sangre.

Al iniciar la pauta dietética libre en lactosa y baja en galactosa, estos marcadores descienden rápidamente pero solo llegan a normalizarse por completo en variantes o formas de la enfermedad con mucha actividad residual como es el caso de la variante de Duarte.

Los valores máximos que se aceptan como buenos bajo una dieta estricta son:

4 mg de galactosa-1-P y de 25-30 μ mol/l de galactitol plasmático

Control general de la evolución de los pacientes:

La frecuencia de los controles (tabla X) y los exámenes dependen de cada paciente, ya que se establecen en función de sus necesidades.

Tabla X. Frecuencia teórica de los controles:

Edad	Tiempo
< 1 años	Cada 3 meses
1-4 años	Cada 4 meses
> 8 años	Cada 6 meses
> 18 años	Anual

El protocolo sistemático de seguimiento y monitorización de la enfermedad consta de:

- Un examen clínico: peso, talla, perímetro craneal en bebés.
- Un examen neurológico con valoración del cociente intelectual y del lenguaje.
- Una encuesta dietética y del tratamiento.
- Unos exámenes complementarios:

→ Análisis bioquímico:

- **General:** hemograma, iones, proteínas totales, función hepática y renal, calcio, fosforo, fosfatasa alcalina y cociente calcio/creatinina en orina. Realizar al diagnóstico y semestralmente hasta los 18 años de vida, posteriormente cada dos años y en función de las necesidades de cada paciente.
- **Específico:** galactosa 1-fosfato eritrocitaria y galactitol. Realizar al diagnóstico y trimestralmente durante el primer año de vida, posteriormente cada 6 meses entre los 2 y 18 años; después una vez al año.

→ Examen oftalmológico: realizar una vez al año hasta los 18 años de edad. Posteriormente una vez cada dos años.

- Densitometría ósea: realizar a la edad de 2,4, 8,12 y 16 años por métodos como DEXA o ultrasonidos.
- Electroencefalograma. Realizar en función de la evolución del paciente.
- Resonancia magnética nuclear. Realizar en función de la evolución del paciente.
- Examen de la función gonadal: realizar test de LH-RH lo más pronto posible en mujeres (antes de los 6 meses de vida). Repetir a los 10 y 12 años. [2]

6. CONCLUSIÓN

Tras conocer la fisiopatología de la enfermedad, es de vital importancia controlar la ingesta de galactosa en la dieta para evitar complicaciones, pues en la actualidad es el único tratamiento disponible para todos los pacientes.

Es por ello, que la alimentación cobra un papel relevante en el tratamiento de la patología y con profesionales expertos en nutrición humana y alimentación, junto con otros profesionales sanitarios, los enfermos pueden aumentar su calidad de vida.

En el anexo muestro un ejemplo de una dieta programada de una semana para un adulto. Para su elaboración he utilizado el programa de calibrado EasyDiet.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica. 7thed. Barcelona: Reverté; 2015.
- [2] Cocho de Juan JA, García Jiménez I, Vitoria Miñana I, Benítez Brito N. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores del metabolismo de la galactosa. En: Gil Ortega D, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamientos de los errores congénitos del metabolismo. 2^a ed. Majadahonda: AECOM; 2018. p. 111-123.
- [3] Ponton RA. Errores congénitos del metabolismo: galactosemia. Invenio. 2003; 6(11): 113-120.
- [4] Timson DJ. The molecular basis of galactosemia. Past, present and future. Gene. 2016 Sep 10;589(2):133–141.
- [5] González Andrade F, López Pulles R, Aguinaga G, Raza X, Echevarría S, Fuenmayor G. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. Guía de Práctica Clínica (GPC). Quito: Programa Nacional de Genética (PRONAGE) y Dirección Nacional de Normalización; 2013.
- [6] Varela-Lema L, Paz-Valiñas L, Atienza Merino G. Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión Sistemática. Galicia: Instituto de Salud Carlos III y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia; 2014.
- [7] Gil Hernández A. Tratado de Nutrición, tomo I; Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. En: Sánchez de Medina Contreras F, coordinador. 2^a ed. Madrid: Panamericana; 2010.
- [8] Clínica DAM, especialidades médicas [sede Web]. Madrid: A.D.A.M quality; 2011 [actualizado en abril 2016; consultado en marzo 2018]. Imagen de la galactosemia. Disponible en: <https://www.clinicadam.com/imagenes-de-salud/17187.html>
- [9] Vizoso Villares R. Actualización del programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal. Santiago de Compostela: Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública y Consellería de Sanidad; 2010.

- [10] García Pérez L, Valcárcel Nazco C, Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Briones Godino P, Ruíz Pons M, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica. Santa Cruz de Tenerife: Instituto de Salud Carlos III y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS); 2013.
- [11] Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington; 2000.
- [12] López Galera RM. Curso “on line” de cribado neonatal. Tema 10: galactosemia; 2014.
- [13] Gubbels CS, Welt CK, Dumoulin JC, Robben SG, Gordon CM, Dunselman GA, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J Inher Metab Dis*. 2013; 36(5):799-86.
- [14] Galactosemia Support Group [sede Web]. UK:ShootingStar Web Design; 2018 [consultado en abril 2018]. Long Term. Disponible en: <https://www.galactosaemia.org/about/about-galactosaemia/long-term>
- [15] Alarcón Rodríguez MEE, Burciaga Torres MA, Gutiérrez Aguilar J, Vega Ramírez ME. Galactosemia. Tamizaje, diagnóstico, tratamiento médico de las complicaciones e intervención nutricional. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC); 2017.
- [16] Parra PA, Furió CS, Arancibia AG. Breath tests in children with suspected lactose intolerance. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86(2):80-5.
- [17] News Medical Life Sciences [sede Web]. UK and Australia: AZoNetwork; [actualizado en Julio 2014; consultado en abril 2018]. Ananya Mandal MD. Galactosemia Diagnosis. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Galactosemia-Diagnosis.aspx>
- [18] Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, Dalmau Sierra J, Gómez López L. EIM del metabolismo de la galactosa. En: DRUG FARMA, S.L, editor. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2ª ed. Madrid: Nutricia S.A; 2007.p.56-70.

[19] Díaz-Gómez N.M. ¿En qué situaciones está contraindicada la lactancia materna?. Acta Pediatr Esp. 2005; 63:321-327.

[20] Moreiras Tuni O, Carbajal A, Cabrera Forneiro L, Cuadrado Vives C. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. 18ª ed. Madrid: Ediciones Pirámide, Grupo Anaya; 2006.

[21] Tang M, Wierenga K, Elsas LJ, Lai K. Molecular and biochemical characterization of human galactokinase and its small molecule inhibitors. ChemBiol Interact. 2018; 188(3):375-85.

8. ANEXO

Ejemplo de una dieta programada para un paciente adulto galactosémico

LUNES

Desayuno: Taza de **bebida** de **soja** enriquecida en calcio (250ml) con **miel** (5g) + dos **tostadas** (pan blanco de barra 60g) con **aguacate** (40g) + un **zum**o de **naranja** natural (150ml).

Almuerzo: Yogur de **soja** (125g) con **nueces** (15g).

Comida:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Puré** de **calabacín** (150g) y **acelga** (100g): patata (100g), aceite de oliva virgen (10ml).
- Filetes de **ternera** (140g) a la **plancha** con **champiñones** (100g): aceite de oliva virgen (5ml), pimienta (5g).
- Un **melocotón** (200g).

Merienda: **Tostada** (pan blanco de barra 50g) de **jamón cocido** (30g) y **aceite** de **oliva** virgen (5ml).

Cena:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Ensalada** de **pepino** (100g) con **tomate** (60g) y **cebolla** (50g): aceite de oliva (10ml), vinagre (5ml).
- **Merluza** (130g) al **horno** con **espárragos** (100g): aceite de oliva (10ml), perejil (5g), ajo (5g).
- **Fresas** (150g).

MARTES

Desayuno: Taza de **bebida** de **soja** enriquecida en calcio (250ml) con **miel** (5g) + **cereales** de **maíz** (40g) + una rodaja de **melón** (250g).

Almuerzo: **Tostada** (pan blanco de barra 50g) de **aguacate** (40g) y **sésamo** (10g).

Comida:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Arroz (60g) a la cubana** (huevo 60g): salsa de tomate (30g) comercial, aceite de oliva virgen (25ml).
- **Uvas** blancas (150g).

Merienda: Vaso de **bebida** de **avena** (180ml) y **manzana** (175g).

Cena:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Ensalada de la huerta:** Lechuga (50g), pepino (40g), aceitunas (15g), maíz (40g), aceite de oliva virgen (10ml), vinagre (5ml).
- **Filetes de pavo (130g) con patatas (100g) al horno:** aceite de oliva virgen (5ml).
- **Mango** (200g).

MIÉRCOLES

Desayuno: Taza de **bebida** de **soja** enriquecida en calcio (250ml) con **miel** (5g) + dos **tostadas** (pan blanco de barra 60g) con **mermelada de frutas** (10g) + un **plátano** (150g).

Almuerzo: Vaso de **bebida** de **avena** (180ml) y **fresas** (150g).

Comida:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Ensalada de quinoa (30g):** tofu (50g), aguacate (30g), tomate (40g), aceite de oliva virgen (10ml).
- **Dorada** (130g) con **cebolla** (100g) y **limón** (jugo 25ml) al **horno:** aceite de oliva virgen (5ml)
- Un **yogur de soja (125g)** sabor vainilla.

Merienda: **Tostada** (pan blanco de barra 50g) de **jamón serrano** (30g) y **aceite de oliva virgen** (5ml).

Cena:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Sopa de fideos (30g) con verduras:** zanahoria (30g), pimiento verde (30g), cebolla (20g), apio (30g), aceite de oliva virgen (5ml).
- **Filetes de pollo (130g)** a la **plancha** con **pimiento rojo (100g):** aceite de oliva (5ml).
- **Un zumo de pomelo (75ml) y naranja (75ml).**

JUEVES

Desayuno: Taza de **bebida de soja** enriquecida en calcio (250ml) con **miel (5g) + galletas María (25g) + una naranja (200g).**

Almuerzo: Yogur de **soja (125g)** con **nueces (15g).**

Comida:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Judías verdes (150g) con zanahoria (100g) y patata (100g):** aceite de oliva virgen (10ml)
- Filetes de **pollo (130g)** a la **plancha** con **arroz al curry (30g):** aceite de oliva (5ml), ajo (5g), pimiento verde (30g), curry (5g).
- Una rodaja de **melón (250g)**

Merienda: Vaso de **bebida de avena (180ml)** y **melocotón (200g).**

Cena:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Tofu (60g) con verduras:** brócoli (40g), pimiento verde (30g), lombarda (40g), pimiento rojo (30g), ajo (5g), aceite de oliva (5ml).
- **Tortilla (60g) de espinacas (100g):** aceite de oliva (5ml).
- Una **manzana (175g).**

VIERNES

Desayuno: Taza de **bebida de soja** enriquecida en calcio (250ml) con **miel (5g) + dos tostadas (pan blanco de barra 60g)** con **aguacate (40g) + un zumo de pomelo (75ml) y naranja (75ml).**

Almuerzo: Tostada (pan blanco de barra 50g) con **jamón cocido** (30g) y **aceite de oliva virgen** (5ml).

Comida:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Macarrones (60g) con verduras:** pimiento rojo (30g), pimiento verde (30g), cebolla (10g), ajo (5g), aceite de oliva virgen (10ml).
- **Lenguado** (130g) al **horno con espárragos (100g):** pimienta negra (3g), aceite de oliva virgen (10ml).
- Un **yogur de soja** (125g) con sabor a chocolate.

Merienda: Batido de mango con avena: (bebida de soja enriquecida con calcio 180ml + mango 60g + avena 40g).

Cena:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Huevo (60g) a la plancha con pisto de verduras:** pimiento rojo (40g), pimiento verde (40g), cebolla (25g), salsa de tomate comercial (30g), calabacín (50g), aceite de oliva virgen (10ml).
- **Fresas** (150g).

SÁBADO

Desayuno: Taza de **bebida** de **soja** enriquecida en calcio (250ml) con **miel** (5g) + **cereales de maíz** (40g) + una **pera** (200g).

Almuerzo: Vaso de **bebida** de **avena** (180ml) con **fresas** (150g).

Comida:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Gazpacho:** Tomate (120g), cebolla (20g), pimiento verde (30g), ajo (5g), pepino (30g), pan blanco (30g), aceite de oliva virgen (10ml).
- Filetes de **cerdo** (130g) en **salsa de zanahoria** (40g): cebolla (20g), aceite de oliva virgen (10ml).
- Una **naranja** (200g).

Merienda: **Yogur** de **soja** (125g) con **nueces** (15g).

Cena:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Menestra de verdura:** cardo (200g), patata (100g), zanahoria (40g), aceite de oliva (5ml).
- **Bacalao (130g) al horno en salsa de tomate (30g):** cebolla (20g), ajo (5g), aceite de virgen (5ml).
- Una **manzana** (175g).

DOMINGO

Desayuno: Batido de frutas (bebida de soja enriquecida con calcio 250ml + mango (70g) + fresas (50g) con **tostadas** (pan blanco 60g) con **aceite de oliva** (5ml) y **tomate triturado** (40g).

Almuerzo: Yogur de soja (125g) con **nueces** (15g).

Comida:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Coliflor** (250g) al **horno** con **bechamel** (50g) **vegana** (con bebida de avena): aceite de oliva virgen (5ml)
- **Sardinas (130g) con patatas (100g) al horno:** aceite de oliva (5ml)
- Una rodaja de **melón** (250g)

Merienda: Tostada (pan blanco de barra 50g) de **aguacate** (40g) y **sésamo** (10g).

Cena:

- **Pan** blanco de barra (60g).
- **Ensalada de pasta (60g):** berberechos (60g), mejillones (40g), aceite de oliva (10ml), perejil (5g), vinagre (5ml).
- Una **manzana** (175g).

Observaciones:

Los yogures de soja están enriquecidos en calcio y vitamina D.

Alimentos como los fiambres y productos manufacturados no han de contener lactosa o galactosa en su composición.

Los yogures de soja saborizados no deben contener como saborizante ni edulcorante compuestos derivados de la leche.

Es de vital importancia consultar el etiquetado de los alimentos.

Valor calórico de la dieta: 2203,85 Kcal

Nutriente	Unidad de medida	Porcentaje de adecuación
Hidratos de carbono	251,7g	52% (>50%)
Proteínas	91,5g	18% (15%)
Grasas	73,5g	30% (30-35%)
Ácidos grasos saturados	15,8g	5,5% (<10%)
Ácidos grasos monoinsaturados	45,2g	17,5%
Ácidos grasos poliinsaturados	12,4g	7% (5%)
Colesterol	253,22 mg (<300mg)	
Fibra	33,5g (>25-30g)	
Calcio*	1108 mg	110,8 %
Vitamina D*	4,7 µg	31,3 %

*Las necesidades medias de calcio son de 1000 mg; las necesidades medias de vitamina D son de 15 µg para un adulto (20-59 años).

La dieta aporta **77 mg de galactosa de media al día**, por lo que no es una dieta estricta (40 mg de galactosa al día). Estaría recomendada para pacientes que toleran mayor cantidad de galactosa.