

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Revisión bibliográfica

“Generalidades, diagnóstico y tratamiento de los principales trastornos metabólicos que reciben atención en la Clínica de Enfermedades Huerfanas del Hospital San Juan de Dios.”

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

SUSTENTANTE: KENNETH EMILIO SEGURA SÁNCHEZ.

## AGRADECIMIENTOS

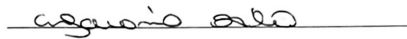
A Dios, por la oportunidad brindada.

A mis tutores, por compartir su conocimiento, experiencia y mostrarme un camino entre los libros y más allá de ellos.

A mis compañeros, por convertirse en amigos y hacer de esta una experiencia memorable.

A mi familia, por todo, el amor, la paciencia y el apoyo incondicional durante el camino.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna, del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por al grado y título de Especialista en Medicina Interna.”



Lydiana Ávila de Benedectis

**Directora a.i del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas**



Especialista en medicina interna Dr. Daniel Murillo Castro

**Director Programa de Posgrado en Medicina Interna**



Especialista en medicina interna Dra. Karina Alvarez Ramirez

**Tutora de la investigación**



Especialista en medicina interna Dr. Pablo Villalobos Castro

**Lector de la investigación**



Dr. Kenneth Emilio Segura Sánchez

**Sustentante**

## CARTA REVISIÓN FILOLÓGICA

05 de enero del 2021

Señores  
Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado

Estimados señores:

Por este medio, yo Jorge Alfonso Arias Vega, mayor de edad, casado, vecino de Guadalupe, Filólogo, portador de la cédula 2-300-831, incorporado al Colegio de Licenciados y Profesores, carné 100-18, hago constar que:

- 1- He revisado el Proyecto para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna titulado: **"Generalidades, diagnóstico y tratamiento de los principales trastornos metabólicos que reciben atención en la Clínica de Enfermedades Huérfanas del Hospital San Juan de Dios"**
- 2- Que el trabajo final de graduación es sustentado por el estudiante: Segura Sánchez Kenneth Emilio.
- 3- Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

Se suscribe atentamente.

  
Lic. Jorge Alfonso Arias Vega  
Céd. 2-300-831



Carné Colegio de Licenciados 10018

## Tabla de contenido

<b>RESUMEN EN ESPAÑOL</b> .....	<b>VII</b>
<b>RESUMEN EN INGLÉS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES</b> .....	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>X</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>14</b>
<b>FENILCETONURIA E HIPERFENILALANINEMIA</b> .....	<b>18</b>
GENERALIDADES .....	18
FISIOPATOLOGÍA .....	19
CLÍNICA .....	22
DIAGNÓSTICO .....	24
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO NUTRICIONAL .....	25
OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO .....	29
a) Aminoácidos neutros de cadena larga (AANCL) .....	29
b) Glicomacropéptido.....	29
c) Dihidrocloruro de saproterina (Kuvan).....	30
d) Fenilalanina amonio liasa (PAL).....	31
FENILCETONURIA MATERNA.....	32
<b>ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA</b> .....	<b>34</b>
<b>ENFERMEDAD DE ORINA DE JARABE DE ARCE</b> .....	<b>37</b>
GENERALIDADES .....	37
FISIOPATOLOGÍA .....	37
DIAGNÓSTICO .....	39
CLÍNICA .....	40
TRATAMIENTO.....	41
TRATAMIENTO DE LAS DESCOMPENSACIONES.....	43
EMBARAZO Y LACTANCIA.....	46
<b>ACIDEMIA PROPIONICA (AP) Y ACIDEMIA METILMALONICA (AMM)</b> .....	<b>46</b>
FISIOPATOLOGÍA.....	46
DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA .....	48
TRATAMIENTO.....	53
RECOMENDACIONES PRE QUIRÚRGICAS .....	56
EMBARAZO .....	57
<b>ACIDEMIA ISOVALERICA</b> .....	<b>57</b>
FISIOPATOLOGÍA.....	58
DIAGNÓSTICO .....	60
TRATAMIENTO.....	60

<b>TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS .....</b>	<b>61</b>
<b>GALACTOSEMIA .....</b>	<b>62</b>
GENERALIDADES .....	62
FISIOPATOLOGÍA .....	62
CLÍNICA .....	64
DIAGNÓSTICO .....	65
TRATAMIENTO .....	66
<b>DEFICIENCIA DE FRUCTOSA 1,6-BIFOSFATASA .....</b>	<b>68</b>
GENERALIDADES .....	68
FISIOPATOLOGÍA .....	68
CLÍNICA .....	70
DIAGNÓSTICO .....	70
TRATAMIENTO .....	70
<b>DESÓRDENES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL .....</b>	<b>72</b>
<b>ENCEFALOPATÍA MITOCONDRIAL CON ACIDOSIS LÁCTICA Y EPISODIOS SIMILARES A EVENTO CEREBRO</b>	
<b>VASCULAR, MELAS. ....</b>	<b>74</b>
GENERALIDADES .....	74
FISIOPATOLOGÍA .....	74
CLÍNICA .....	75
DIAGNÓSTICO .....	78
TRATAMIENTO .....	80
EMBARAZO .....	84
MÉDICA PREOPERATORIA .....	84
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>95</b>

## *RESUMEN EN ESPAÑOL*

Las enfermedades huérfanas, son un conjunto de padecimientos caracterizados por su baja incidencia, la sobrevivencia de estos pacientes ha aumentado gracias al diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, por lo que esta revisión se enfoca en el manejo de los principales padecimientos atendidos en la Clínica de Enfermedades Huérfanas del Hospital San Juan de Dios.

La fenilcetonuria se trata de un trastorno en el metabolismo de la fenilalanina, el pilar en el manejo de esta enfermedad es la limitación en la ingesta de este aminoácido, en el adulto la hiperfenilalaninemia se caracteriza principalmente por síntomas neuropsiquiátricos.

Los trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada se caracterizan por deficiencias enzimáticas que interfieren en el adecuado metabolismo de las proteínas y generan la acumulación de metabolitos nocivos, clínicamente los síntomas son variados y los episodios de descompensación están marcados por acidosis metabólica e hiperamonemia.

La Galactosemia es un conjunto de deficiencias enzimáticas cuya manifestación final puede afectar diversos órganos de manera crónica y cuya severidad dependerá de la enzima afectada y del grado de compromiso de la misma.

La deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa, afecta directamente el proceso de gluconeogénesis, por lo que las principales complicaciones de esta enfermedad se presentan en periodos de ayuno prolongado o aumento de la demanda energética.

El síndrome de MELAS, es un trastorno del metabolismo mitocondrial, que evoluciona hasta que el desbalance energético es suficiente para generar síntomas y afecta múltiples sistemas, en tiempo y severidad variable.

## *RESUMEN EN INGLÉS*

Orphan diseases are a group of conditions characterized by their low incidence, the survival of these patients has increased thanks to early diagnosis and timely treatment, so this review focuses on the management of the main conditions treated in the Orphans Disease Clinic from the San Juan de Dios Hospital.

Phenylketonuria is a disorder in the metabolism of phenylalanine, the mainstay in the management of this disease is the limitation in the intake of this amino acid, in adults hyperphenylalaninemia is mainly characterized by neuropsychiatric symptoms.

Branched-chain amino acid metabolism disorders are characterized by enzymatic deficiencies that interfere with the proper metabolism of proteins and generate the accumulation of harmful metabolites, clinically the symptoms are varied and the decompensation episodes are marked by metabolic acidosis and hyperammonemia.

Galactosemia is a set of enzyme deficiencies whose final manifestation can affect various organs in a chronic way and whose severity will depend on the affected enzyme and the degree of compromise of the same.

Fructose 1-6 biphosphatase deficiency directly affects the gluconeogenesis process, so the main complications of this disease occur in periods of prolonged fasting or increased energy demand.

The MELAS syndrome is a mitochondrial metabolism disorder, which evolves until the energy imbalance is sufficient to generate symptoms and affects multiple systems, in variable time and severity.



## Índice de ilustraciones

<i>Ilustración 1 Metabolismo de la fenilalanina</i> .....	20
<i>Ilustración 2 Metabolismo común en el catabolismo de aminoácidos</i> .....	35
<i>Ilustración 3 EL 2-oxoisocaproato en la fisiopatología del daño neurológico en MSUD</i> . ....	38
Ilustración 4 Vía Metabólica de Propionil CoA.....	48
Ilustración 5 Metabolismo de leucina .....	59
Ilustración 6 Metabolismo de la galactosa .....	63
Ilustración 7 Metabolismo de la fructosa .....	69
Ilustración 8 Sistemas corporales afectados por enfermedad mitocondrial primaria. ....	76
Ilustración 9 Resumen generalidades de MSUD .....	87
Ilustración 10 Recomendaciones para el manejo de la descompensación aguda del paciente portador de MSUD. ....	88
Ilustración 11 Resumen generalidades de AP y AMM .....	89
Ilustración 12 Recomendaciones para el manejo de la descompensación aguda del paciente portador de AP y AMM. ....	90
Ilustración 13 RESUMEN GENERALIDADES DE DEFICIENCIA DE 1,6-BIFOSFATASA.....	91
Ilustración 14 Recomendaciones para el manejo de la descompensación aguda del paciente portador de deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa. ....	92
Ilustración 15 RESUMEN GENERALIDADES DE MELAS .....	93
Ilustración 16 Recomendaciones para el manejo de la descompensación aguda del paciente portador de MELAS. ....	94

## *Índice de tablas*

Tabla 1 Signos y Síntomas de la fenilcetonuria(13).....	22
Tabla 2 Métodos para cuantificación de fenilalanina(14) .....	25
Tabla 3 Clasificación de las hiperfenilalaninemias (HPA) de acuerdo con la concentración de Phe al momento del diagnóstico(14) .....	26
Tabla 4 Ingesta recomendada de PHE, TYR y proteína para pacientes con deficiencia de PAH.(21).....	27
Tabla 5 Indicación de tratamiento con BH4 según respuesta(23) .....	30
Tabla 6 fenotipos MSUD(33).....	40
Tabla 7 Ingesta diaria de nutrientes recomendada en MSUD.(34) .....	41
Tabla 8 Ingesta nutricional recomendada y fuentes en el tratamiento dietético de individuos con MSUD(34) .....	42
Tabla 9 Clínica acidemia propionica vs. Acidemia metilmalonica .....	49
Tabla 10 Diferencial de laboratorios entre la acidemia propionica y metil malonica.....	52
Tabla 11 Manejo de la hiperamonemia sintomática en pacientes portadores de AMM y AP.(40) .....	55
Tabla 12 Criterios diagnósticos síndrome de MELAS.....	79
Tabla 13 Recomendaciones para seguimiento de principales manifestaciones de MELAS	80
Tabla 14 Medicamentos que evitar en el manejo del síndrome de MELAS(77) .....	83

## ABREVIATURAS

### A

AA

AMINOACIDOS, 31, 33, 35, 37

AACR

AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA, 31, 32, 33,  
35, 36, 39, 40, 41, 49, 54

AANCL

AMINOACIDOS NEUTROS DE CADENA LARGA, 5, 25,  
26, 30

ADN

acido desoxiribonucleico, 69, 70

ADP

adenosin difosfato, 68

AMM

ACIDEMIA METILMALONICA, 5, 9, 42, 43, 47, 48, 49,  
50, 52, 56

AP

ACIDEMIA PROPIONICA, 5, 9, 42, 47, 50, 56

ATP

adenosin trifosfato, 68, 73

## B

BA  
BRECHA ANIONICA, 47  
BH4  
TETRABIOPTERINA, 9, 17, 26, 27

## C

CoA  
CONENZIMA A, 8, 25, 31, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 54,  
64, 85

## E

EMA  
EUROPEAN MEDINES AGENCY, 28  
ERC  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, 47

## F

FDA  
FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION, 26, 28  
FSH  
HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE, 60, 62, 63

## G

GALE  
DEFICIT DE GALACTOEPIMERASA, 58, 59, 60, 61, 62  
GALK  
DEFICIT DE GALACTO KINASA, 58, 60, 61  
GALT  
GALACTOSEMIA CLASICA, 58, 59, 62

## H

HNN  
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS, 14  
HPA  
HIPERFENILALANINEMIAS, 9, 23, 26  
HPLC  
CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA  
RESOLUCION, 21, 22

## M

MELAS  
MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHY, LACTIC  
ACIDOSIS AND STROKE LIKE ESPISODES, 6, 9, 15,  
69, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 88, 89, 90  
MS/MS  
ESPECTOMETRIA DE MASA EN TANDEM, 21, 23  
MSUD  
MAPPLE SYRUP URINE DISEASE, 8, 9, 14, 33, 34, 35,  
36, 37, 38, 39  
MUT  
MUTASA, 42, 43, 45

## P

PAH  
FENILALANINA HIDROXILASA, 9, 17, 21, 24  
PAL  
FENILALANINA AMONIO LIASA, 5, 27, 83  
Phe  
FENILALANINA, 16  
PHE  
FENILALANINA, 9, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30  
PKU  
PHENYLKETONURIA, 14, 16, 19, 23, 24, 26, 27, 28,  
29, 82, 83

## S

SNG  
SONDA NASOGASTRICA, 40

## T

TAACR  
TRANSFERAS DE AMINOACIDOS DE CADENA  
RAMIFICADA, 31  
TSH  
TIROSINEMIA, 14, 76  
Tyr  
TIROSINA, 18, 22  
TYR  
TYROSINA, 9, 24, 25, 26, 29

## *Introducción*

“Si nunca se habla de una cosa, es como si no hubiese sucedido.”

Oscar Wilde

El término huérfano, etimológicamente, proviene del latín tardío “orphānus”(1) y significa olvidado, esto ilustra en buena medida la situación de las enfermedades raras o huérfanas en la medicina moderna y no es hasta hace pocos años, gracias a la intervención de

organizaciones tanto gubernamentales como no gubernamentales, que se ha retomado el interés en las mismas.

En general son condiciones mórbidas caracterizadas por su baja prevalencia, pero también son condiciones poco conocidas, poco estudiadas y en general muchas de ellas sin tratamiento específico.(2)

La inclusión de un padecimiento en este selecto grupo, en general se realiza de acuerdo con su factor definitorio, su prevalencia, por lo que la definición cambia de una región a otra. Algunos ejemplos son: Canadá, donde una enfermedad rara es aquella que afecta 5 de cada 10 mil ciudadanos, en Estados Unidos es aquel padecimiento que cuenta con menos de 200 mil casos, Australia menos de 2 mil casos en el país, Japón menos de 50 mil casos (3) y la Unión Europea 1 caso por cada 2 mil habitantes.(4)

Sin dejar de lado lo anterior, un análisis de la base de datos Orphanet, una de las más bastas y con importantes colaboraciones internacionales, estima que de acuerdo con la población del planeta en 2017, las enfermedades raras afectan un estimado de global de 1,2/100 mil habitantes.(5)

A partir del año 2000, se vuelven numerosas las iniciativas internacionales y los proyectos de estrategia país, para mitigar los efectos de estas enfermedades sobre la población.

En Costa Rica la atención a este conjunto de padecimientos inicia en marzo de 1990 con la instauración del programa nacional de tamizaje neonatal, acorde con lo establecido en el decreto ejecutivo N 19504-S.(6)

El objetivo fundamental de este programa es prevenir la discapacidad cognitiva y otras discapacidades provocadas por enfermedades metabólicas hereditarias y trastornos relacionados por medio de su detección y tratamiento tempranos. (6)

El programa inicia con la detección de tirosinemia (TSH), enfermedad de orina de jarabe de Arce (MSUD) y fenilcetonuria (PKU) y evoluciona hasta la detección de 29 enfermedades en la actualidad, agrupados en:

- Defectos del sistema endocrino
- Defectos del metabolismo
- Hemoglobinopatías
- Defectos congénitos. (6)

Desde 1990 y hasta el 2017, el peso del programa recayó por completo en las asignaciones del Hospital Nacional de Niños, labores como diagnóstico y seguimiento de los pacientes, así como el tratamiento y la consejería a las familias.

En marzo del 2017, mediante decreto, la Gerencia Médica de la Caja Costarricense del Seguro Social, crea la Clínica Multidisciplinaria de Enfermedades Raras en el Hospital San Juan de Dios, como una necesidad que surge gracias a la buena gestión del HNN, que mediante el diagnóstico temprano y los programas de tratamiento, aumentan la sobrevida de estos pacientes, que ameritaran seguimiento y tratamiento enfocado para su nuevo grupo etario (mayores de 13 años).

Hasta febrero del 2020, la clínica da atención a pacientes portadores de aproximadamente 68 padecimientos, de los cuales:

- Fenilcetonuria
- Enfermedad de orina de jarabe de Arce
- Acidemias orgánicas
- Galactosemia
- Deficiencia de 1,6-bifosfatasa
- MELAS

Son los trastornos más prevalentes en la consulta de esta clínica y los que en caso de descompensación, ya sea por transgresión dietética, infecciones intercurrentes u otras causas, podrían ameritar intervenciones puntuales y oportunas para evitar mayores complicaciones.

La principal justificación de este trabajo, yace en la poca información disponible actualmente sobre el manejo de estos padecimientos en la etapa adulta, privando a los pacientes, en muchas ocasiones, de recibir el mejor y más oportuno tratamiento disponible.

Por lo que se busca a través de esta revisión bibliográfica, brindar una herramienta de consulta, que presente al lector información depurada y enfocada en el paciente adulto, misma que posteriormente podría representar el punto de partida para la elaboración de guías o protocolos de manejo institucional.



## *FENILCETONURIA E HIPERFENILALANINEMIA*

### **GENERALIDADES**

La fenilcetonuria (PKU) es el más frecuente de los trastornos innatos del metabolismo de aminoácidos(7), con una incidencia muy variable según la región geográfica.

Actualmente se estima una incidencia de 1-5 por cada 10.000 habitantes del orbe(8) y es una importante causa de discapacidad, en especial si no tiene un diagnóstico temprano, así como la consejería y acompañamiento médico y nutricional adecuado.

Desde el punto de vista histórico, la primera descripción de ese trastorno se realiza en 1934, por el doctor Ivar Asbjörn Fölling(9), químico y médico noruego que posteriormente amplió en Estados Unidos su formación en el abordaje de trastornos metabólicos.(10)

Fölling, estudió a una pareja de hermanos con retraso mental y la historia de un “olor peculiar” que era percibido por los padres, fue entonces que notó, como parte de sus estudios, el cambio en la coloración de la orina de los niños al mezclarla con cloruro férrico, tornándose de un color verde oscuro, esto atrajo la atención de Fölling y este hallazgo posteriormente lo atribuiría a la presencia de ácido fenilpirúvico en la orina de estos pacientes.(9)

Al igual que los apelativos para esta enfermedad, (la “imbecilitas phenylpyruvica”, como lo llamo Fölling(10), pasando por la “oliofrenia fenilpiruvica” de George Jervis en 1937 y la fenilcetonuria de Lionel Penrose)(9), nuestro conocimiento sobre este padecimiento, así como la capacidad para tratarlo ha evolucionado de manera paulatina y aunque aún hay muchos conceptos teóricos poco entendidos en la actualidad, cada vez son más los pacientes que se benefician de las intervenciones médicas.

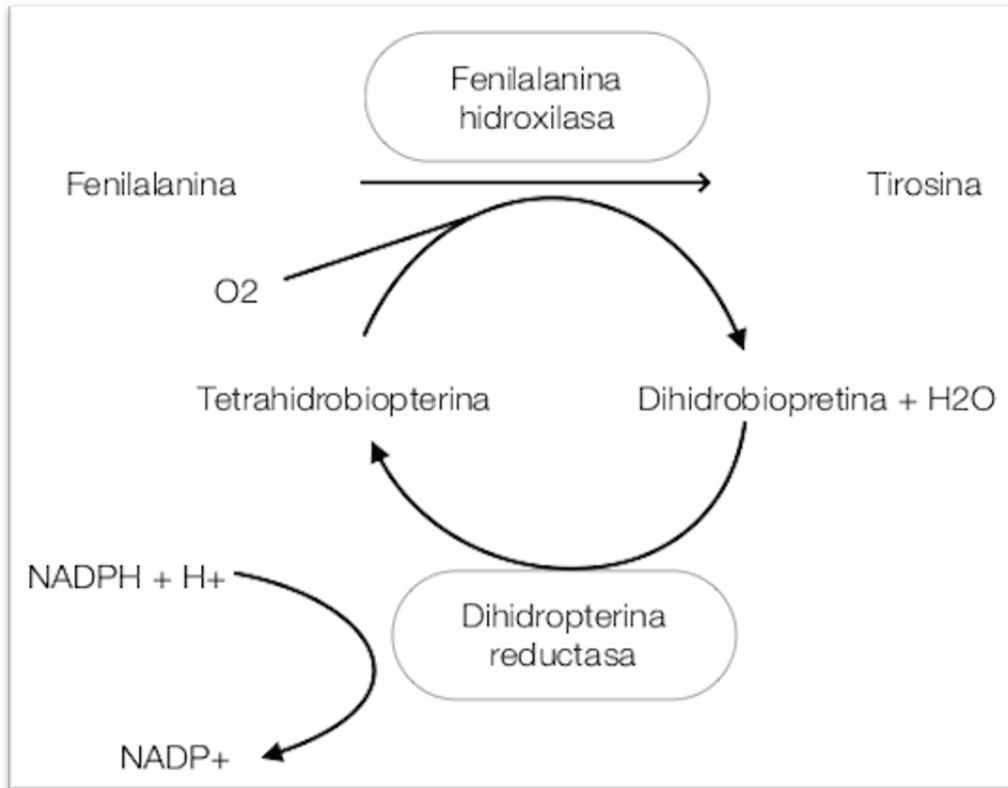
## **FISIOPATOLOGIA**

La fenilalanina(PHE) es un amino ácido esencial necesario para la síntesis de proteínas, también es usado como fuente de energía alterna durante el catabolismo muscular(11).

La fenilalanina ingresa al organismo a través de la dieta y en condiciones normales, en su paso por el hígado, el 75% de las moléculas son hidroxiladas y convertidas en tirosina y el otro 25% se incorpora en la formación de proteínas.(12)

La fenilcetonuria es un trastorno con herencia autosómica recesiva, en el cual, la hiperfenilalaninemia ocurre en 98% por alguna de las más de 500 variantes genéticas patogénicas inidentificadas (13) en el locus del gen 12q que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) (12)(14), padecimiento conocido como fenilcetonuria clásica(7)(12) y en el otro 1-2%, como producto de variantes genéticas que ocasionan alteración en las enzimas que forman parte del proceso de síntesis de la tetrahidrobiopterina (BH4), un cofactor de la PAH(14).

*ILUSTRACIÓN 1 METABOLISMO DE LA FENILALANINA*



Adaptado de: Inherit metabolic disease in adults. 2016

El factor desencadenante de todo el espectro clínico de la fenilcetonuria, es el aumento en la concentración plasmática de fenilalanina, llegando a concentraciones tóxicas para los tejidos, así como la consecuente disminución en la concentración de la tirosina (TYR), otro aminoácido con actividad biológica, que a postre, permitirá la formación de sustancias como los son la tiroxina, melanina, epinefrina, norepinefrina y dopamina que cumplirán papeles importantes en diversas actividades biológicas.(15)

De las manifestaciones clínicas más llamativas de esta enfermedad, son las relacionadas al compromiso neurológico por la toxicidad de las altas concentraciones de fenilalanina sobre el sistema nervioso central, generando una amplia gama de síntomas que varían predominantemente según la edad en que se instaure un tratamiento efectivo.

Los mecanismos fisiopatológicos de esta injuria no están claros, pero hay algunas teorías bastante aceptadas:(7)(16)(17)

- 1) Inhibición del transportador de aminoácidos largos neutros (LAT1):
- 2) Reducción de la actividad de la enzima piruvato cinasa
- 3) Alteración de la neurotransmisión glutamatérgica
- 4) Reducción de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa
- 5) Intervención de la monoamino oxidasa B como gen modificador
- 6) Daño por estrés oxidativo

## **CLINICA**

La clínica de estos pacientes es variable, en ausencia de diagnóstico neonatal oportuno, los síntomas aparecen a los pocos meses del nacimiento y el grado de afectación dependerá de la severidad del trastorno metabólico y el apego al tratamiento nutricional.

Los pacientes con PKU que tuvieron diagnóstico y tratamiento oportuno, documentan coeficientes intelectuales normales(18) y en la etapa adulta, una vez superado el neurodesarrollo, no existen descompensaciones agudas, sin embargo, las transgresiones nutricionales pueden producir disminución de las capacidades intelectuales y trastornos de la conducta que mejoran con la reinstauración del tratamiento(19).

### *Tabla 1*

#### *SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA FENILCETONURIA*

Síntomas Neurológicos	Otros

Lactante	Irritabilidad 30%	Cutáneos	Eczemas
	Convulsiones		Hipopigmentación
	Retraso en el desarrollo psicomotor		Esclerodermia
Después del año de edad	Espasticidad 30%	Misceláneos	Bajo peso y talla
	Microcefalia		Vómitos
	Hiperreflexia		Olor a moho
	Crisis convulsivas 25%		Retraso en la dentición
	EEG anormal		
	Gliosis en sustancia blanca		
	Disminución de volumen encefálico		
	Pérdida de fibras mielinizadas		
Psicológico y conductual	Irritabilidad e hiperactividad		
	Retardo mental		
	Conducta agresiva		
	Conducta autista		
	Poca capacidad de aprendizaje		

	Automutilación	
<p><b>Nota:</b> Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico, y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica. 2013<sup>(13)</sup></p>		

## **DIAGNÓSTICO**

La fenilcetonuria, es el modelo de trastorno metabólico que ha fungido como estandarte de los programas de tamizaje neonatal a nivel mundial, ya que su diagnóstico temprano impacta de manera dramática la calidad de vida y funcionalidad de sus portadores, de manera tal, que justifica el costo y la infraestructura necesaria para realizar la prueba del talón(20). Gracias a esta pesquisa, en nuestro país la mayor parte de los diagnósticos, se realizan en edades muy tempranas.

El diagnóstico de esta enfermedad inició con la prueba de Guthrie, descrita en 1961, consiste en la colocación de B-tienilalanina en el agar, que inhibe el crecimiento de *Bacillus subtilis*. En presencia de fenilalanina, ácido fenilpirúvico y ácido fenilacético en concentraciones altas, compiten con el inhibidor y permiten el crecimiento del bacilo en el cultivo.(13)

Son causas de falsos positivos(13):

- Heterocigosidad
- Inmadurez hepática
- Sobrecarga de proteínas
- Deficiencia de PAH en recién nacidos prematuros

Otros métodos empleados como parte de la confirmación diagnóstica y los más útiles en casos con sospecha tardía, son la determinación de fenilalanina y tirosina séricas, mediante

métodos como espectrometría de masas en tándem (MS/MS), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o ambos. (14)

Como criterio más unificado para el diagnóstico de hiperfenilalaninemia, se utiliza, un valor de fenilalanina  $\geq 2$  mg/dl o  $\geq 120$   $\mu\text{mol/L}$ , tirosina sérica normal o  $< 118$   $\mu\text{M}$  y una relación Phe/Tyr  $\geq 2$ . (14)

### **RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO NUTRICIONAL**

El diagnóstico y tratamiento en el período neonatal es de vital importancia para prevenir trastornos del neuro-desarrollo y secuelas neurológicas irreversibles.

En el adulto, a pesar de que no se describen cuadros agudos, con descompensaciones dramáticas, el mantener un adecuado control de la enfermedad es necesario en los pacientes con el diagnóstico temprano para procurar una adecuada calidad de vida y prevenir la aparición de síntomas neuropsiquiátricos y en los pacientes que se diagnostican de manera tardía, a pesar de las múltiples secuelas irreversibles que puedan presentar, el tratamiento puede mejorar aspectos que van desde capacidades funcionales hasta intelectuales y sociales.

El adecuado control se basa en la medición de los niveles séricos de PHE, mismos que son constantes en la población sana, presentan pequeñas oscilaciones según edad pero en general se mantienen entre  $19\mu\text{mol/L}$  y  $95\mu\text{mol/L}$ .(14)

*Tabla 2*



MÉTODOS PARA CUANTIFICACIÓN DE FENILALANINA.

Método	Sensibilidad
fluorometría	30 $\mu$ M
HPLC	1 $\mu$ mol/L
MS/MS	0.3 $\mu$ mol/L
<p><b>Nota:</b> *pueden realizar medición tanto en muestras de papel filtro como séricas.</p> <p>Fuente: Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento Belmont-Martínez et al. Acta Pediatr Mex. 2012<sup>(14)</sup></p>	

Los niveles meta para definir un adecuado control oscilan según la fuente bibliográfica y aun no se cuenta con los estudios necesarios para definir un punto de corte ideal, sin embargo, es recomendable mantener niveles de PHE < 360  $\mu$ mol/L ya que en niveles superiores y hasta 600  $\mu$ mol/L hay una asociación variable con el grado de déficit cognitivo.(21) Algunas recomendaciones pueden ser tan flexibles como hasta 900  $\mu$ mol/L en la etapa adulta, a excepción de mujeres en edad reproductiva, en las cuales 360  $\mu$ mol/L sigue siendo el punto de referencia.

TABLA 3

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS (HPA) DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE PHE AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

Clasificación	PHE (mg/dl)	PHE ( $\mu$ M)

HPA benigna	2-6	120-360
HPA clínicamente significativa	6-10	360-600
PKU moderada	10-16,6	600-1000
PKU clásica	>16,6	>1000
<b>Nota:</b> Fuente: Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento Belmont-Martínez et al. Acta Pediatr Mex. 2012 <sup>(14)</sup>		

La dieta es el pilar fundamental en el tratamiento de la PKU y busca un equilibrio adecuado entre la restricción del aporte de PHE y mantener los requerimientos proteicos diarios del paciente, vigilando principalmente el aporte de PHE, TYR y proteína.(21)

TABLA 4

INGESTA RECOMENDADA DE PHE, TYR Y PROTEÍNA PARA PACIENTES CON DEFICIENCIA DE PAH.

Edad	PHE (mg/día)	TYR (mg/día)	Proteína (g/kg)
0 a 3 meses	130-430	1100-1300	3-3,5
3 a 6 meses	135-400	1400-2100	3-3,5
6 a 9 meses	145-370	2500-3000	2,5-3

9 a 12 meses	135-330	2500-3000	2,5-3
1 a 4 años	200-320	2800-3500	≥ 30
4 años a adulto	200-1100	4000-6000	120-140% del requerimiento diario permitido para la edad
Embarazo			
1er trimestre	256-770	6000-7600	≥ 70
2do trimestre	400-1650		
3er trimestre	700-2275		
Lactancia	700-2275		
<b>Nota:</b> Fuente: Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. Vockley et al. Genet Med. 2014;16(2):188-200. <sup>(21)</sup>			

Algunos elementos nutricionales adicionales a tener en cuenta en estos pacientes son:(15)

- La restricción en el consumo de alimentos de origen animal puede llevar a concentraciones bajas de colesterol, tanto por la baja ingesta, como por la acción inhibitoria de la PHE sobre la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa y la mevalonato-5-pirofosfatodescarboxilasa
- Aumento en concentraciones de PHE pueden asociarse con alteraciones en el metabolismo de hierro, cobre y zinc.
- Es frecuente encontrar niveles bajos de vitamina B12
- Aspartame es un dipéptido, compuesto 50% por PHE, 40% ácido aspártico y 10% metanol.(17)

## **OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO**

### a) Aminoácidos neutros de cadena larga (AANCL)

Se trata en general de fórmulas libres de fenilalanina, compuestas en su mayoría por aminoácidos neutros de cadena larga, son mezclas de TYR, triptófano, treonina, metionina, valina, isoleucina, leucina e histidina, estos actúan mediante 2 mecanismos:

- compiten con la fenilalanina por el transportador de aminoácidos largos neutros de la barrera hemato-encefálica, disminuyendo la concentración de PHE en sistema nervioso central y así su neurotoxicidad. (7)(12)(21)
- Interfieren con la absorción de fenilalanina a nivel intestinal.(7)(12)(21)

Con esta estrategia terapéutica se han demostrado disminuciones de aproximadamente 40% en los niveles plasmáticos de PHE al comparar el uso formulaciones médicas bajas en fenilalanina contra fórmulas suplementadas con AANCL en dosis de 0,5 o 1 g/kg de peso.(22)

El tratamiento con AANCL se reserva para adolescentes y adultos, pero no está recomendado en mujeres embarazadas, por falta de conocimiento sobre posibles efectos sobre el feto y la incapacidad como monoterapia para alcanzar los niveles plasmáticos meta de PHE.(21)

### b) Glicomacropéptido

Es un glicofosfopéptido que se produce durante la elaboración del queso, no contiene arginina, cisteína, ni aminoácidos aromáticos como PHE, triptófano, TYR e histidina, pero es rico en isoleucina y treonina, siendo una alternativa para la suplementación proteica.(7)(17)

c) Dihidrocloruro de saproterina (Kuvan)

Es una forma sintética de BH4, aprobada por FDA en 2017(21), en dosis de 10-20 mg/kg/d ha logrado disminuir las concentraciones séricas de PHE en algunos pacientes.(7)

Al realizar una prueba con 20mg/kg de dicloruro de saproterina, se determina quienes son respondedores a esta terapia (100% HPA y PKU leves), respondedores rápidos son aquellos que logran una reducción del 30% en los niveles de PHE basales en < de 8 horas y respondedores lentos los que lo logren en más de 8 horas.(23)

TABLA 5

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CON BH4 SEGÚN RESPUESTA

Disminución en [PHE]	Recomendación
>50% en 8 horas	Alimentación normal + BH4 5-10 mg/kg/d (máx. 1 gramo)
>40% en 8 horas	Alimentación normal + BH4 10 mg/kg/d (máx. 1 gramo)
>30% en 8 horas	Alimentación normal + BH4 20 mg/kg/d (máx 1-1,2 g/d)
Respondedor lento	BH4 1-1,2 g/d + modificación nutricional y valorar suplementación con fórmulas libres de PHE
<b>Nota:</b> Se recomienda controlar mensualmente los niveles de PHE	
Fuente: Fenilcetonuria (PKU) en adultos. Mart M. 2012 <sup>(23)</sup>	

La reducción en los niveles de PHE con esta terapia, muestra una mayor tolerancia en la ingesta, de aproximadamente 17 mg/kg/d.(24)

d) Fenilalanina amonio liasa (PAL)

Constituye la primera terapia dirigida a sustituir la deficiencia enzimática causal de la PKU. La PAL es una enzima vegetal con la capacidad de metabolizar por una vía alternativa la PHE, transformándola en ácido trans-cinámico y amonio, los cuales son metabólicamente inofensivos y manejables en pacientes sin otras alteración metabólicas.(25)

El primer intento para uso enteral de esta enzima como tratamiento se realizó en 1980, pero no es hasta 2018, que una versión pegilada de esta enzima, Palynziq en Estados Unidos y Pegvaliase en Europa, obtiene autorización para su uso por parte de FDA y EMA respectivamente.(25)

Los estudios PRISM 1 y 2 son estudios de fase III, diseñados para demostrar la eficacia y seguridad de Pegvaliase, utilizaron dosis de inducción de 2,5 mg/d por 4 semanas y luego dosis de mantenimiento entre 5 y 60 mg/d, según tolerancia y requerimiento del paciente para reducir los niveles de PHE, estos estudios lograron demostrar una reducción del 51,1% en el nivel basal de PHE a los 12 meses, con descenso sostenido hasta 68,7% aproximadamente a los 24 meses.(26)

La reducción en los niveles de PHE, alcanzó niveles  $\leq 360\mu\text{mol/L}$  en 44% de los pacientes a 12 meses y 60,7% a los 24 meses, esto sin modificaciones en la dieta basal de los pacientes.(26)

En cuanto al perfil de seguridad, la mayoría de los efectos adversos fueron catalogados como leves-moderados y el 96% de ellos resolvió sin cambios en la dosificación, los más frecuentes fueron artralgias(70,5%), eritema en sitio de la inyección (47,9%) y cefalea (47,1%).(26)

El principal efecto adverso severo que llevó a discontinuar el tratamiento fue una reacción anafiláctica (2,7%).(26)

### **FENILCETONURIA MATERNA**

En 1956 Charles Dent demostró que las concentraciones elevadas de PHE en las mujeres tienen efectos teratogénicos en el feto, en conjunto se les conoce como síndrome de PKU materna e incluye dismorfismos faciales, microcefalia, retraso en el crecimiento intrauterino, retraso global en el desarrollo, cardiopatías congénitas y retraso mental.(7)(21)

Las secuelas teratógenas se atenúan o se anulan cuando se logra que la mujer con PKU mantenga la concentración de PHE entre 120-360  $\mu\text{mol/L}$  al menos en las primera 8 semanas del embarazo.(7)(21) Niveles mayores de 360  $\mu\text{mol/L}$  implican, por cada 60  $\mu\text{mol/L}$  de aumento, una caída de 4,7 puntos de IQ y niveles menores a 120  $\mu\text{mol/L}$ , se asocian a retraso en crecimiento intrauterino.(17)

En general no se recomienda ningún tratamiento específico, en mujeres que preconcepcionalmente, sin tratamiento mantienen niveles de PHE < 360  $\mu\text{mol/L}$ .(17)

En cuanto a la planeación del embarazo y seguimiento durante la gestación:

- Se recomienda al menos 2 semanas con niveles séricos de PHE en valores meta antes de la suspensión de la anticoncepción.(17)

- Se recomienda control sérico de niveles de PHE preconcepcional cada semana y dos veces por semana durante el embarazo.(17)
- Se recomienda seguimiento con ultrasonido morfológico, principalmente en aquellos embarazos con mal control metabólico y ecografía cardiaca entre las semanas 18 y 22.(17)(21)
- A partir del segundo trimestre, es necesario un incremento de la ingesta materna de PHE de 50-100 mg/d, con una recomendación de ingesta diaria de proteína  $\geq 70$  g/d.(17)
- La suplementación con TYR se ha considerado necesaria (6g/d), sin embargo, no en proporciones adicionales a las que ya incluyen las formulaciones de aminoácido de cadena larga.(17)
- Ácido fólico, se recomienda al menos 400  $\mu$ g por día, adicionales al aporte en las formulaciones de AANCL(17)
- Se recomienda una suplementación de al menos 200 mg/día de DHA, las fórmulas de AANCL contienen 150-200 mg DHA por cada 20 gramos de proteína.
- La saproterina es un medicamento es clase C, por lo que su uso sólo se justifica en caso de que los niveles de PHE no se logren controlar e idealmente que previo al embarazo exista evidencia de que la paciente responderá al tratamiento. (21)
- Se recomienda vigilancia de los niveles de Vitamina B12 durante el embarazo.(17)(21)



Con respecto a la lactancia materna, este es un estado nutricionalmente demandante para la madre, con el consumo de 505-675 kcal adicionales por día, se recomienda aumentar la ingesta proteica en 15 g/d y se considera que un lactante metabólicamente normal, no tiene problema para procesar la leche materna, aunque esta pueda tener concentraciones de PHE, ligeramente más altas que en madres sanas, por lo que no existe contraindicación para la lactancia materna.(17)

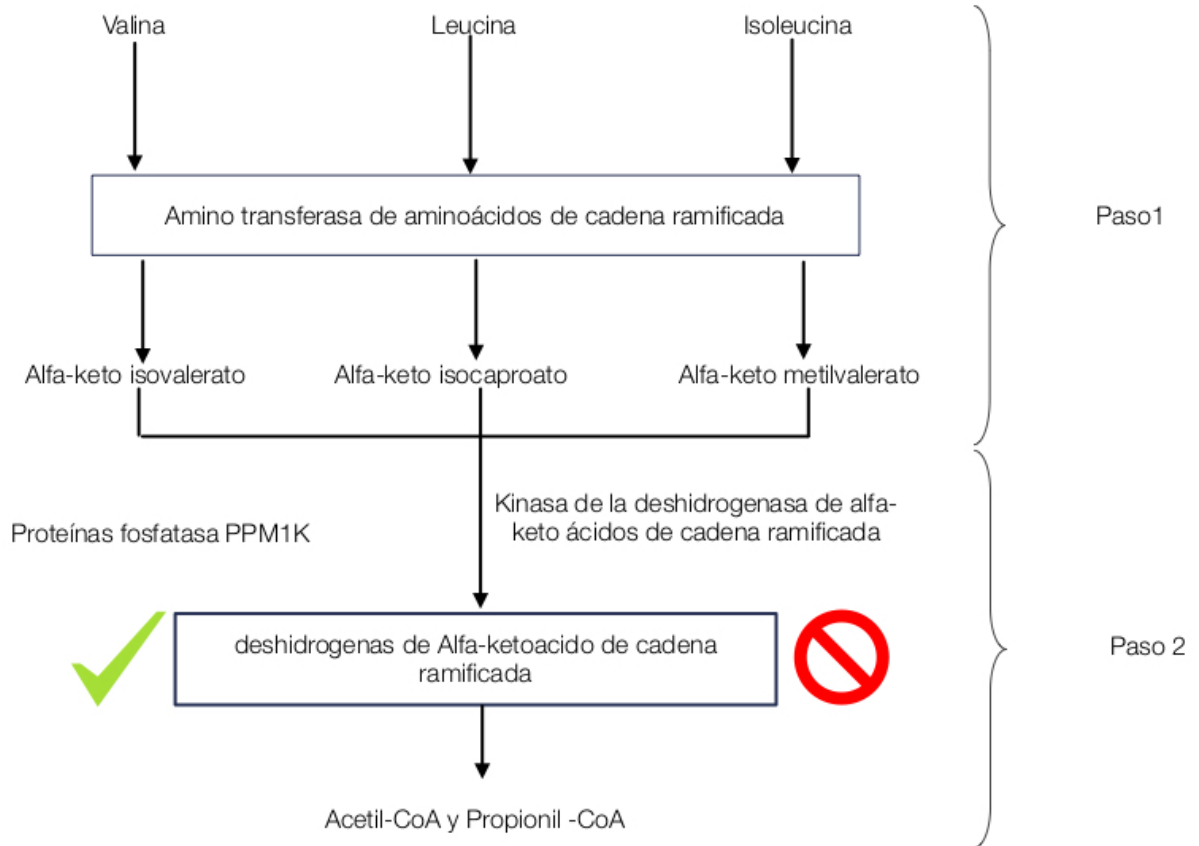
## *ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA*

En el ser humano, los aminoácidos de cadena ramificada(AACR) comprenden aproximadamente el 20% de los aminoácidos incorporados a proteínas, estos son leucina, isoleucina y valina y son considerados como aminoácidos esenciales.(27)

El primer paso del catabolismo de los estos aminoácidos (AA) ocurre de manera predominante en tejidos extra-hepáticos (riñón, cerebro, corazón, musculo esquelético), donde la actividad de la transaminasa de aminoácidos de cadena ramificada (TAACR) es particularmente alta.(28)

Posterior a este proceso de transaminación reversible y la resultante formación de alfa keto-ácidos de cadena ramificada, (Leucina a alfa keto isocaproato (aKIC), Isoleucina a alfa keto metilvalerato (aKMV) y Valina a alfa keto isovalerato (aKIV)(27)(29), el segundo paso se da a nivel mitocondrial por la deshidrogenasa de keto-ácidos de cadena ramificada, que forma acetil-CoA y Propionil-CoA.(27)

*ILUSTRACIÓN 2 METABOLISMO COMÚN EN EL CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS.*



Adaptado de: Inherit metabolic disease in adults. 2016

Hasta este punto, el catabolismo de AACR tiene una vía común, los defectos patológicos específicos, se abarcarán en la revisión de cada una de las enfermedades a continuación.

## *ENFERMEDAD DE ORINA DE JARABE DE ARCE*

### **GENERALIDADES**

También conocida como cetoaciduria de cadena ramificada o MSUD (Maple Syrup Urine Disease), la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y se reporta una incidencia aproximada de 1-9 por cada 1000000 habitantes del mundo.(30)

Descrita en 1954 por Menkes y col., esta enfermedad varía en incidencia dependiendo de la población, con una mayor prevalencia en los menonitas de Estados Unidos y se caracteriza por una clínica predominantemente neurológica, asociando edema cerebral y llevando a los pacientes incluso a la muerte. (31)

### **FISIOPATOLOGÍA**

La deficiencia de la enzima deshidrogenasa de alfa-keto ácidos de cadena ramificada (paso 2), provoca la acumulación de alfa keto ácidos, así como de leucina, valina e isoleucina, por la reversibilidad de la reacción mediada por la transaminasa (perteneciente a la familia de las transferasas) en el paso 1 del catabolismo de los AACR.(32)

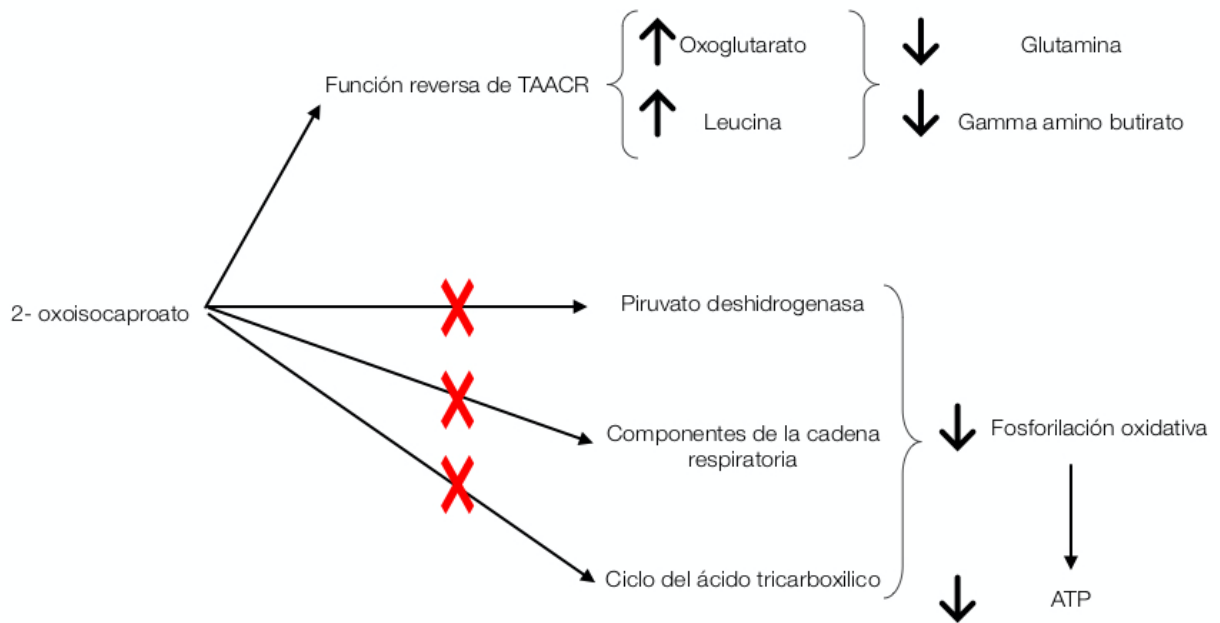
Esta enzima, consta de 3 componentes catalíticos E1, E2 y E3 y además, necesita de tiamina como cofactor. La disfunción de E1 y E2, da origen a MSUD, deficiencia de E3, da origen a un trastorno aparte que no se mencionará en esta revisión.(32)

La lesión neurológica en esta enfermedad, es debida al paso de leucina y 2-oxoisocaproato a través de la barrera hematoencefálica. La leucina lo hace por el transportador LAT-1, utilizándolo de manera competitiva con otros AA como fenilalanina, tirosina, metionina,

triptofano e histidina, que son precursores de neurotransmisores como serotonina y dopamina cuya síntesis se ve afectada.(32)

Además, de la disfunción de esta deshidrogenasa, también se reduce la producción de cuerpos cetónicos, lo que resulta en un defecto en la mielinización.(32)

ILUSTRACIÓN 3 EL 2-OXOISOCAPROATO EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO NEUROLÓGICO EN MSUD.



La acumulación de leucina y 2-oxoisocaproato en sistema nervioso central, por diferentes vías, conduce a una encefalopatía severa y edema cerebral.(32)

## **DIAGNÓSTICO**

Usualmente el diagnóstico se realiza en el tamizaje neonatal, basado en la cuantificación de (leucina+isoleucina)/alanina y fenilalanina. Esta alteración bioquímica, con la clínica apropiada, llevan a la necesidad de la demostración de las variantes bialélicas descritas, para establecer el diagnóstico.(33)

El diagnóstico puede apoyarse en el perfil de amino ácidos en sangre y orina:

- Elevación en concentraciones plasmáticas de AACR y alloisoleucina.(33)
- Alloisoleucina > 5  $\mu\text{mol/L}$  es diagnóstico.(32)
- AACR se elevan en cetosis hasta el doble del normal, pero la alloisoleucina no es detectable.(32)
- Valina es el AA predominante en cetosis, mientras que leucina en MSUD.
- En personas normales, la relación leucina:isoleucina:valina es 2:1:3, mientras que en MSUD es 5:1:1.(32)
- Leucina/isoleucina y Valina/Leucina son cercanos a 2.0 en personas normales.(33)
- Excreción urinaria de deshidrogenasa de alfa keto ácidos de cadena ramificada y de los alfa keto ácidos de cadena ramificada en niños de > 48-72 horas de nacidos con dieta sin restricción(33)
- Cetonuria(33)
- Ausencia de hipoglicemia e hiperamonemia(33)

## CLÍNICA

Como en la mayoría de los trastornos innatos del metabolismo, la MSUD, tiene una presentación variable, de acuerdo con la actividad residual del sistema enzimático afectado, esto dictará tanto la edad de aparición, como la severidad de los síntomas.

Tabla 6

### Fenotipos MSUD(33)

tipo	Edad	clínica	bioquímica
Clásica	Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Olor a jarabe de arce</li> <li>- Pobre ingesta</li> <li>- Irritabilidad</li> <li>- Letargia</li> <li>- Opistótonos</li> <li>- Distonía focal</li> <li>- Pedaleo, “fencing”</li> <li>- Obnubilación, coma</li> <li>- Falla respiratoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ AACR en plasma</li> <li>- ↑ alioisoleucina</li> <li>- ↑cetoácidos de cadena ramificada en orina</li> <li>- cetonuria</li> </ul>
intermedia	Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- olor jarabe de arce en cerumen</li> <li>- falla para progresar</li> <li>- pobre ingesta</li> <li>- irritabilidad</li> <li>- encefalopatía en periodos de estrés.</li> </ul>	<p>Similar pero cuantitativamente menos severo</p>

intermitente	Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- desarrollo y crecimiento temprano normal</li> <li>- descompensaciones episódicas que pueden ser severas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AACR normales cuando están compensados</li> <li>- Similar a presentación clásica en crisis.</li> </ul>
R/ a tiamina	Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- desarrollo y crecimiento temprano normal</li> <li>- descompensaciones episódicas que pueden ser severas</li> </ul>	Mejoría en tolerancia a leucina y del perfil bioquímico con tiamina.
<b>Nota:</b> fuente: Maple syrup urine disease. Dancis et al. Br Med J. 1959 <sup>(33)</sup>			

## TRATAMIENTO

Una vez diagnosticada, el tratamiento tiene una base nutricional como muchas otras aminoacidopatías, dieta baja en proteína y suplemento de AA bajos en leucina, isoleucina y valina.

TABLA 7

INGESTA DIARIA DE NUTRIENTES RECOMENDAD EN MSUD.

Edad (años)	LEU (mg/kg)	ILE (mg/kg)	VAL (mg/kg)	Proteína (g/kg)	Energía (kcal/kg)	Fluidos (ml/kg)
14-18	15-50	10-30	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
>19	15-50	10-30	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50



**Nota:** fuente: Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. Frazier et al. Mol Genet Metab 2014.<sup>(34)</sup>

Se da seguimiento a través de la cuantificación sérica de aminoácidos para determinar el adecuado control:

- Leucina: 75-300  $\mu\text{mol/l}$ (34)
- Isoleucina y valina: 200-400  $\mu\text{mol/l}$ (34)

TABLA 8

INGESTA NUTRICIONAL RECOMENDADA Y FUENTES EN EL TRATAMIENTO DIETÉTICO DE INDIVIDUOS CON MSUD

	Recomendación	Fuente
Leucina	Suficiente proteína para permitir síntesis proteica para crecer, reparar y mantener la salud, manteniendo el nivel de LEU en el rango recomendado.  La ingesta varía de un individuo a otro y depende de características demográficas y la actividad residual de BCKD	Proteína intacta, en adultos, frutas, vegetales y algunos granos y cereales bajos en proteína, cuya concentración de LEU sea conocida previamente.
Proteína	Requerimientos de referencia	Proteína intacta

	+ 20-40% si se utilizan formulaciones de aminoácidos	Formulaciones libres de AACR
Valina e isoleucina	Usualmente cuando hay restricción nutricional para mantener los niveles adecuados de leucina, requieren suplementación	Proteína intacta
	Cuando los niveles de leucina están altos, para promover anabolismo, se requiere suplementación de valina e isoleucina	Suplementación valina e isoleucina
<b>Nota:</b> fuente: Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. Frazier et al. Mol Genet Metab 2014. <sup>(34)</sup>		

Además, se recomienda realizar una prueba de suplementación con tiamina, 50-200 mg/d durante un mes y se evalúa la repuesta en los niveles séricos.(34)

### **TRATAMIENTO DE LAS DESCOMPENSACIONES**

A pesar de estas medidas, los pacientes portadores de MSUD son propensos a presentar episodios de descompensación aguda caracterizados por hiperleucinosis y clínicamente manifestados por encefalopatía y edema cerebral.

Estos episodios de descompensación, ocurren bajo circunstancias de estrés metabólico en los que se favorece el catabolismo proteico (fiebre, infección, trauma, cirugía), con el consecuente aumento de la leucina circulante.

La meta primaria en el manejo de estas descompensaciones, es reducir la concentración plasmática de leucina de 500-1000  $\mu\text{mol/L}$  en 24 horas.(33)(31)

Con esta finalidad se realizan medidas orientadas a disminuir el aporte exógeno e inducir anabolismo para cortar con el aporte endógeno de leucina a la concentración sérica(35)

1. Se suministra de 1,5 a 3 veces el aporte energético estimado por día (33)(34)
  - 50-70% como dextrosa y 30-50% como lípidos
  - Idealmente por acceso venoso central que permita infusión de dextrosa al 25% para disminuir al aporte de volumen.
2. Infusión continua de insulina(33)(31)
  - 0,02-0,15 U/kg/h
  - Glicemia meta 100-160 mg/dl
3. Aporte diario de proteína libre de AACR (enteral + parenteral)(33)
  - 2,0-3,5 g/kg/d
  - En caso de tolera vía enteral (incluido SNG) se recomienda una infusión de 30-60 cc/h de una fórmula libre de AACR (0,7-1,2 kcal/ml) suplementado con solución líquida al 1% de isoleucina y valina
4. Suplementación de isoleucina y valina(33)(31)
  - 20-120 mg/kg/d de c/u
  - Meta 400-800  $\mu$ mol/L
  - Parenteral se preparan por separado en solución salina 1%
5. Considerar reemplazo renal(33)
  - Diálisis peritoneal y hemofiltración son menos efectivas que hemodiálisis continua
  - Se debe asociar a adecuado soporte nutricional para evitar inducir mayor catabolismo
6. La reintroducción de proteína intacta o preparaciones de aminoácidos completos, se puede realizar hasta que los niveles de Leucina sean  $< 300 \mu$ mol/L.(34)

Esta terapia, podría ocasionar alteraciones metabólicas a las que hay que dar manejo adecuado.

- Mantener osmolalidad sérica 270-300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O y evitar descensos de > 5 mOsm/kg H<sub>2</sub>O por día (0,2 mOsm/kg H<sub>2</sub>O por hora, se recomienda la medición de osmolalidad y electrolitos cada 6-12 horas.(33)
- Medición de glucosa cada 4-6 horas, lipasa, amilasa y transaminasas cada 24-48 horas.(33)
- En caso de deterioro neurológico y/o sospecha de edema cerebral, debe incluirse el manejo por parte de unidades de cuidado intensivo y neurología, parte del manejo recomendado desde el punto de vista farmacológico es:(33)(31)
  - Manitol, 0,5-1 mg/kg/dosis
  - Salina 3%, 2-3 mEq/kg/dosis
  - Furosemida, 0,5-1 mg/kg/dosis
- En caso de encefalopatía moderada-severa
  - Infusión de salina 3%, 5-15 mEq/kg/d
    - Osm: 290-300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O
    - Sodio sérico: 138-145 mEq/L(31)
    - Cambio de osmolaridad sérica: <0,2 mOsm/kg H<sub>2</sub>O/hora

Se debe mantener un umbral bajo de sospecha para el inicio de antibióticos y dar manejo sintomático a otros síntomas como vómitos y fiebre(35)

## **EMBARAZO Y LACTANCIA**

No hay datos concluyentes sobre los efectos de AACR sobre el feto, sin embargo se sabe que el requerimiento proteico de la madre durante el embarazo está aumentado y también la tolerancia a la leucina, por lo que el ajuste del aporte debe ser monitorizado muy de cerca.(36)

## *ACIDEMIA PROPIONICA (AP) Y ACIDEMIA METILMALÓNICA (AMM)*

Ambas patologías, son desórdenes en el metabolismo del propionil CoA (propionato), con patrón de herencia autosómicos recesivo con una incidencia mundial de 1:100.000 para la AP y muy variable de 1:61mil a 1:26 mil para la AMM, con tasas de incidencia bastante superiores en Medio Oriente y norte de África. (37)(38)(39)

## **FISIOPATOLOGÍA**

La AP se debe a la deficiencia de una enzima mitocondrial, la propionil CoA carboxilasa (PCC), lo que impide el paso de propionil CoA a Metilmalonil CoA, esta enzima consta de dos sub unidades,  $\alpha$  y  $\beta$  codificadas en los genes PCCA y PCCB respectivamente.(32)(40)

La AMM comprende un grupo heterogéneo de desórdenes que resultan en la incapacidad para convertir el metilmalonil CoA en Succinil CoA(32), podríamos clasificarlos desde el punto de vista fisiopatológico:

- Actividad deficiente de la enzima Metilmalonil CoA Mutasa (MUT) (60%)

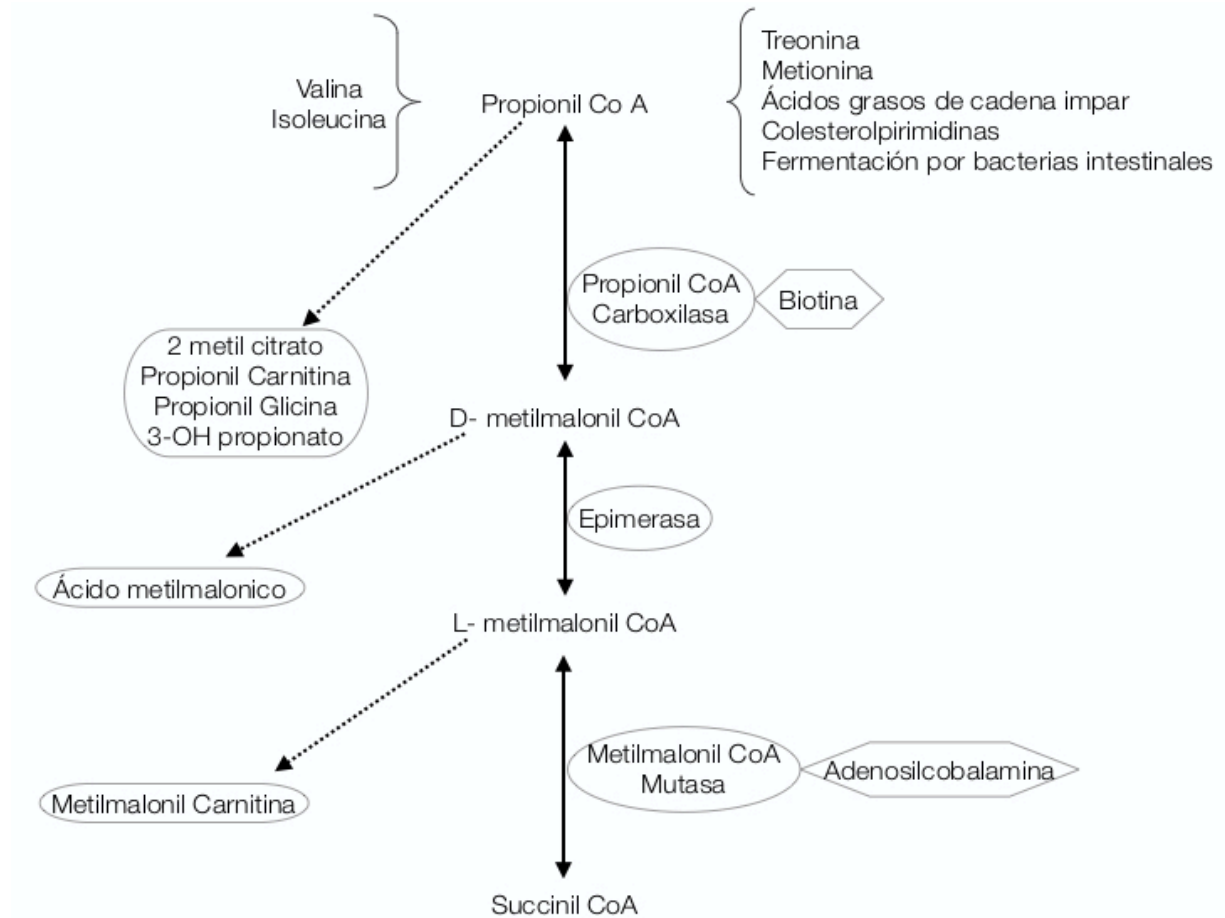
- Deficiencia completa Mut<sup>0</sup>
- Deficiencia parcial Mut<sup>-</sup>
- Trastornos en la síntesis del cofactor, adenosilcobalamina (AdoCbl)
  - Cbl A (25%)
  - Cbl B (12%)
  - Cbl D- variante 2
- Trastornos que afectan tanto la síntesis de AdoCbl y metilcobalamina (MetCbl), resultado en la combinación de AMM e hiperhomocisteinemia
  - Cbl C
  - Cbl D
  - Cbl F
- Deficiencia de la metilmalonil CoA epimerasa

Desde una perspectiva más funcional, como:

- Respondedores a cobalamina (vitamina B12) (CblA y Cbl D-2 principalmente)
- No respondedores a cobalamina (poco beneficio en mutaciones de Cbl B y MUT)

Las mayores diferencias entre estos fenotipos, son la severidad de la presentación y la respuesta o no a vitamina B12, para propósitos de esta revisión, en los apartados siguientes al referirnos a AMM, estaremos referenciando la variante asociada a deficiencia de MUT, la más frecuente. Cabe resaltar que la clínica no tiene mayor variación y se indicarán las excepciones puntuales en el tratamiento.

#### ILUSTRACIÓN 4 VÍA METABÓLICA DE PROPIONIL COA



Adaptado de Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Bumgartner et al. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014

#### **DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA**

La mayoría de individuos portadores de estas patologías, son detectados gracias al tamizaje neonatal, mismo que brinda a la mayoría de estos pacientes la oportunidad de un diagnóstico temprano, así como la planificación de una estrategia terapéutica y de seguimiento apropiada.

En general, las crisis metabólicas que se presentan en estas dos entidades, están precipitadas por un elemento estresor, en la mayoría de casos infeccioso, pero puede ser asociado con trauma, cirugía, ayuno, entre otros.

TABLA 9

CLÍNICA ACIDEMIA PROPIONICA VS. ACIDEMIA METILMALÓNICA

Acidemia propiónica	Acidemia Metilmalónica
Periodo neonatal	
Letargo, pobre ingesta, vómito, hipotonía, coma <sup>(a,b)</sup>	Letargo, vómito, hipotonía, , hipotermia, distrés respiratorio,
Presentaciones tardías (infancia)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retraso en el desarrollo</li> <li>- Discapacidad mental</li> <li>- Falla para progresar</li> <li>- Síntomas gastrointestinales crónicos</li> <li>- Intolerancia a proteínas</li> <li>- Psicosis aguda</li> <li>- Hipotonía</li> <li>- Trastornos del movimiento, distonía, coreoatetosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MUT<sup>0</sup>/no respondedor a B12: falla para progresar, vómitos, deshidratación, encefalopatía. Pueden tener una presentación neonatal catastrófica que lleve a la muerte</li> <li>- MUT<sup>-</sup>/respondedor a B12: anorexia, falla para progresar, retraso en el desarrollo, intolerancia a proteínas.</li> <li>- Deficiencia de metilmalonil CoA epimerasa: variabilidad clínica, ataxia, disartria, hipotonía, paraparesia espástica leve, convulsiones; usualmente se observa en</li> </ul>



	casos de consanguinidad de los progenitores. <sup>(a,c)</sup>
Descompensaciones agudas*	
Como muchos otros errores innatos del metabolismo, la presentación clínica de estas enfermedades, tendrá un espectro variable de acuerdo con la actividad enzimática residual de cada individuo <sup>(d)</sup>	
Se estima que el 85% de los episodios debut, se asocian a proceso infeccioso <sup>(d)</sup>	Las descompensaciones agudas son precipitadas por un factor estresor <sup>©</sup> .
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forma severa neonatal (70-80%): se manifiesta en la primera semana de vida, se caracteriza por una encefalopatía toxico-matabólica, asociando vómitos y pérdida de peso, además de letargia, hipotonía, temblor y convulsiones.</li> <li>- Forma aguda intermitente de comienzo tardío: &gt; 1 año de edad, incluso en la adolescencia, precipitadas por cuadros de estrés, usualmente en el contexto de procesos infecciosos leves.</li> <li>- Forma lentamente progresiva: retraso en crecimiento pondo-estatural y psicomotor, síntomas cutáneos y digestivos larvados, deterioro mental progresivo<sup>(e)</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatía, convulsiones, síncope, trastornos de movimiento</li> <li>- Vómitos</li> <li>- Fallo cardíaco</li> <li>- Insuficiencia renal aguda descompensada</li> <li>- Hiperventilación en relación a acidosis metabólica</li> </ul>

En la edad adulta, las descompensaciones se manifiestan con síntomas inespecíficos, anorexia y náuseas, pueden tornarse encefalopáticos.

- Ambas enfermedades pueden manifestarse a través de una miocardiopatía con trastornos del ritmo (prolongación del QT en hasta 70% de los pacientes), hasta en 40% de los adultos, principalmente en AP.
- Los resultados neurológicos en AMM suelen ser mejores que en la AP, incluso normales en los adultos con el fenotipo respondedor a vitamina B12.
- También se observa en ambas el desarrollo de neuritis óptica, siendo más prevalente en la AMM
- Se reportan casos de pancreatitis en AP y en AMM

La mayor complicación de la AMM en el largo plazo es la ERC, es una nefritis túbulo intersticial, que parece particularmente asociada a fenotipos poco respondedores a vitamina B12<sup>(a)</sup>.

**Nota:** \*En las acidemias orgánicas en general, es muy inusual que un paciente tenga su primera manifestación en la vida adulta<sup>(32)</sup>

Fuente: <sup>a</sup> Branched chain amino acids. Prunty et al. Inherit metabolic disease in adults. Oxford University Press; 2016<sup>(32)</sup>

<sup>b</sup> Propionic Acidemia. Leveille et al. National Organization for rare disorders. Disponible en: [rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/](http://rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/)<sup>(41)</sup>

<sup>c</sup> Isolated Methylmalonic Acidemia Summary Genetic counseling. Manoli et al. GeneReview Scope. 2019<sup>(42)</sup>

<sup>d</sup> Acidemia propiónica : diagnóstico clínico vs . cribado neonatal. Lobera et al. 2020<sup>(43)</sup>

<sup>e</sup> Acidemia propiónica . Una enfermedad genetica rara. Licourt et al. Rev ciencias medicas pinar del rio. 2018.<sup>(44)</sup>

TABLA 10

DIFERENCIAL DE LABORATORIOS ENTRA LA ACIDEMIA PROPIONICA Y METIL MALÓNICA.

Acidemia propiónica	Acidemia metilmalónica
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidosis metabólica con BA aumentada (cetonas, lactato, aumento de ácidos orgánicos no medibles, 3-OH-propionato, 2.metilcitrato, propionil glicina, propionil carnitina,etc)</li> <li>- Cetosis</li> <li>- Hiperamonemia e hiperglicinemia (acumulo mitocondrial de Propionil CoA, inhibe la N-acetilglutamato sintetasa y el transporte mitocondrial de glicina).<sup>(e)</sup></li> <li>- Pancitopenia, neutropenia y trombocitopenia</li> <li>- Perfil de acil carnitinas en plasma: elevación de C3(propionil) carnitina, puede ser sólo una elevación pequeña por depleción de la carnitina<sup>(a,c,d)</sup></li> </ul>	
<p>Perfil de ácidos orgánicos en Orina: elevación de 2-metilcitrato y 3- hidroxipropionato con excreción normal de ácido metilmalónico</p>	<p>Perfil de ácidos orgánicos en orina: elevación de 2-metilcitrato y 3- hidroxipropionato con excreción aumentada de ácido metilmalónico</p>
<p>Elevación de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N-propionil glicina</li> <li>- N-tiglicina</li> <li>- ácido 2-metil-3-oxavalérico</li> <li>- ácido 3-hidroxi-2-metilbutírico</li> <li>- ácido 2-metil-3-hidroxi-butírico</li> <li>- ácido 3-hidroxi-n-valérico</li> </ul>	<p>Prueba de respuesta a vitamina B12<sup>(d)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1.0 mg de hidroxicobalamina/d IM o IV por 1-2 semanas</li> <li>- Reducción &gt; 50% de metabolitos y AMM se considera como respondedor</li> </ul>

- ácido 3-oxo-n-valérico <sup>(c)</sup>	
<p>Fuente: <sup>a</sup> Branched chain amino acids. Prunty et al. Inherit metabolic disease in adults. Oxford University Press; 2016<sup>(32)</sup></p> <p><sup>b</sup> Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Baumgartner et al. Orphanet J Rare Dis. 2014<sup>(40)</sup></p> <p><sup>c</sup> Propionic Acidemia. Leveille et al. National Organization for rare disorders. Disponible en: <a href="http://rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/">rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/</a><sup>(41)</sup></p> <p><sup>d</sup> Isolated Methylmalonic Acidemia Summary Genetic counseling. Manoli et al. GeneReview Scope. 2019<sup>(42)</sup></p> <p><sup>e</sup> Acidemia propiónica . Una enfermedad genetica rara. Licourt et al. Rev ciencias medicas pinar del rio. 2018.<sup>(44)</sup></p>	

## **TRATAMIENTO**

En general, los trastornos de los aminoácidos de cadena ramificada (MSUD, acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, acidemia isovalerica) tienen como base del manejo crónico, el control del aporte nutricional del aminoácido cuya vía metabólica presenta la alteración, por lo tanto la dieta con restricción en la ingesta de proteína natural según la tolerancia del paciente es la principal indicación.

Algunas recomendaciones para el manejo crónico de esas enfermedades son:

- 1) Ingesta proteínica usualmente no es más estricta que el requerimiento diario (0,8g proteína/kg de peso corporal), sin embargo esto dependerá de la tolerancia de cada individuo y de la posibilidad de suplementar con fórmulas libres de AACR. Usualmente los pacientes que presentan trastornos del movimiento, tienen un mayor gasto metabólico, por lo que la ingesta deberá ajustarse.<sup>(32)</sup>
- 2) Ciclos de metronidazol u otros antibióticos enterales, ayudan a controlar la flora productora de propionato.<sup>(32)</sup>

- 3) La carnitina, se consume en esos pacientes para permitir la detoxificación de ésteres CoA, por lo que la suplementación con 100mg/Kg/d vo, de L-carnitina, permite evitar la deficiencia secundaria.(32)
- 4) En hiperamonemia crónica, se recomienda el uso de benzoato de sodio de manera crónica (150-250 mg/kg/d)(40)
- 5) Se sugiere en ambas patologías seguimiento ecocardiográfico cada 1-3 años, con electrocardiograma en cada crisis, con monitoreo continuo y vigilancia sobre el comportamiento del QT.(32)
- 6) En la AMM, además, se recomienda control oftalmológico rutinario, vigilancia de la función renal, así como densitometría ósea cada 3 años y radiografía control en episodios de dolor de características óseas.(32)

Las crisis surgen ya sea porque se excede la ingesta tolerada o porque se induce un estado de catabolismo proteico, en el cual hay aporte endógeno de estos aminoácidos.

Los principales estresores que llevan a esto son sepsis, ayuno, trauma, fiebre, embarazo, parto y cirugía.

Se consideran marcadores de severidad en estas crisis,  $\text{ph} < 7,1$  y amonio  $\geq 400/500$   $\mu\text{mol/L}$ (40)

En las crisis la terapia se enfoca en:

- 1) Promover un estado anabólico.
- Solución glucosada al 10% o mayor concentración, para administrar en adolescente 4-5 mg/kg/min y en adulto de 3-4 mg/kg/min(40)(41)(42)
- Iniciar con insulina, 0,01-0,02 U/kg/h(40)

- Estabilidad en los niveles de glucosa con marcadores de una eficiente inducción de anabolismo.(40)

- Se puede suplementar el aporte calórico con emulsión lipídica a razón de 2g/kg/d(40)

2) Manejo de la hiperamonemia

TABLA 11

MANEJO DE LA HIPERAMONEMIA SINTOMÁTICA EN PACIENTES PORTADORES DE AMM Y AP.

Amonemia ( $\mu\text{mol/l}$ )	Inteención	Recomendación
Sobre límite superior normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parar ingesta proteica</li> <li>- Iniciar infusión de glucosa</li> <li>- Carnitina 200mg/kg/d</li> <li>- Nivel de amonio cada 3 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Max 24-48 horas para reinicio de proteínas.</li> <li>- Hiperglicemia + hiperlactatemia, es mejor bajar la infusión de glucosa que subir la insulina</li> <li>- Evitar soluciones hipotónicas</li> </ul>
100-250	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicar arginina<sup>#</sup> y benzoato de sodio<sup>+</sup> intravenosos.</li> <li>- Considerar carbamilglutamato*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reponer sodio y potasio según sea necesario</li> <li>- Vigilar nivel de sodio con el uso de benzoato de sodio.</li> </ul>

250-500	- Encefalopatía y/o niveles de inicio muy altos, si no hay una caída rápida del amonio en 3-6 horas, iniciar detoxificación extracorpórea	- Vigilar fosfato durante hemodiálisis
500-1000	Detoxificación extracorpórea de inmediato	
>1000	Valorar la utilidad de la terapia instaurada vs inicio de manejo paliativo.	
<p><b>Nota:</b> #El benzoato de sodio se administra en SG 10%, 250 mg/kg en bolo en 90-120 minutos, con mantenimiento de 250mg/kg/d.</p> <p>+L-arginina, se administra en SG al 10%, 250mg/kg en bolo de 90-120 min y luego mantenimiento de 250 mg/kg/d.</p> <p>*N-carbamil-glutamato, se administra Vo, 100 mg/kg en bolo y luego 25-62 mg/kg cada 6 horas.</p> <p>Fuente: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Baumgartner et al. Orphanet J Rare Dis. 2014<sup>(40)</sup>.</p>		

### 3) Hidroxicobalamina

- Es más frecuente en pacientes portadores de AMM que llegan a la adultez y que presenten un fenotipo respondedor a vitamina B12(40)
- Hidroxicobalamina 1 mg IM cada día.(45)

Las terapias extracorpóreas que corroboran en este proceso son la hemodiafiltración veno-venosa continua, la hemodiálisis y la membranas de oxigenación extracorpórea.(41)

### **RECOMENDACIONES PRE QUIRÚRGICAS**

- Al inicio del ayuno, se inicia SG 10% para aportar 5-6 mg/kg/min en adolescente y 4-5 mg/kg/min en adulto.(40)(32)

- Respondedores a vitamina B12, colocar 1 mg de hidroxicoalamina parenteral, 24 horas previo al procedimiento(40)
- L- carnitina 100 mg/kg/d (máx. 12 g en adultos)(40)
- Solución lipídica si la cirugía es prolongada, 1-2 g/kg/d IV(40)
- Las intervenciones deberán continuarse hasta que se reinicie la vía oral y corrobore el estado metabólico.

## **EMBARAZO**

A pesar de que se reportan embarazos exitosos con ambas patologías(41)(42), el estrés metabólico que representa el embarazo genera un desafío, se debe prestar principal atención a la emesis gravídica y es importante tener una ecografía cardiaca basal.

Algunas recomendaciones son:

- Demanda de carnitina puede aumentar, por lo que debe titularse según niveles de carnitina libre.(40)
- Emesis gravídica es un serio descompensante.(40)
- En la labor se administra SG 10%, 200mg/kg/h (2 cc/kg/h)(40)

## *ACIDEMIA ISOVALÉRICA*

Al igual que los demás trastornos de AACR mencionados previamente, las acidemia isovalérica, en un trastorno autosómico recesivo que se incluye dentro de las entidades clínicas diagnosticadas por el tamizaje neonatal en Costa Rica, por lo tanto la mayoría de casos tendrán el diagnóstico desde la infancia.(46)



En los niños, se manifiesta con distintos grados de encefalopatía, acidosis metabólica, hiperamonemia, hiper o hipoglicemia y un olor característico a pies sudados. Sin embargo, las secuelas y características clínicas se establecen desde la infancia, sin reportes de caso de descompensación después de los 9 años.(32)

Usualmente si el diagnóstico y tratamiento son oportunos, las secuelas para etapas posteriores suelen ser pocas.

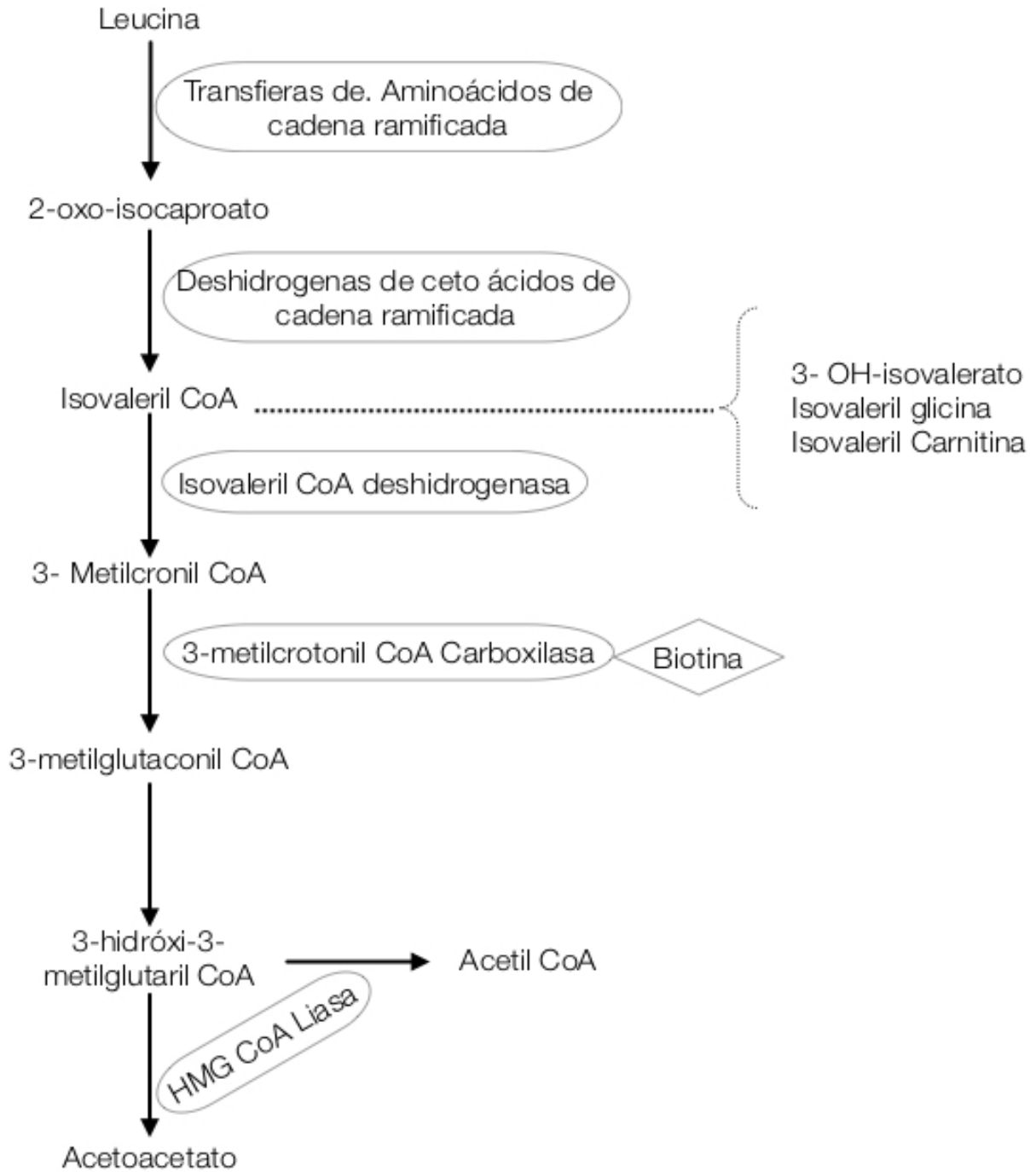
### ***FISIOPATOLOGÍA***

Como en los otros trastornos del metabolismo de AACR, una deficiencia enzimática lleva al acumulo de metabolitos corriente arriba, algunos de estos responsables de los efectos tóxicos y de la presentación clínica.

En este caso la enzima afectada es la isovaleril CoA deshidrogenasa, llevando al acumulo de isovaleril CoA.

Este metabolito se conjuga tanto con glicina como con carnitina para favorecer su excreción, la presencia de altas concentraciones de isovalerilglicina en orina, es un elemento importante en el diagnóstico de este padecimiento.(47)

ILUSTRACIÓN 5 METABOLISMO DE LEUCINA



Adaptado de: Inherit metabolic disease in adults. 2016

## **DIAGNÓSTICO**

Como se mencionó previamente, el diagnóstico se realiza en el tamizaje neonatal y los hallazgos de laboratorios son bastante compatibles a los presentados en la AMM y la AP, acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada, hiperamonemia, hiper e hipoglicemia y alteración en los análisis de aminoácidos.

Este último punto es particularmente importante ya que se ha demostrado en estos pacientes, la presencia de sustancias en orina, aparte de la isovalerilglicina, que no se encuentran en adultos sanos y podrían constituir elementos importantes en el diagnóstico.(48)

- Ácido metilsuccínico
- Ácido metilfumárico
- Ácido 3-metilmálico
- 2 estereo isómeros del ácido metilcítrico
- Ácido 2-metil-cys-aconitínico

## **TRATAMIENTO**

En niños, se utilizan dietas bajas en proteína y suplementos de aminoácidos libres de leucina, sin embargo en adultos no hay descripción de episodios de descompensación aguda, ni deterioro de la función neurológica.

Hay reporte de embarazos que cursan sin mayor alteración, se aconseja igualmente el monitoreo metabólico y la administración de solución glucosada durante la labor.(32)

## *TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS*

Los trastornos del metabolismo de carbohidratos que se encuentran catalogados como enfermedades huérfanas, podrían agruparse en:

- 1) Desórdenes en el depósito de glucógeno
- 2) Galactosemia
- 3) Desórdenes del metabolismo de Fructosa
- 4) Hipoglicemia hiperinsulinémica
- 5) Deficiencia de GLUT-1

Para los propósitos de esta revisión, dado la cantidad de pacientes con estos padecimientos en la clínica de enfermedades huérfanas del Hospital San Juan de Dios y lo importante de un manejo oportuno de los mismos, nos centraremos en la galactosemia y dentro de los trastornos del metabolismo de la fructosa, en la deficiencia de fructosa 1,6-bifosfatasa.

## *GALACTOSEMIA*

### **GENERALIDADES**

La primera descripción detallada de un caso clínico compatible y con un patrón de herencia registrado, se hizo en 1917 por F. Groppert(49), sin embargo, la deficiencia de Galactosa 1-fosfato uridil transferasa se describió por primera vez en 1935 bajo el nombre de galactosemia.(50)

Se trata de un grupo de trastornos con herencia autosómica recesiva, que afectan en diferentes puntos la vía metabólica de Leloir, para la degradación de la galactosa, estos son:

- Galactosemia clásica (GALT)
- Déficit de galactoquinasa (GALK)
- Déficit de galactosa epimerasa (GALE)

La prevalencia a nivel mundial es desconocida, sin embargo se estima que la galactosemia clásica se presenta en 1/40 mil a 1/60 mil individuos en los países occidentales.(51)

### **FISIOPATOLOGÍA**

La galactosa es un monosacárido que incorporamos en el organismo mediante la ingesta lactosa, este disacárido gracias a la acción de disacaridasas en el tracto gastrointestinal, se separa y se absorbe como glucosa y galactosa.

La galactosa ingresa en la vía de Leloir que está compuesta básicamente por 4 enzimas:

- Galactokinasa (GALK)
- Galactosa mutarorasa (GALM)



- Deficiencia de GALT(52)
  - Se acumula Galactosa-1-P y Galactitol
  - Se desconoce el mecanismo por el que se asocian con la aparición de síntomas
- Deficiencia de GALK(52)
  - Se acumula principalmente galactitol, a este se le atribuye de manera preponderante la formación de cataratas y pseudotumor cerebri.
  - Se desconoce el mecanismo por el que se asocian a la aparición de síntomas
- Deficiencia de GALE(52)
  - Se acumula galactosa y galactosa -1-P
  - UDP- galactosa esta elevado y UDP-glucosa bajo
  - Se desconoce el mecanismo por el que se asocian con la aparición de síntomas

## **CLÍNICA**

Las tres deficiencias enzimáticas que se agrupan como Galactosemia, tienen una clínica similar, que varían en la severidad y frecuencia con que se presentan algunos de los síntomas.

### Galactosemia clásica

Las manifestaciones neonatales son por mucho el cuadro dominante, hasta un 79,8% de los casos.(53)

Siendo en esta instancia las alteraciones hepáticas, el sangrado, la encefalopatía, signos de infección, cataratas e hipoglicemia los síntomas más importantes en cuanto a frecuencia.(53)

Esto sin dejar de lado las repercusiones a nivel neurológico, con IQ menores a 85 reportados hasta en 72% de los pacientes, anomalías del lenguaje y síntomas psiquiátricos.(54)

También se describe una importante asociación con insuficiencia ovárica primaria, que se manifiesta como hipogonadismo hipergonadotrófico, con elevación de FSH.(54)

Con respecto al hueso, existe una importante asociación con alteración en la densidad mineral ósea, dado la restricción en la ingesta de lácteos y en algunos casos la falla ovárica prematura.(54)

### Deficiencia de GALK

La clínica más sobresaliente es la formación de cataratas(54)

### Deficiencia de GALE

- Forma periférica: alteración en actividad de GALE en glóbulos rojos, glóbulos blancos, pero la actividad preservada en resto de tejidos, estos mayoritariamente asintomáticos, incluso con exposición a galactosa.(54)(55)
- Forma intermedia: deficiencia enzimática en glóbulos rojos, glóbulos blancos y 50% de la actividad esta preservada en otros tejidos, clínica es bastante similar la forma periférica.(54)(55)
- Forma generalizada: en este caso la deficiencia enzimática es severa y afecta a todos los tejidos, la clínica es muy similar a la galactosemia clásica.(54)(55)

## **DIAGNÓSTICO**

Como se mencionó previamente, el diagnóstico usualmente se realiza en el tamizaje neonatal, sin embargo, existen análisis específicos que permiten corroborar el diagnóstico, definir qué



parte de la vía metabólica está afectada y en conjunto con otros estudios dar seguimiento a los pacientes.

- Galactosemia clásica
  - Actividad enzimática de GALT en glóbulos rojos ausente o muy disminuida, se debe instaurar tratamiento en aquellos con un actividad menor al 10%.(56)
  - Análisis genético del gen GALT
  - Medición de Galactosa -1-fosfato en glóbulos rojos, se recomienda en caso de ingesta excesiva de galactosa y sospecha de intoxicación.(56)
  
- Deficiencia de GALE
  - Actividad enzimática de GALE en glóbulos rojos, esto no hace diferencia entre las diferentes formas, para esto se necesita medir la actividad en otras células como leucocitos estimulados.(55)
  - Análisis genético del gen GALE.(55)

## **TRATAMIENTO**

Sin importar la deficiencia enzimática específica, en estos pacientes la base del tratamiento es la dieta con restricción en el aporte de galactosa(51) y no se describen cuadros agudos que ameriten algún manejo especial en la vida adulta.

Si es importante mantener en cuenta que, una vez superada la infancia, estos pacientes deberán mantener un seguimiento especial.

- Falla ovárica
  - Descartar hipogonadismo hipergonadotrófico en niñas que llegan a los 12 años sin desarrollo de los caracteres sexuales secundarios o a los 14 años sin

menstruar (FSH y 17-beta-estradiol), se recomienda en estos casos, valorar según edad y madurez psicosocial para inducir pubertad con dosis bajas de estrógenos.(56)

- No se recomienda seguimiento con hormona anti-mulleriana, ni ultrasonido.(56)
- Se debe monitorizar anualmente con FSH, así como, la presencia de amenorrea secundaria, síntomas de insuficiencia ovárica.(53)

- Salud ósea

- Densitometría entre los 8-10 años, si hay evidencia de la densidad mineral ósea ( $Z\text{-score} \leq -2.0$ ) se da seguimiento según lo recomendado en las guías pediátricas, sino, se repite al término de la pubertad y luego cada 5 años.(56)
- Evitar carencia nutricional, vigilando calcio y vitamina D y suplementando en caso necesario.(56)

- Ocular

- En pacientes que no tienen apego a la dieta, se recomienda seguimiento por oftalmólogo.(56)

## *DEFICIENCIA DE FRUCTOSA 1,6-BIFOSFATASA*

### **GENERALIDADES**

Existen dos trastornos relacionados a deficiencias en el metabolismo de la fructosa:

- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa.

Esta última, es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo, es extremadamente rara y se cuenta con pocos casos reportados de adultos portadores.(57)

En Italia se estima una incidencia de 1 en 147575 nacimientos(58) y 1:350mil a 1:900mil para todo Europa.(59)

### **FISIOPATOLOGÍA**

La fructosa 1,6-bifosfatasa establece un paso limitante en la vía de la gluconeogénesis, como resultado, la euglicemia de estos pacientes es dependiente de los depósitos de glucógeno hepático.(60)

En periodos de alta demanda energética, estos depósitos se consumen y en la vía de la gluconeogénesis, se acumulan sustratos sin poder ser metabolizados (piruvato, alanina, glicerol).

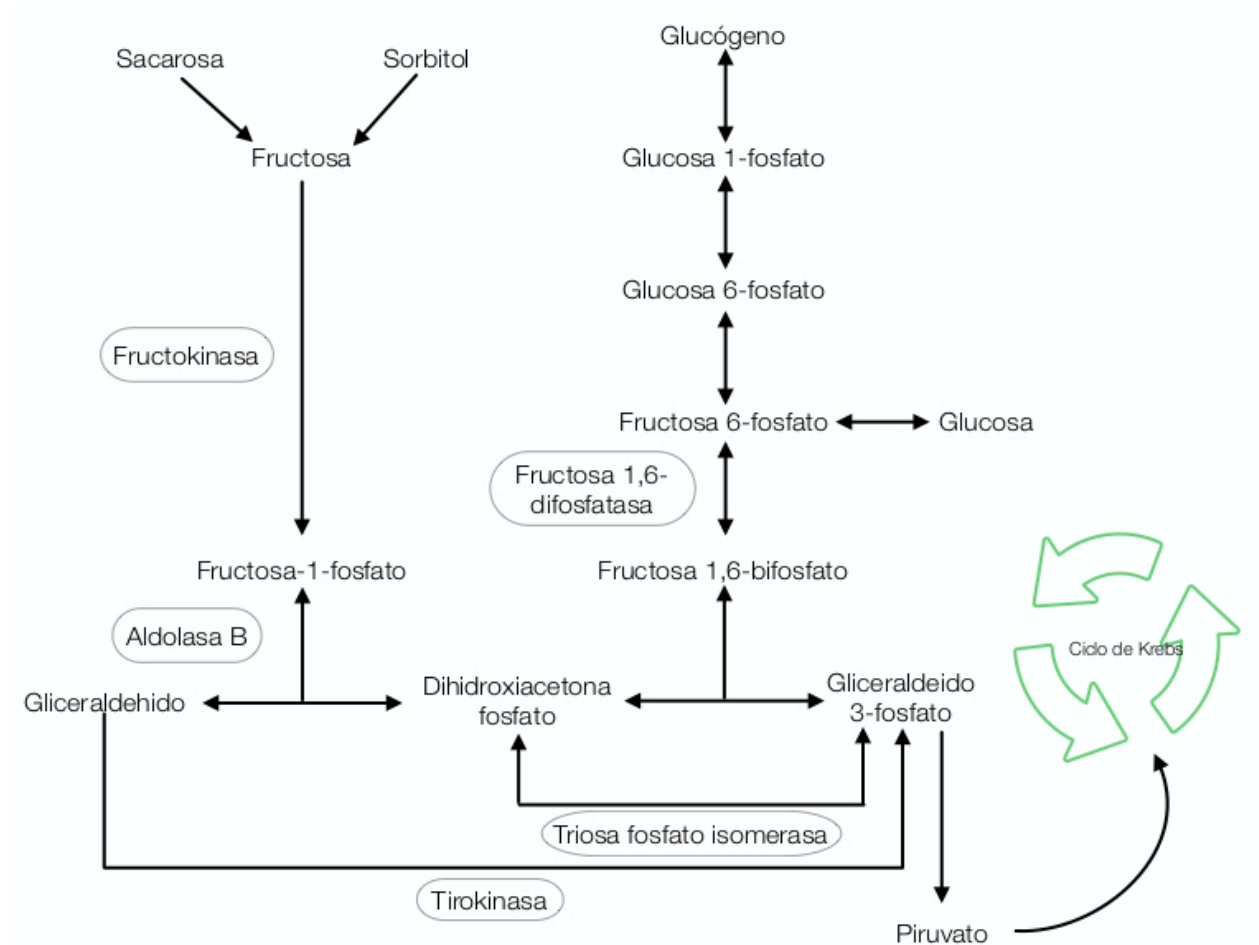
Consecuentemente:

- El piruvato genera lactato y acetil CoA, llevando a cetoacidosis.(60)

- La incapacidad de pasar la glucosa 1-fosfato a glucosa, lleva a la activación de la vía de las pentosas, produciendo ribosa-5-fosfato, purinas y pirimidinas, la degradación de las últimas, lleva a hiperuricemia.(60)

Los efectos clínicos característicos de la enfermedad, están dados básicamente por las consecuencias de los episodios de hipoglicemia severo y la acumulación de metabolitos tóxicos producto de la sobre utilización de otras vías metabólicas.

### ILUSTRACIÓN 7 METABOLISMO DE LA FRUCTOSA



Adaptado de: Inherit metabolic disease in adults. 2016

## **CLÍNICA**

Durante el periodo neonatal puede presentarse con hepatomegalia, pero generalmente se presenta en la infancia temprana con hipoglicemias en ayunas como resultado de las reservas deficientes de glucógeno y acidosis metabólica, cetosis y acidosis láctica.(58)(60)

Son desencadenantes usuales:

- Condiciones catabólicas como ayuno prolongado (8-10 horas).(58)(60)
- Ingesta de fructosa, sorbitol o glicerol(58)(60)
- Infecciones, diarrea, vómitos.

Los afectados son asintomáticos entre episodios, la mayoría con desarrollo intelectual normal y algunos con deterioro, presuntamente secundario a hipoglicemias.(60)

## **DIAGNÓSTICO**

- Se realiza con un cuadro clínico compatible asociado a hipoglicemia e hiperlactatemia.(58)(60)
- Medición de la actividad de fructosa-1,6-bifosfatasa en hígado y leucocitos mononucleares.(58)(60)
- Estudio genético FBP1 confirma el diagnóstico.(58)(60)

## **TRATAMIENTO**

El mantenimiento usual requiere que se evite el consumo de fructosa y sacarosa, además de una alimentación frecuente (ayuno no > a 8 horas), con la finalidad de evitar hipoglicemia y la acidosis láctica, usualmente se suplementa con glucosa o maltodextrina, en especial durante episodios febriles.(61)(60)

En la descompensación aguda, la instauración temprana del tratamiento es de vital importancia, idealmente la administración de glucosa debe empezar incluso antes de que se presenta la hipoglicemia.(61)

Si el paciente se encuentra en buen estado general, la reposición se puede realizar por vía oral (200cc de polímero de glucosa al 25% cada 2 horas), si hay compromiso sistémico importante, la vía de administración debe ser intravenosa en la siguiente manera:(61)

1. Corregir deshidratación con SF 0,9% y corregir hipoglicemia con 50 cc de SG 50% en 30 minutos, posteriormente se administra dextrosa al 10% (2 cc/kg/h).(61)
2. En caso de presentar hiperglicemia se debe administrar insulina si la glicemia es >180 mg/dl.(61)
3. Tratar el factor desencadenante.
4. Analgesia, antipiréticos, antieméticos según requiera BMIG
5. Aplicar bicarbonato de sodio si después del bolo inicial de glucosa ph <7,1, si deteriora rápidamente o déficit de base es mayor a 15 mmol/l.

## *DESÓRDENES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL.*

La mitocondria es una organela intracelular, en ella ocurre la fosforilación oxidativa, proceso en el que mediante una serie de reacciones de óxido-reducción, llevadas a cabo en la cadena respiratoria, se genera adenosin trifosfato (ATP), a partir de fosfato inorgánico y ADP.(62)

La cadena oxidativa está constituida por 5 proteínas (complejos del 1-5) que se encuentran ubicadas la membrana interna mitocondrial, aparte de ellas, en la matriz mitocondrial, se encuentran otros sistemas enzimáticos para la oxidación de piruvato, ciclo de Krebs, oxidación de ácidos grasos y metabolismo de aminoácidos, sin embargo sólo los trastornos relacionados con la cadena oxidativa, se incluyen en este grupo de enfermedades.(62)

Las enfermedades mitocondriales, son unos de los errores innatos del metabolismo más comunes, con una incidencia estimada de 1:5000.(63)

Desde el punto de vista clínico, tienen un presentación muy variable en síntomas, órganos afectados y edad de presentación, lo más común es la afectación multisistémica, con predominio en los órganos con mayor dependencia de metabolismo aeróbico (sistema nervioso central, nervios periféricos, ojo, musculo esquelético y cardiaco, órganos endocrinos).(62)

Estos desórdenes del metabolismo energético mitocondrial, podrían agruparse de la siguiente manera:

- Síndromes clínicos asociados con mutaciones puntuales de ADN mitocondrial
  - MELAS
  - MIDD
  - MERRF
  - Leigh síndrome
  - NARP
  - LHON
- Síndromes clínicos asociados a rearrreglos del ADN mitocondrial
  - PEO
  - KSS
- Síndromes clínicos asociados a mutación de genes nucleares
  - ADPEO
  - ARPEO
  - SANDO
  - MEMSA
  - MNGIE
  - ADOA
  - CMT2A2
  - Neuropatía Navajo

Para efectos de esta revisión nos centraremos en el síndrome de MELAS.



# *ENCEFALOPATÍA MITOCONDRIAL CON ACIDOSIS LÁCTICA Y EPISODIOS SIMILARES A EVENTO CEREBRO VASCULAR, MELAS.*

## **GENERALIDADES**

Por sus siglas en inglés, MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes), fue descrito por primera vez 1984 por Pavlasky(64) pero es hasta 1990 que se realiza la asociación con una mutación puntual en el ADN(65), tiene un patrón de herencia mitocondrial y una incidencia estimada de 1-9:1000000.(66)

## **FISIOPATOLOGÍA**

Con el síndrome de MELAS, ocurre un fenómeno llamado heteroplasmia, implica que en una misma célula puede haber ADN mutado y normal al mismo tiempo y la clínica no aparece hasta que la porción afectada del ADMmt es significativa.(67)

En el 80% de los casos se debe a una mutación del gen MT-TL1, sin embargo se han descrito al menos 9 mutaciones más en ADNmt y 1 en ADN nuclear (POLG1) que se han asociado con la presentación de esta enfermedad.(67)

En el momento que el paciente alcanza un número suficiente de mitocondrias afectadas para generar un desbalance energético, comenzará el cuadro sintomático, puede ocurrir en diferentes órganos y tejidos, variando el cuadro clínico de un individuo a otro; lo que es invariable, es la afectación preponderante sobre los tejidos con mayor demanda metabólica y más dependientes de metabolismo aeróbico.

Principalmente para explicar los síntomas neurológicos, se han postulado 3 probables mecanismos fisiopatológicos:(65)

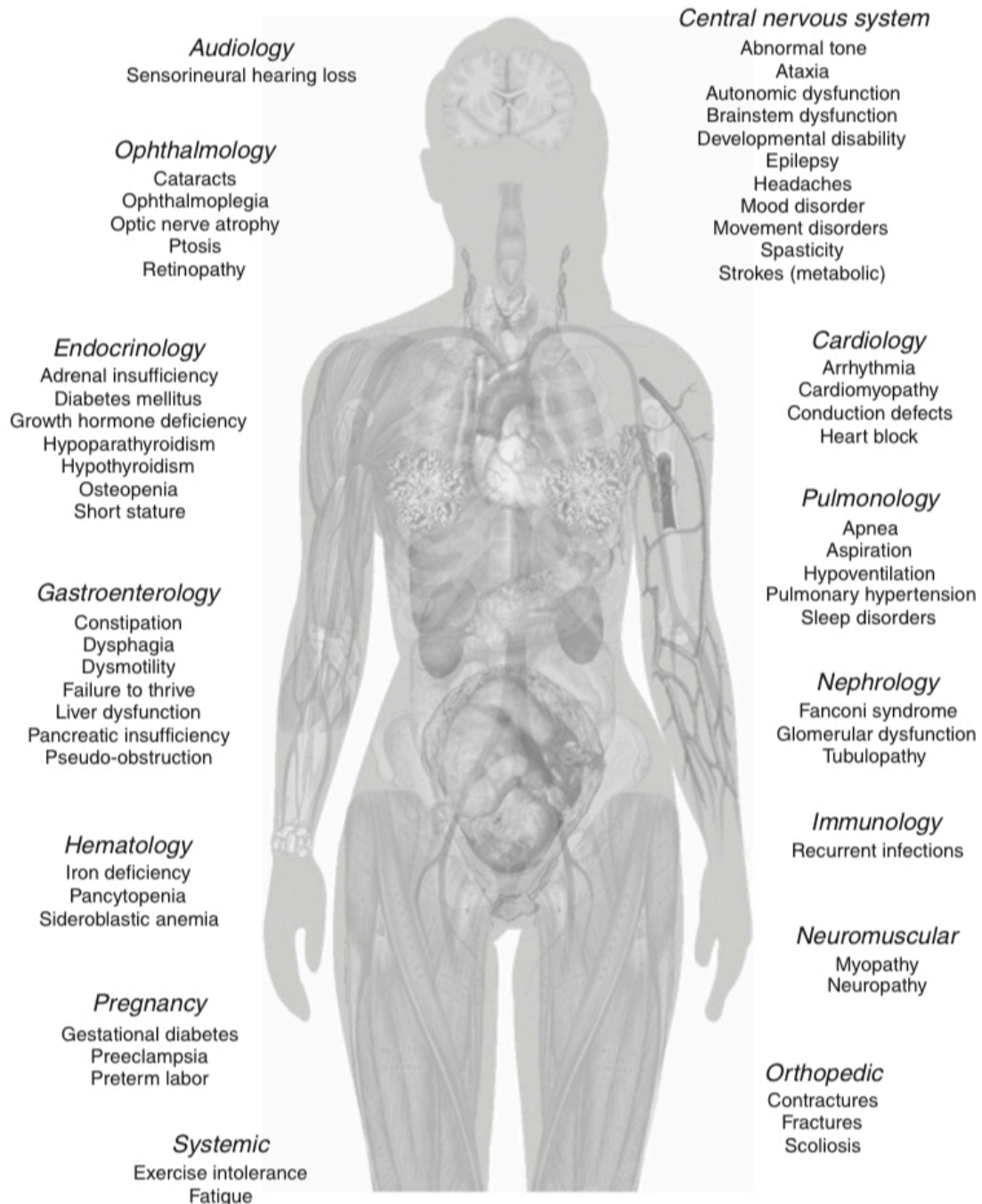
- 1) Teoría vascular isquémica, la alteración en la función mitocondrial lleva a disfunción endotelial, con disminución en la producción de óxido nítrico, alterando la circulación por microvasculatura.
- 2) Teoría citopática generalizada, alteración en la fosforilación oxidativa, lleva a depleción de las reservas energéticas intracelulares.
- 3) Teoría neurovascular no isquémica, alteraciones en la permeabilidad vascular, que lleva a estado de hiperexcitabilidad y cambios en flujo sanguíneo.

## **CLÍNICA**

Entre el 65 y el 76% de los individuos afectados van a presentar clínica a los 20 años o antes.(68)

Es importante aclarar, que la mayoría de trastornos mitocondriales, tendrán una afectación multisistémica y la clínica podría traslaparse entre un trastorno y otro.

ILUSTRACIÓN 8 SISTEMAS CORPORALES AFECTADOS POR ENFERMEDAD MITOCONDRIAL PRIMARIA.



Fuente: Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from Mitochondrial Medicine Society. S. Parikh et al. 2017. *Genetics in Medicine*.

En cuanto a MELAS, estas son algunas de las manifestaciones más frecuentes:

- Manifestaciones neurológicas:
  - Los episodios similares a evento cerebro vascular (stroke like) se presentan en otros trastornos mitocondriales, pero MELAS es el más importante, se presenta hasta un 84-99% de los casos y se presenta como afasia parcialmente reversible, debilidad, cefalea, estado mental alterado, hemianopsia o ceguera cortical. (68)(69)
  - Lesiones identificables tomográficamente predominantemente en región temporal, parietal y occipital(68)
  - Epilepsia en 71-96% de los casos.(68) pueden ser focales o primariamente generalizadas, estas pueden presentarse en presencia de alteraciones tomográficas.(69)
  - Hemiparesia en 75-89% de los casos.(68)
  - Demencia(69)
  - Cefalea migrañosa, usualmente asociada con vómitos.(69)
- Musculares
  - Debilidad muscular e intolerancia al ejercicio. (68)(69)
  - Mioclonias
  - Ataxia
- Cardiomiopatía(70)
  - Hasta en 55% de los pacientes
  - Miocardio es un tejido altamente oxidativo y más del 90% de su metabolismo depende de la producción de ATP mitocondrial.

- Hipertrofia ventricular izquierda es el fenotipo más reportado, seguido por miocardiopatía dilatada e hipertensión pulmonar.
- Trastornos eléctricos como bloqueos atrio-ventriculares y síndrome de Wolf-Parkinson-White.
- Metabólicas y endocrinológicas
  - Acidosis láctica
  - Diabetes mellitus, en promedio a los 38 años, puede ser tipo 1 o tipo 2, usualmente desarrollan insulina dependencia.(69)
  - Hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipoparatiroidismo, son manifestaciones infrecuentes.(69)
- Renal
  - Fanconi, proteinuria, glomérulos esclerosis focal y segmentaria.(69)

Es importante hacer la acotación que en algunas series de casos, estos pacientes han registrado una media de mortalidad de 34 años, siendo las principales causas las médicas (falla cardíaca, embolia pulmonar, falla renal y alteraciones metabólicas) y en un segundo plano las complicaciones neurológicas.(64)

## **DIAGNÓSTICO**

Está basado en la clínica y la detección del gen implicado, además se han publicado dos versiones de criterios diagnósticos.(69)

TABLA 12

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SÍNDROME DE MELAS

Hirano et al. 1992(71)	
Diagnóstico clínico si están presente las 3	Episodios similares a evento cerebrovascular antes de los 40 años
	Encefalopatía caracterizada por convulsiones o demencia
	Miopatía mitocondrial, evidenciada por acidosis láctica o en biopsia de músculo estriado
Y al menos dos de las siguientes	Desarrollo psicomotor temprano normal
	Cefalea recurrente
	Episodios de vómito recurrente
Yatsuga et al. 2012.(72)	
2 criterios de la categoría A y 2 criterios de la categoría	
Categoría A	Cefalea con vómitos
	Convulsiones
	Hemiplejía
	Ceguera cortical
	Lesión focal aguda en neuroimágenes

Categoría B	Elevación de lactato en plasma y LCR
	Anomalías mitocondriales en biopsia de músculo
	Documentar una de las variantes genéticas asociadas a síndrome de MELAS.

## **TRATAMIENTO**

Acorde con su amplia variedad clínica, no existe un tratamiento definitivo para esta enfermedad, el abordaje es multidisciplinario y las intervenciones terapéuticas se realizan de acuerdo con el conjunto de síntomas específicos presentados por un paciente.

TABLA 13

### RECOMENDACIONES PARA SEGUIMIENTO DE PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE MELAS

Sistema afectado	Manifestación	Recomendación
Audición	Sordera neurosensorial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si el síntoma se presenta, se realiza audiometría cada 1-2 años.</li> <li>- Buena respuesta implante coclear</li> </ul>
Cardiología (30%)	Miocardiopatía hipertrófica es lo más frecuente, también puede ser dilatada, restrictiva,	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Basal EKG de 12 derivadas y Holter, repetir Holter cada 1-2 años</li> <li>- Seguimiento de patología documentada por el cardiólogo</li> </ul>

	no compactación del ventrículo izquierdo.(73)	
Endocrinología	Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal	- Anual: Hb A1C, TSH, T4 libre, Vitamina D, vigilancia por hipoparatiroidismo (Calcio sérico, magnesio, fosforo, PTH)
Gastroenterología	Dismotilidad de tracto digestivo superior e inferior	- En caso de oclusión, hidratación y enemas con medio de contraste soluble en agua.
Hematología	Masa riesgo de anemia y supresión medular	- Hemograma anual.
Nefrología		Idealmente seguimiento por el nefrólogo
oftalmología		Seguimiento anual con oftalmólogo a partir del momento en que aparece alguna anomalía.
Muscular		Ejercicios de resistencia demuestran mejoría en la fuerza sin aumentar el riesgo de miopatía. <sup>a</sup>
Neurológico	- Epilepsia	- Manejo por neurólogo.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea</li>   <li>- Trastornos del movimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar ácido valproico y Vigabatrina.</li> <li>- Control de migrañas es similar a paciente sano.</li> <li>- Evitar topiramato.</li> <li>- Manejo por neurólogo.</li> </ul>
<p><b>Nota:</b> Fuente: Patient care standards for primary mitochondrial disease: A consensus statement from the mitochondrial medicine society. Genet Med. Parikh et al. 2017 (73)</p> <p><sup>a</sup> Diagnosis and management of mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Parikh et al. Genet Med. 2015.</p>		

Dentro de las manifestaciones que más atención han recibido desde el punto de vista terapéutico, son los episodios similares a evento cerebrovascular.

En estos se recomienda:

- Manejo en una unidad de cuidado crítico en los siguientes casos:(74)
  - o Status epiléptico generalizado.
  - o Convulsiones motoras focales, con generalización secundaria que fallaron a manejo con antiepilépticos IV.
  - o Encefalopatía severa con alto riesgo de aspiración.

- Status epiléptico motor focal con conciencia preservada, que falló en respuesta a benzodiazepinas y 2 anticonvulsivos IV.
- Arginina intravenosa, 10g por m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión de 3 horas, seguido por una dosis similar en infusión continua de 24 horas por 3-5 días, una vez que ocurre el primer episodio, se debe incluir como tratamiento profiláctico.(69)(63) Este régimen, con valores plasmáticos de arginina meta  $\geq 168\mu\text{mol/L}$ , podría prevenir los ictus, mediante normalización de la función endotelial, asociándose la administración oral entre episodios, con disminución de los mismos y menor encamamiento.(75) Así como esta dosificación de arginina da evidencia de aumento en la presencia de óxido nítrico en los pacientes con MELAS, se ha probado otro precursor de óxido nítrico, como es la citrulina, demostrando también un aumento en los niveles de óxido nítrico, incluso mayor que la arginina.(76)

TABLA 14

MEDICAMENTOS QUE EVITAR EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE MELAS

Ácido valproico	Tiene efectos deletéreos sobre la función mitocondrial, lo que podría desencadenar o empeorar las crisis convulsivas
Metformina y topiramato	Propensión a causar acidosis láctica
Aminoglicósidos, linezolid, alcohol	Potencial toxicidad mitocondrial y deterioro de capacidad auditiva
Fumado	Empeora la actividad mitocondrial

**Nota:** fuente: MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options El-Hattab et al. Mol Genet Metab [Internet]. 2015

## **EMBARAZO**

Puede manifestarse como una causa de infertilidad, sin embargo hay casos reportados, se recomienda vigilar por el posible desarrollo de diabetes mellitus e insuficiencia respiratoria.(69)

## **MEDICINA PREOPERATORIA**

En los pacientes con MELAS se han utilizado distintos regímenes anestésicos, sin que exista una guía clara sobre cuál es la mejor opción, sin embargo, existen diferentes recomendaciones y precauciones con respecto al uso de alternativas medicamentosas:

- Anestesia espinal con bupivacaina y tetracaina se usan de manera segura sin implicaciones neuromusculares posteriores.
- Anestesia epidural, puede prevenir la aparición de acidosis láctica en la labora de parto
- Anestesia regional no tiene contraindicación
- Se reporta como seguro el uso de anestésicos volátiles, así como el uso de relajantes musculares no despolarizantes y benzodiazepinas.
- Uso prolongado de propofol (4mg/kg/h por más de 48 horas) aumenta el riesgo de disfunción mitocondrial, por lo que se debe mantener vigilancia sobre el lactato.

Otras recomendaciones en el pre quirúrgico son:

- Monitoreo preoperatorio de lactato, electrolitos, enzimas hepáticas y creatinin quinasa.
- Valoración de compromiso muscular, principalmente, si involucra deglución y respiración.
- EKG de 12 derivadas.
- Evaluación de la función pulmonar.

## CONCLUSIONES

- 1) Las enfermedades huérfanas se han invisibilizado por años de la práctica y la formación clínica, esto podría llevar a la incapacidad para brindar la mejor atención posible a estos padecimientos, en los que la intervención oportuna puede evitar desenlaces lamentables.
- 2) La escasa información y evidencia robusta disponible para el manejo de estas patologías en el paciente adulto plantea retos desde múltiples puntos de vista (diagnóstico, tratamiento, atención multidisciplinaria)
- 3) Para el Hospital San Juan de Dios, como Centro Nacional de Referencia, es necesaria la elaboración de bases de datos robustas en conjunto con el Centro Nacional de Tamizaje y el Hospital Nacional de Niños, para mantener el adecuado control de estos pacientes, así como fortalecer la investigación en esta área.
- 4) Es prioritario para el Hospital San Juan de Dios, como Centro Nacional de Referencia para la atención de las Enfermedades Raras, establecer en conjunto con la Caja Costarricense del Seguro Social, protocolos de manejo institucional, para abordaje y manejo de estas patologías en el paciente adulto.
- 5) Con la finalidad de maximizar el impacto de este trabajo, el mismo será socializado con el servicio de urgencias del Hospital San Juan de Dios, con la finalidad de estandarizar los cuidados de estos pacientes de acuerdo al recurso disponible.

## ANEXOS

### Ilustración 9 Resumen generalidades de MSUD

Deficiencia enzimática: deshidrogenasa de alfa-keto ácidos de cadena ramificada

- Se acumulan alfa keto ácidos además de leucina, valina e isoleucina
- Leucina y 2- oxoisocaproato son los principales metabolitos tóxicos para SNC
- Aumenta la producción de cuerpos cetónicos



#### HALLAZGOS



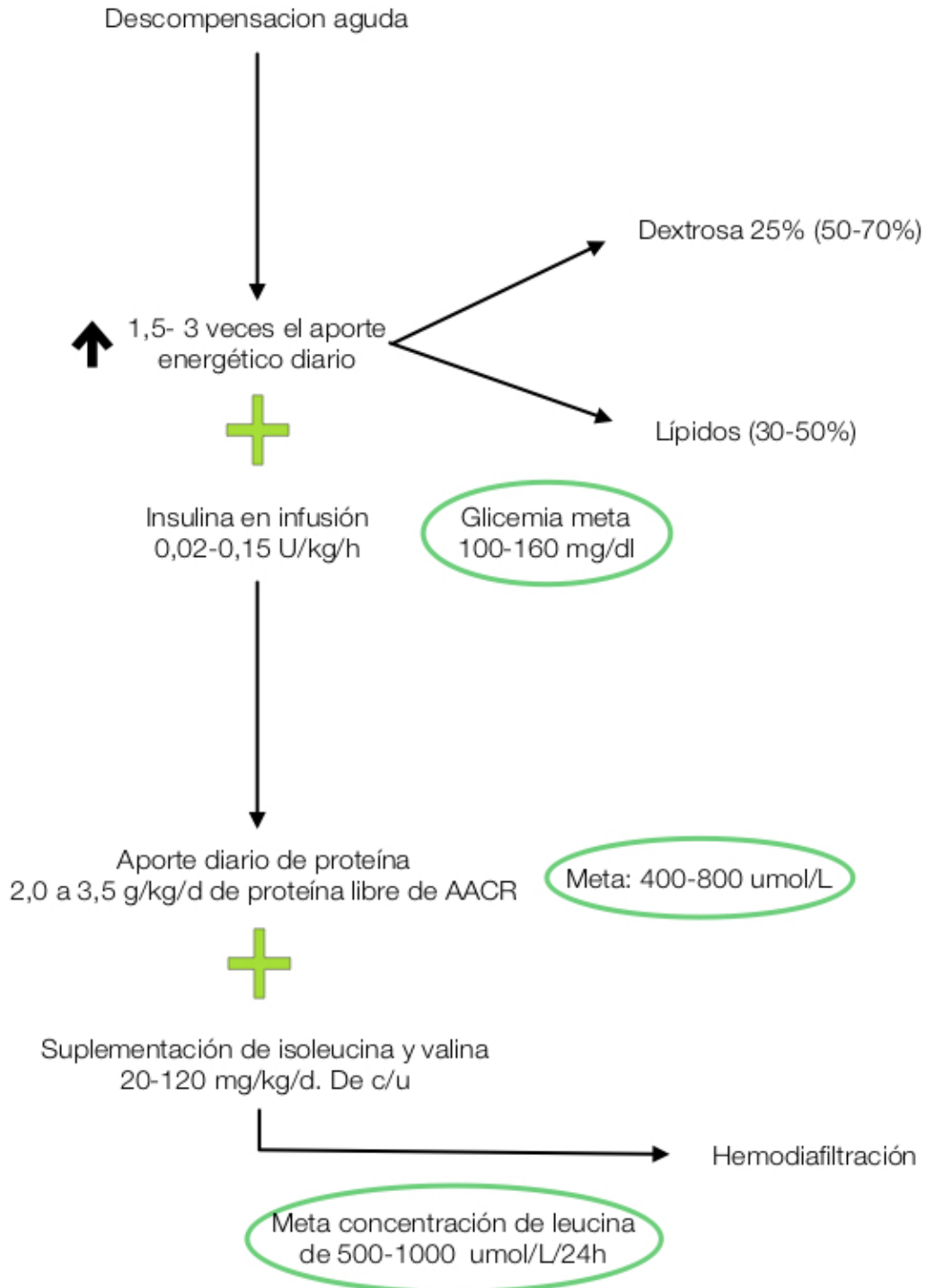
- Olor a jarabe arce
- Disminución en la ingesta
- Irritabilidad
- Encefalopatía

- Alloisoleucina > 5 umol/L
- Leucina:isoleucina:valina
  - normal: 2:3:1
  - MSUD: 5:1:1
- Cetonuria.

#### METAS PARA CONTROL CRÓNICO

Leucina: 75-300 umol/L  
Isoleucina y valina: 200-400 umol/L

ILUSTRACIÓN 10 RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DEL PACIENTE PORTADOR DE MSUD.



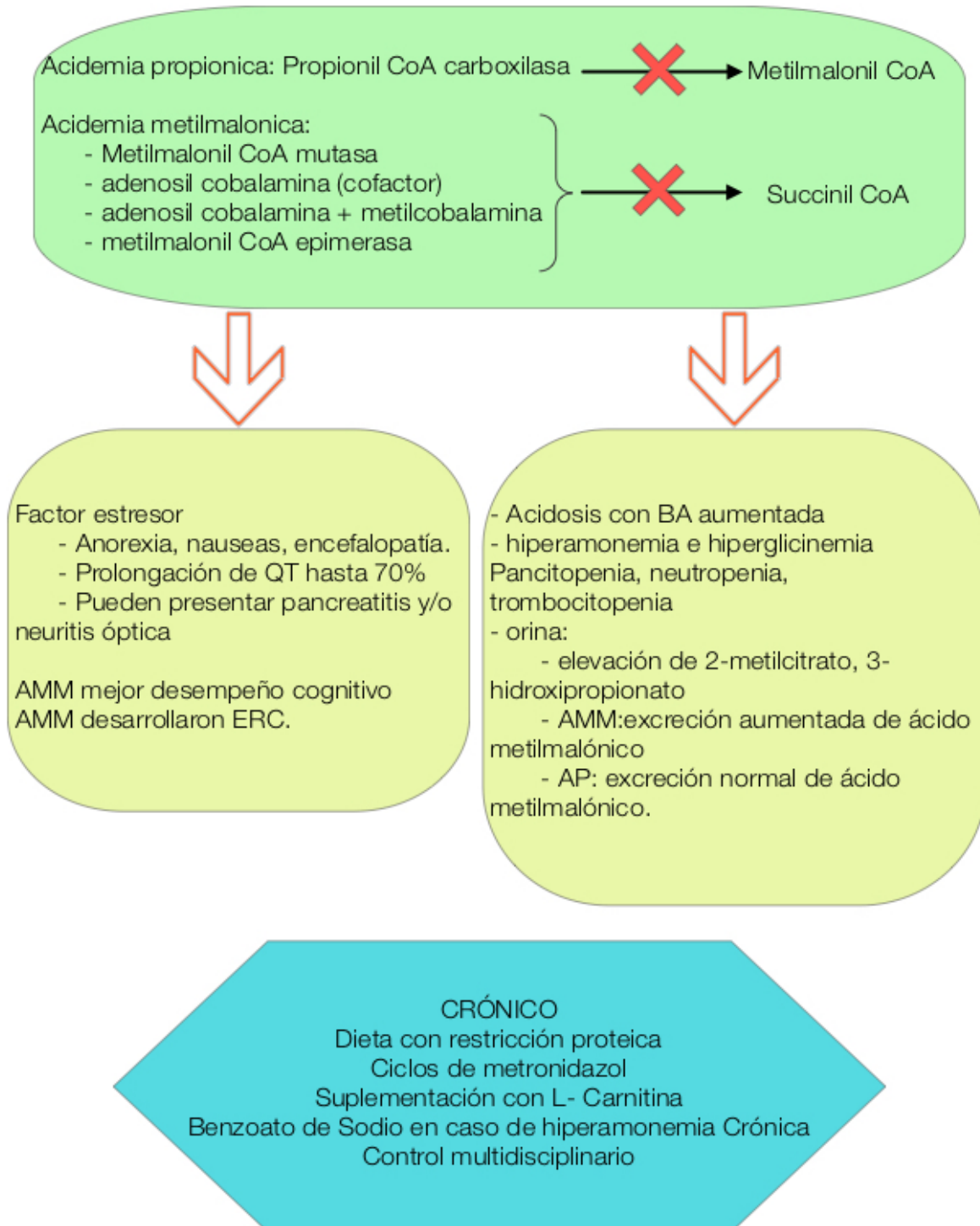
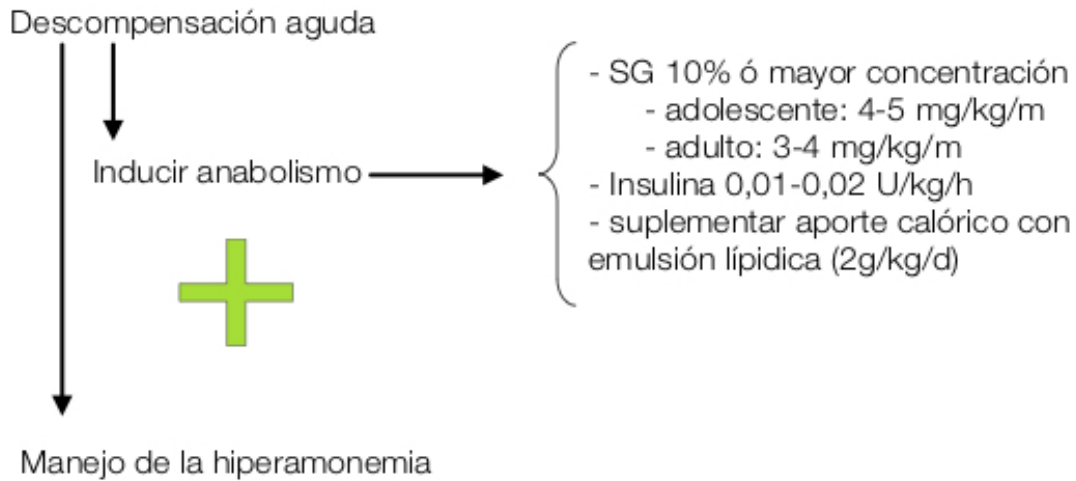




ILUSTRACIÓN 12 RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DEL PACIENTE PORTADOR DE AP Y AMM.



Amonemia (µmol/l)	Intervención
Sobre límite superior normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parar ingesta proteica</li> <li>- Iniciar infusión de glucosa</li> <li>- Carnitina 200mg/kg/d</li> <li>- Nivel de amonio cada 3 horas</li> </ul>
100-250	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar arginina<sup>#</sup> y benzoato de sodio<sup>+</sup></li> <li>- Considerar carbamilglutamato*</li> </ul>
250-500	- Encefalopatía y/o niveles de inicio muy altos, si no hay una caída rápida del amonio en 3-6 horas, iniciar detoxificación extracorpórea
500-1000	Detoxificación extracorpórea de inmediato
>1000	Valorar la utilidad de la terapia instaurada vs inicio de manejo paliativo.

**Nota:** <sup>#</sup>El benzoato de sodio se administra en SG 10%, 250 mg/kg en bolo en 90-120 minutos, con mantenimiento de 250mg/kg/d.

<sup>+</sup>L-arginina, se administra en SG al 10%, 250mg/kg en bolo de 90-120 min y luego mantenimiento de 250 mg/kg/d.

\*N-carbamil-glutamato, se administra Vo, 100 mg/kg en bolo y luego 25-62 mg/kg cada 6 horas.

Fuente: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Baumgartner et al. Orphanet J Rare Dis. 2014<sup>(40)</sup>.

### Recomendaciones

- Máximo 24-48 horas para reiniciar proteínas.
- Hiperglicemia + hiperlactatemia, mejor bajar infusión de glucosa que subir insulina.
- Evitar soluciones hipotónicas
- Reponer sodio y potasio según sea necesario
- Vigilar nivel de sodio con le uso de benzoato de sodio.

ILUSTRACIÓN 13 RESUMEN GENERALIDADES DE DEFICIENCIA DE 1,6-BIFOSFATASA

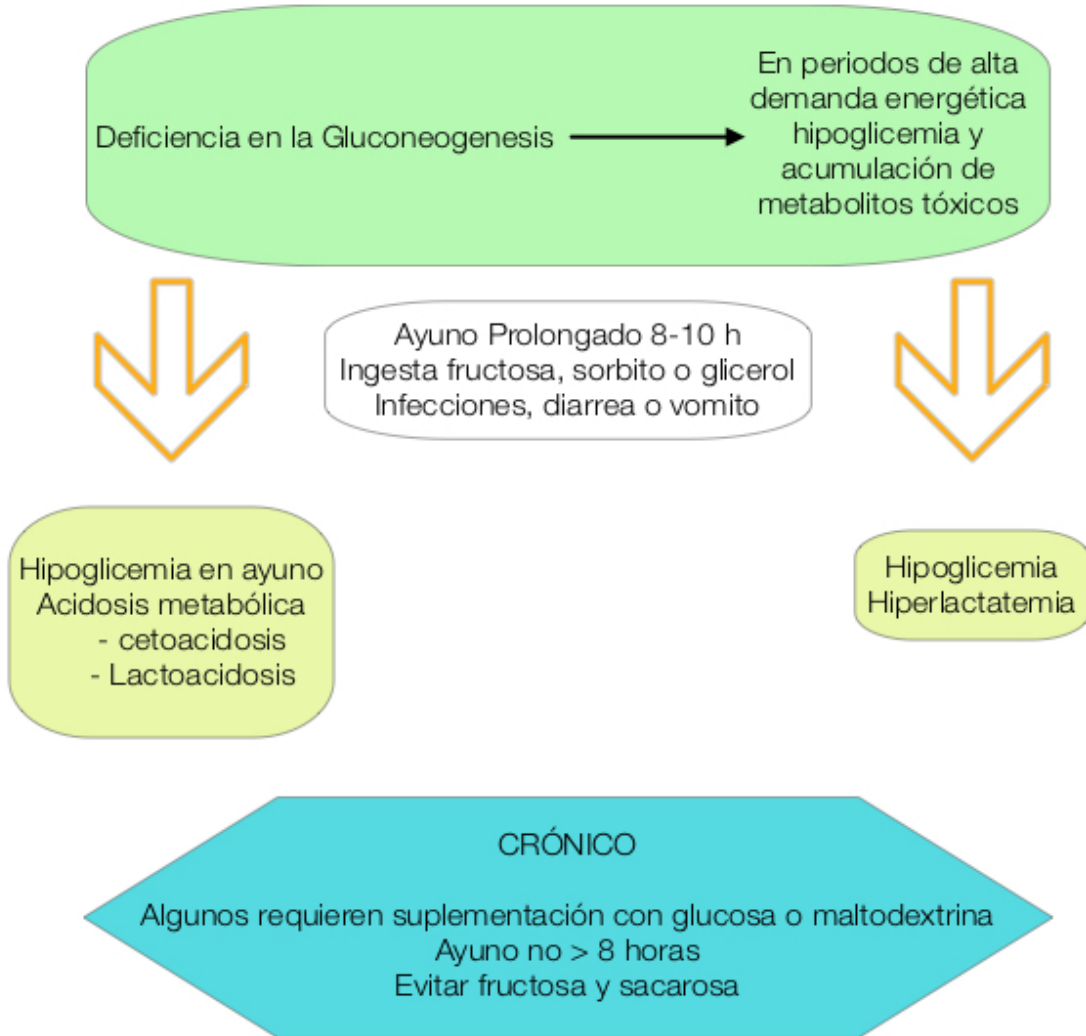
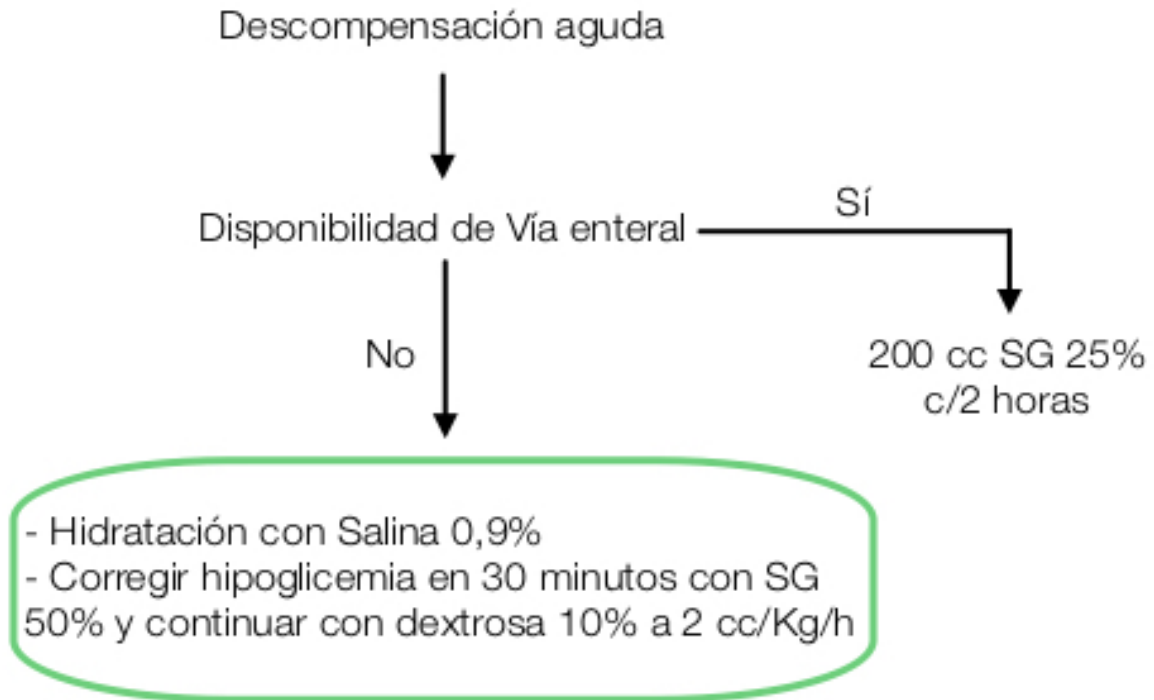


ILUSTRACIÓN 14 RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DEL PACIENTE PORTADOR DE DEFICIENCIA DE FRUCTOSA 1-6 BIFOSFATASA.



- Agregar insulina, solo si glicemia es mayor a 180 mg/dl

ILUSTRACIÓN 15 RESUMEN GENERALIDADES DE MELAS

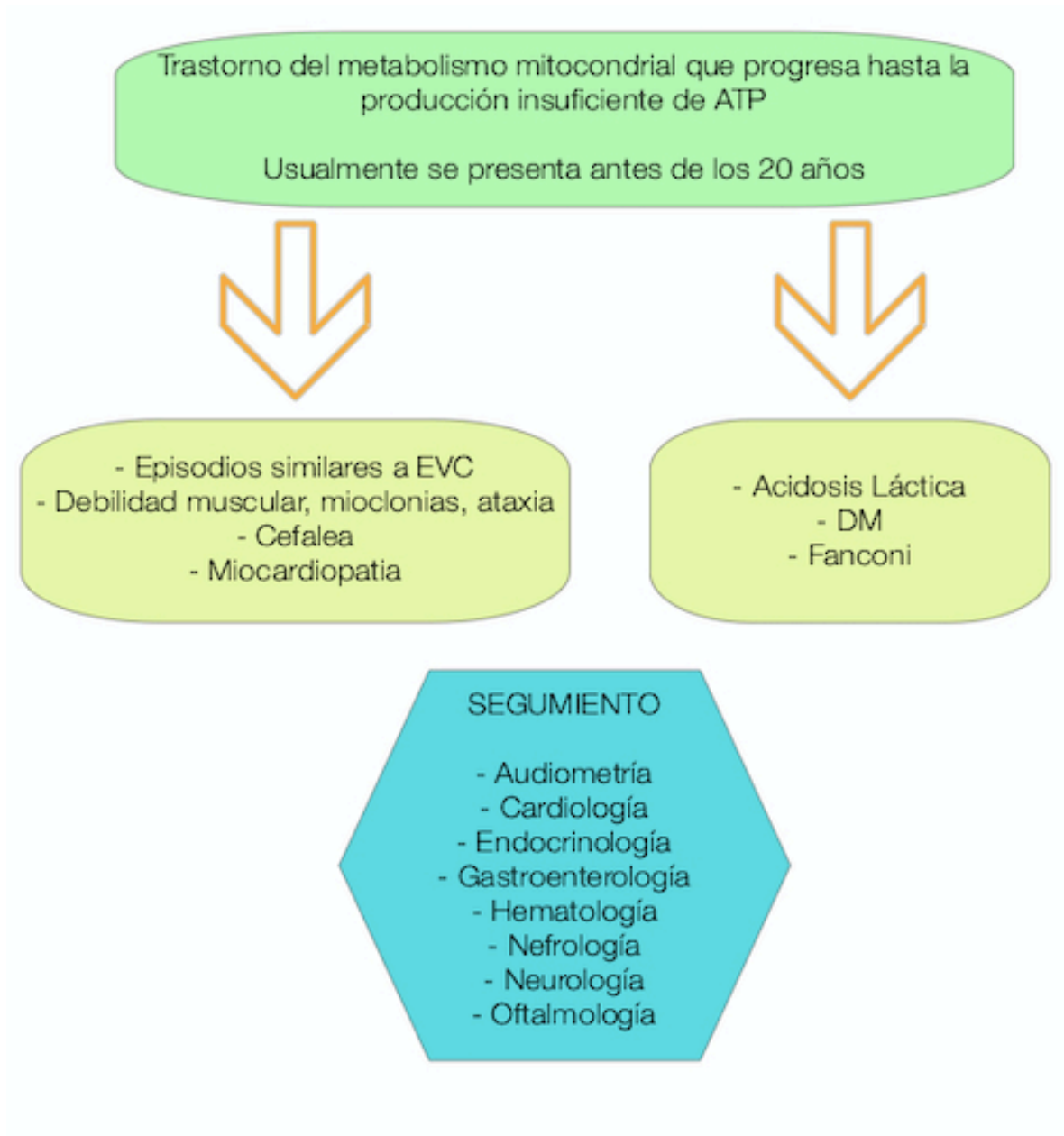
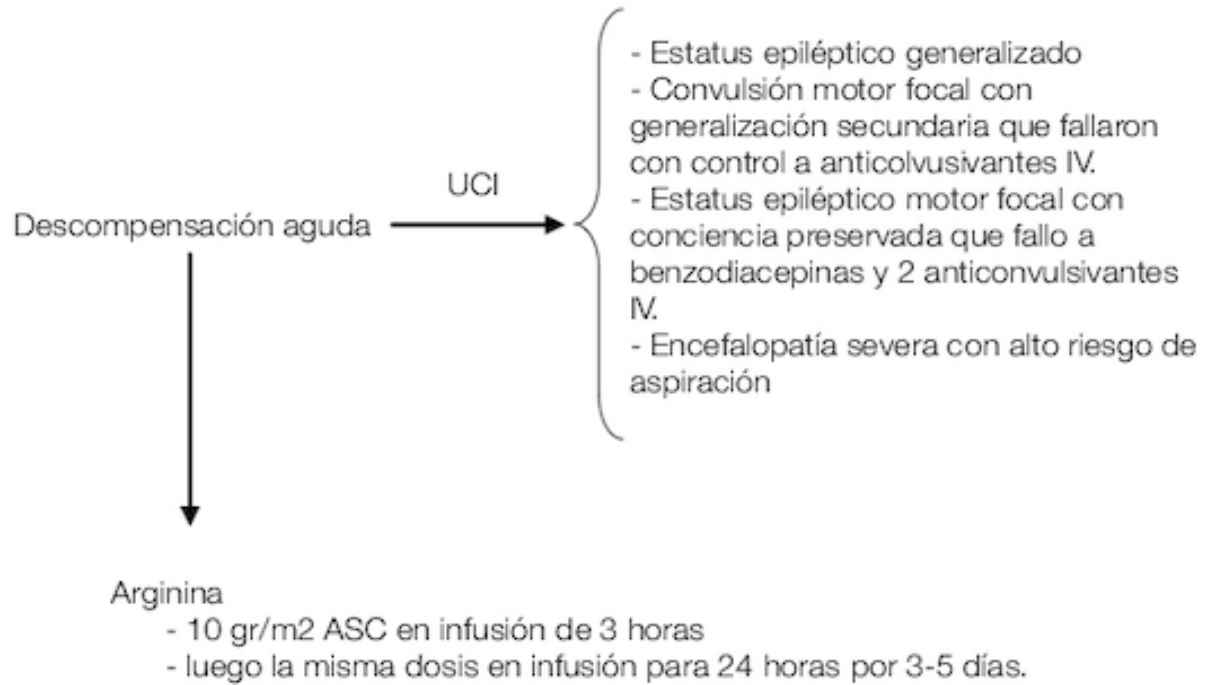


ILUSTRACIÓN 16 RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DEL PACIENTE PORTADOR DE MELAS.



\*Colocar bicarbonato de sodio si ph < 7,1

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación de Academias de la Lengua Española. No Title [Internet]. Huérfano. 2020. Disponible en: <https://dle.rae.es/huérfono>
2. Radhouane A. Rare diseases. *Curr Pediatr Res* [Internet]. 2017;21(4):632-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.020>
3. Khosla N, Valdez R. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(4):213-22.
4. EURODIS.org. EURODIS. About rare diseases. 2020.
5. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020;28(2):165-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
6. Programa nacional de tamizaje neonatal. Programa Nacional de Tamizaje Neonatal. Programa nacional de tamizaje neonatal. 2014.
7. Arcos-Correa JH, Vela-Amieva M. El paciente adulto con fenilcetonuria: Un nuevo reto para el médico internista en México. *Med Interna Mex*. 2012;28(3):256-61.
8. Orphanet. Phenylketonuria. 2020.
9. Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica México*. 2011;32(5):281-6.
10. Christ SE. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*. 2003;12(1):44-54.

11. López Mejía L, Vergara Vázquez M, Guillén López S. ¿Qué aspectos considerar al iniciar el tratamiento nutricional para Fenilcetonuria? *Acta Pediátrica México*. 2018;39(6):66.
12. Stella M. Phenylketonuria : a Summary of Existing and. 2019;4:195-208.
13. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico, y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica [Internet]. 2013. 12 p. Disponible en: [www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)
14. Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2012;33(6):296-300. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=90475432&lang=es&site=ehost-live>
15. Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica México*. 2011;32(2):107-14.
16. Specola N. Neuropatología de la fenilcetonuria (PKU). *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2012;33(6):340-2. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=90475442&lang=es&site=ehost-live>
17. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1-56.

18. Álvarez Paneque O, Galcerán Chacón G, de Zayas Galcerán T, Velasco Peña DY, Martínez Ramírez R, Ochoa Roca TZ. Evaluación del estado de salud en pacientes con fenilcetonuria. *Rev Cubana Pediatr.* 2013;85(3):320-9.
19. H. Lachman R, J. Van Pronsens F. Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. En: E. M. Hollak C, H. Lachmann R, editores. *Inherit metabolic disease in adults.* Oxford University Press; 2016. p. 85-91.
20. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsoume D, Leary PO. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. 2005;(April):575-9.
21. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188-200.
22. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):732-8.
23. Mart M. Artículo original Fenilcetonuria (PKU) en adultos. 2012;33(6):290-2.
24. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3).
25. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018;124(4):223-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.002>



26. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018;124(1):27-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.006>
27. Arany Z, Neinst M. Branched Chain Amino Acids in Metabolic Disease Do Elevations in BCAAs Cause Insulin. 2018;1-8.
28. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and supplements. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;1-12.
29. Rohini A, Agrawal N, Kumar H, Kumar V. Emerging role of branched chain amino acids in metabolic disorders: A mechanistic review. *PharmaNutrition* [Internet]. 2018;6(2):47-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2018.01.003>
30. Wilcke B. Orphanet. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. 2021.
31. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2020;129(3):193-206. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.006>
32. Prunty H, Fraser J, Venditti C, Lachmann R. Branched chain amino acids. En: Hollak C, Lachmann R, editores. *Inherit metabolic disease in adults*. Oxford University Press; 2016. p. 105-17.
33. Dancis J, Levitz M, Miller S, Westall RG. "Maple syrup urine disease". *Br Med J*. 1959;1(5114):91-3.

34. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2014;112(3):210-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006>
35. Actions I. Adult Management Maple Syrup Urine Disease (Msud). *Br Inherit Metab Dis Gr.* :1-3.
36. Blackburn PR, Gass JM, Pinto e Vairo F, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017;10:57-66.
37. Orphanet. acidemia propionica [Internet]. acidemia propionica. 2014 [citado 26 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=3557&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Acidemia-propi-nica&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo de enfermedades=Acidemia-propi-nica&title=Acidemia propi%F3nica](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3557&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Acidemia-propi-nica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo de enfermedades=Acidemia-propi-nica&title=Acidemia propi%F3nica)
38. Orphanet. acidemia metil malonica. acidemia metil malonica. 2012.
39. Almási T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Vokó Z, Zelei T. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1-10.
40. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and

- propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014;9(1):1-36.
41. Leveille E, Shchelochkov OA, Venditti C. Propionic Acidemia [Internet]. National Organization for rare disorders. [citado 14 de abril de 2021]. p. 1-9. Disponible en: [rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/](http://rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/)
  42. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia Summary Genetic counseling GeneReview Scope. 2019;1-42.
  43. Lobera IB, Rodr N. Acidemia propiónica : diagnóstico clínico vs . cribado neonatal. 2020;118(1):53-6.
  44. Licourt Otero D, Vara Cuesta OL, Sarmiento Portales Y, Toledo Toledo Z. Acidemia propiónica . Una enfermedad genetica rar. Rev ciencias medicas pinar del rio. 2018;22(2).
  45. Buller E, Muñoz F, Pulido C. U N P A C I E N T E C O N . . . Acidemia Metilmalónica. Rev Clin Med Fam. 2016;9(3):232-6.
  46. Saborio Rocafort M. Estabilidad Financiera del Programa Nacional de Tamizaje Neonatla [Internet]. INSTITUTO CENROAMERICANO DE ADMINISTRACION PÚBLICA; 2008. Disponible en: [http://biblioteca.icap.ac.cr/BLIVI/TESINA/2008/Saborio\\_Rocafort\\_Manuel\\_2008\\_T S\\_SA.pdf](http://biblioteca.icap.ac.cr/BLIVI/TESINA/2008/Saborio_Rocafort_Manuel_2008_T S_SA.pdf)
  47. De Biase I, Pasquali M, Asamoah A. Unusual metabolites in a patient with isovaleric acidemia. Clin Chem. 2019;65(4):595-7.
  48. Loots DT. Abnormal tricarboxylic acid cycle metabolites in isovaleric acidaemia. J

- Inherit Metab Dis. 2009;32(3):403-11.
49. Alberto R. GALACTOSEMIA. 2003;
  50. Elsas LJ, Lai K. The molecular biology of galactosemia. Genet Med. 1998;1(1):40-8.
  51. Rubio Gozalbo E. Galactosemia [Internet]. Orphanet.net. 2011 [citado 1 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=355&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Galactosemia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo de enfermedades=Galactosemia&title=Galactosemia&search=Disease\\_Search\\_S](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=355&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Galactosemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo de enfermedades=Galactosemia&title=Galactosemia&search=Disease_Search_S)
  52. Bosch A, Murphy E. Galactosemia. En: Hollak CE, Lachmann R, editores. Inherit metabolic disease in adults. Oxford University Press; 2016. p. 15-23.
  53. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1-11.
  54. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. Metabolism [Internet]. 2018;83:188-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.025>
  55. Deficiency SG, Iii GT. Epimerase Deficiency Galactosemia Summary Genetic counseling. GeneReviews® [Internet]. 2019;1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51671/>
  56. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia:

- diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):171-6.
57. Lachman R, Cox TM. Disorders of Fructose Metabolism. En: Lachmann R, Hollak C, editores. *Inherit metabolic disease in adults.* Oxford University Press; 2016. p. 25-7.
  58. Labrune P. Deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa. *orpha.net.* 2015.
  59. Pinheiro FC, Sperb-Ludwig F, Ligabue-Braun R, Schüler-Faccini L, de Souza CFM, Vairo F, et al. Genetic analysis of patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Gene [Internet].* 2019;699(March):102-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.007>
  60. Bijarina-Mahay S, Bhatia S, Arora V. Fructose-1 , 6-Biphosphatase Deficiency. *GeneReviews® [Internet].* 2019;1-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
  61. Gorup BIMD. ADULT EMERGENCY MANAGEMENT Fructose 1,6-Bisphosphatase Deficiency. p. 1-3.
  62. Janssen M, Rahman S. DISORDERS OF MITOCHONDRIAL ENERGY METABOLISM. En: Lachmann R, Hollak C, editores. *Inherit metabolic disease in adults.* Oxford University Press; 2016. p. 45-54.
  63. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689-701.
  64. Gómez Seijo Á, Castro Orjales MJ, Pastor Benavent JA. MELAS: Claves del

diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2008;32(3):147-50.

65. Henry C, Patel N, Shaffer W, Murphy L, Park J, Spieler B. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes—MELAS syndrome. *Ochsner J*. 2017;17(3):296-301.
66. orphanet. MELAS. Orphanet.net.
67. Scaglia F. MELAS syndrome [Internet]. National organization for rare disorders. 2011. Disponible en: [rarediseases.org/rare-diseases/melas-syndrome/](http://rarediseases.org/rare-diseases/melas-syndrome/)
68. Alberto García-Ávila C, García-Ávila D, Julieta González-Flores N, Sierra-García R, Miriam Sánchez-Reyes N. Síndrome de MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías). *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2018;85(3):176-9. Disponible en: [www.medigraphic.com/hospitaljuarezwww.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.com/hospitaljuarezwww.medigraphic.org.mx)
69. El-Hattab A, Almannani M, Scaglia F. MELAS. *GeneReview* [Internet]. 2018;1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>
70. Brambilla A, Favilli S, Olivotto I, Calabri GB, Porcedda G, De Simone L, et al. Clinical profile and outcome of cardiac involvement in MELAS syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;276(xxxx):14-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.051>
71. Hirano M, Ricci E, Richard Koenigsberger M, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC, et al. MELAS: An original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul*

- Disord. 1992;2(2):125-35.
72. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, et al. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* [Internet]. 2012;1820(5):619-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.015>
  73. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: A consensus statement from the mitochondrial medicine society. *Genet Med* [Internet]. 2017;19(12):1-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.107>
  74. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, Horvath R, Martikainen MH, Klopstock T, et al. Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes [ version 1 ; peer review : 2 approved ] dementia ), antiepileptic drugs. 2020;1-13.
  75. Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, et al. Therapeutic regimen of l-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(12):2861-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9057-7>
  76. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. Arginine and Citrulline for the Treatment of MELAS Syndrome. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017;5:232640981769739.
  77. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;116(1-2):4-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>

