

---

---

# *AULA DE LA SALUD*

**COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE CIUDAD REAL**

Número 2

Diciembre 2008

---

---

## **“ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO”**

### **AUTORES:**

- Pérez de Agreda Galiano, Sagrario. Farmacéutica. Centro de Información del Medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Ciudad Real.
- Ortega Jiménez, Augusto. Farmacéutico. Centro de Información del Medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Ciudad Real.

### **DISEÑO:**

- Naranjo Ávila, Gaspar. Farmacéutico Comunitario. Valdepeñas.

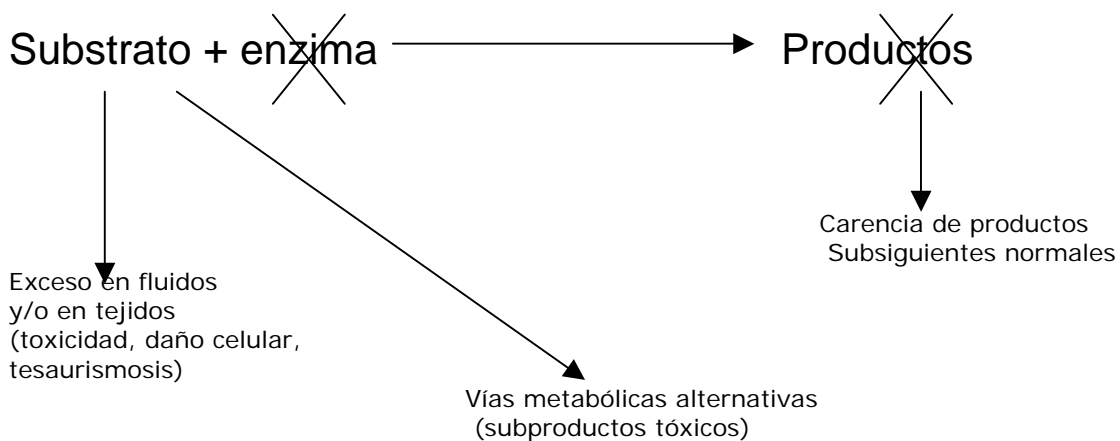
## **INDICE**

1. Introducción
2. Epidemiología
3. Clasificación
4. Sintomatología
5. Tratamiento
6. Cribado Neonatal
7. Descripción de algunas Metabolopatías
  - 7.1 Fenilcetonuria (PKU)
  - 7.2 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de Arce (leucinosis)
  - 7.3 Acidurias orgánicas
  - 7.4 Homocistinuria
  - 7.5 Citopatías mitocondriales
  - 7.5 Tirosemia
  - 7.6 Alteraciones del ciclo de la urea
8. Anexos
  - 8.1 Trastornos relacionados con metabolopatías de los hidratos de carbono y aminoácidos, susceptibles de recibir tratamientos dietoterápicos complejos.
  - 8.2 Listado de dietoterápicos financiados en CLM, relacionados con estas patologías.
9. Bibliografía

# 1. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Metabólicas (EM) o Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades causadas por una mutación genética que tiene como consecuencia la producción de una proteína anómala, generalmente un enzima o un transportador, que conducirá a una alteración en el funcionamiento de la célula.

Esta alteración puede producir según el enzima o transportador afectado: a) el acumulo de sustratos no catabolizados en los distintos líquidos orgánicos, b) el déficit de producción de otras sustancias o de energía, c) depósito intracelular de productos o d) pérdida de función de algún receptor o transportador.



La sintomatología clínica de estas enfermedades dependerá de la toxicidad de los metabolitos acumulados, del lugar donde se depositen o de la función de los productos deficitarios. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer fundamentalmente en épocas muy tempranas de la vida y en casos extremos, si no se diagnostican a tiempo pueden llegar a ser retraso mental, daño neurológico, desnutrición o muerte.

A este tipo de enfermedades se les conoce también por enfermedades metabólicas hereditarias o errores congénitos del metabolismo. A pesar de

que la incidencia individual de estas enfermedades es baja, son frecuentes si las consideramos en su conjunto por el gran número de ellas que hay descrito (hay mas de 700 trastornos definidos). Aproximadamente uno de cada 1000 Recién Nacidos (RN) vivos nace con un EIM y el 50 % de ellos desarrollaran la enfermedad en el periodo neonatal.

El pronóstico de estas enfermedades está mejorando notablemente en los últimos años debido a la posibilidad de diagnosticarlas mas precozmente y a la disposición de productos dietéticos muy específicos para cada trastorno.

## 2. EPIDEMIOLOGIA DE EIM

La frecuencia de aparición de las distintas enfermedades es muy variable dependiendo de la raza, el país, zona geográfica etc.

En general hasta ahora se cree que están infradiagnosticadas

Frecuencia de los principales ECM	
ENFERMEDAD	FRECUENCIA
Hipotiroidismo Congénito	1:3000
Fenilcetonuria	1:10000
Galactosemia	1:60000
Enfermedad de Orina de Jarabe de Arce	1:250000
Hiperplasia Adrenal Congénita	1:12000
Fibrosis Quística	1:2500
Deficiencia de Biotinidasa	1:70000
Homocistinuria	1:100000
Deficit de Acil-CoA Deshidrogenasa de Cadena Media	1:10000
Distrofia Muscular Duchenne	1:4000
Histidinemia	1:12500
Cistinuria	1:15000
Ciostinosis	1:60000
Hemoglobinopatías y Talasemias	1:500

### 3. CLASIFICACIÓN

Las EMI se pueden clasificar tomando como base distintos criterios: edad de debut, sistema orgánico más afectado etc.

Una clasificación sencilla es la que tiene en cuenta los principios inmediatos, sistema enzimático o vía metabólica afectada que quedaría así:

Grupo de errores	Enfermedades Específicas
<b>EIM de los Hidratos de Carbono</b>	. Glucogenosis. Acidemias lácticas . EIM de la galactosa. EIM de la fructosa
<b>EIM de las grasas</b>	. Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema de carnitina. Síndrome de Smith- Lemli- Opitz (SLO)
<b>EIM de los aa y proteínas</b>	. Hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria . Tirosinemia. Hiperglicinemia no cetosica . Homocistinuria . Enfermedad orina jarabe de Arce . Acidemia metil-malónica y propionica . Aciduria glutárica tipo I. Acidemia isovalérica
<b>EIM defectos de ciclos específicos</b>	. Enfermedades del ciclo de la urea . Trastornos del metabolismo de las purinas . Defectos en la biosíntesis del colesterol . Defectos en la biosíntesis de ácidos biliares . Enfermedades mitocondriales . Porfirias
<b>EIM de moléculas complejas</b>	. Mucopolisacaridosis. Enf de Krabbe . Oligosacaridosis y mucolipidosis . Leucodistrofia metacromática . Gaucher . Defectos congénitos de la glicosilación
<b>Defectos del transporte</b>	. Síndrome de Fanconi. Hemocromatosis . Lisinuria con intolerancia a las proteínas . Fibrosis quística del páncreas . Malabsorción congénita de carbohidratos
<b>Otras enfermedades metabólicas hereditarias</b>	. Déficit de alfa-1- antitripsina . Drepanocitosis. Enf. de neurotransmisores

Si tenemos en cuenta la fisiopatología y su clínica general, podemos establecer otra clasificación de los EIM que quedaría así:

#### Grupo I EIM tipo "intoxicación"

Son aquellos en los que predomina el acumulo de una sustancia tóxica para el

organismo y que van a manifestarse tras un periodo neonatal libre de síntomas con un cuadro progresivo de rechazo del alimento, vómitos, somnolencia, convulsiones y coma.

En este grupo predomina la afectación neurológica seguida de hígado y músculo.

Ejemplos de este grupo: trastornos del metabolismo de los aminoácidos, ciclo de la urea, acidurias orgánicas, intolerancias a carbohidratos, porfirias y trastornos del metabolismo de neurotransmisores.

#### **Grupo II EIM tipo "Déficit energético"**

Son aquellas en las que predomina una deficiencia en la producción de energía por trastorno mitocondrial o citoplasmático.

Los síntomas aparecen rápidamente después del parto o tras unas horas del nacimiento y la característica es un grave compromiso vital, sobreviniendo la muerte si no se aporta energía.

Ejemplos de este grupo: defectos de la oxidación de ácidos grasos, glucogenolisis, alteraciones en el metabolismo de la carnitina y acidosis metabólicas congénitas.

Los afectados de estos dos grupos son susceptibles de intervención dietética y nutricional

#### **Grupo III EIM en las que se altera el metabolismo de moléculas complejas**

Engloba a todos aquellos trastornos en los que se produce una alteración orgánica o funcional de alguna de las orgánulas intracelulares responsables del metabolismo de las moléculas complejas.

El depósito progresivo de estas moléculas no metabolizadas, se va a manifestar en forma de enfermedades que pueden afectar a cualquier órgano y se puede presentar en cualquier época de la vida.

Ejemplos de este grupo: enfermedades lisosomales y perioxosomales. Defectos de glicosidación, defectos de la síntesis de colesterol, defectos de la síntesis de alfa-1-antitripsina.

El avance continuado en el estudio de las vías metabólicas y su complejidad, hace que el número de errores metabólicos que están siendo estudiados aumente de forma constante.

## **4. SINTOMATOLOGÍA**

Los excesos o defectos de los metabolitos se van a expresar con una sintomatología variable dependiendo del tejido prioritariamente afectado. Además, a veces hay sólo un órgano o sistema afectado, pero lo más normal es que la afectación sea de varios órganos.

Siguiendo con la clasificación anterior vamos a ver la sintomatología más habitual dependiendo de los grupos de enfermedades metabólicas

a) **En las enfermedades en las que hay una intoxicación por acúmulo de metabolitos** podemos encontrar ya manifestaciones en el periodo neonatal, como ocurre en los trastornos del metabolismo de los aminoácidos, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea.

Se tratará de que tras un parto normal, cuando comienza la alimentación del recién nacido, comienza un deterioro progresivo con manifestaciones polimorfas: hepatomegalia, síntomas digestivos, respiratorios, cardiológicos y neurológicos.

La acidosis metabólica que no responde a tratamientos habituales, la hipoglucemia con o sin cetonemia y la hiperamonemia deben hacer sospechar de la existencia de un EIM.

En otros casos las manifestaciones aparecen en el niño más mayor ante situaciones catabólicas y los síntomas son intermitentes.

Entre las manifestaciones neurológicas destaca el déficit mental, presente con distintos grados de intensidad en la mayoría de los EIM no tratados, trastornos de la conducta, convulsiones, neuropatías intermitentes o cuadros atáxicos.

Son de especial interés las alteraciones sensoriales como el déficit visual por alteración de cualquiera de sus estructuras y el déficit auditivo.

#### **b) EIM con síntomas dependientes de un déficit en la producción o utilización energética.**

Se presentan con manifestaciones hepáticas, musculares, miocárdicas o cerebrales.

En general, cualquier órgano puede verse afectado, incluso algunas dismorfias pueden ser la expresión de uno de estos EIM

#### **c) Enfermedades que afectan a la síntesis o catabolismo de moléculas complejas.**

Los síntomas son permanentes y progresivos sin relación alguna con la ingesta.

## **5. TRATAMIENTO**

El tratamiento precoz de los EIM va encaminado a evitar en lo posible las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad así como la instauración de secuelas irreversibles.

Se pueden plantear tres niveles de actuación:

### **1. A nivel de la proteína disfuncional**

Hay tres posibilidades:

- La sustitución enzimática. De momento se están haciendo experiencias en algunas enfermedades como en la enfermedad de Gaucher no neuropática.
- La suplementación de grandes dosis de vitaminas y coenzimas que actuarían como cofactores produciendo una inducción del sistema enzimático es una posibilidad real en algunos EIM vitaminosensibles.
- Los trasplantes de hígado o médula ósea constituyen una posibilidad más definitiva de aportar al organismo células con un código genético normal, capaces de sintetizar enzimas competentes. Esta posibilidad no está totalmente resuelta en la actualidad.

### **2. Tratamiento sintomático**

Que puede ser tratamiento único de las manifestaciones de la enfermedad o coadyuvante de otros.

### **3. Tratamiento dietético**

Esta posibilidad es hoy en día la más factible. Se plantean varios niveles de actuación terapéutica- nutricional:

- Restricción dietética del sustrato que se acumula y/ o de sus precursores, limitándolo si el sustrato es imprescindible como nutriente o eliminándolo si no lo es.

La restricción de aminoácidos en las aminoacidopatías ha sido el procedimiento más usado con buenos resultados.

- Administración de productos deficitarios con la dieta en cantidad suficiente, si la manifestación de la enfermedad es debida a la carencia de un metabolito.
- Administración de inhibidores metabólicos o eliminación de los metabolitos tóxicos.

## 6. CRIBADO NEONATAL

Existen una serie de circunstancias que justifican el cribado neonatal de los EIM:

- En casos no diagnosticados son causa de muerte prematura, y si el diagnóstico es tardío, los daños en el niño pueden ser graves.
- Las repercusiones en el desarrollo físico y psíquico son importantes en general, con deficiencias sobre el crecimiento, deficiencia mental y sensorial en la mayoría de los casos no tratados

- Los EIM condicionan la calidad de vida por la alta morbilidad, con hospitalizaciones repetidas e incluso en casos extremos la necesidad de institucionalización.

- Además, generan importantes gastos sanitarios, por lo que la carga económica y social que conllevan es relevante.

Para que un ECM sea objeto de estudio por parte de un Programa de Detección Neonatal, debe cumplir con una serie de requisitos, que se enumeran en la siguiente tabla:

Requisitos para que un ECM sea sometido a un Programa de Detección Neonatal	
1	Causar daños graves e irreversibles.
2	Carecer de signos clínicos en el período neonatal.
3	Poseer un tratamiento efectivo ante la instalación precoz.
4	Poseer una incidencia suficientemente alta para justificar su investigación.
5	Existir un conocimiento acabado del curso clínico de la enfermedad.
6	Contar con métodos bioquímicos de diagnóstico y confirmación sensibles, específicos, sencillos y de bajo costo.
7	Contar con un sistema adecuado de recolección, transporte y almacenamiento de muestras.

### En cuanto al programa de cribado:

- Deberá existir suficiente evidencia de la eficacia del programa de cribado en la reducción de la mortalidad o la morbilidad procedente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
- Deberá existir la evidencia de que la totalidad del programa de cribado es aceptable clínica, social y éticamente tanto para los profesionales como para la población en general.
- El beneficio del programa deberá tener mas peso que los daños físicos y

psíquicos causados por la prueba, los procedimientos de diagnóstico y el tratamiento.

- El coste del programa deberá estar equilibrado con el gasto total del sistema de salud.

- Personal e instalaciones necesarias para la realización de la prueba de cribado, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades deberán estar disponibles antes de la puesta en marcha del programa de cribado.

- Deberán tenerse en cuenta todas las opciones de la enfermedad para asegurarse que es programa no se salga de presupuesto.
- Cualquier decisión sobre la ampliación del programa de cribado deberá ser siempre justificada científicamente.

La introducción de la **espectrometría de masas en tandem (MS/MS)**, en el cribado neonatal ha mejorado la detección de los errores metabólicos ya que utilizando una muestra de pequeño volumen y con una única determinación se pueden detectar hasta 30 EIM que afectan al ciclo de la urea, los aa, los ácidos orgánicos, y la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos.

Debe señalarse que las dos únicas enfermedades para las que hay un

consenso total respecto a su inclusión en los programas de cribado, son las hiperfenilalaninemias y el hipotiroidismo congénito.

Para las formas graves de **deficiencia MCAD** (dehidrogenasa Acyl-CoA de cadena media), se considera que el beneficio del tratamiento temprano es evidente.

Para la **tirosinemia de tipo I**, empiezan a existir datos que apoyan la utilización de la terapia con NTBC (2-[Nitro-4trifluoremetibenzoil]-1,3-ciclohexanediona) por lo que también estaría justificado su inclusión en un cribado.

En la siguiente tabla figuran los EIM susceptibles de ser detectados por espectrometría de masas en tándem.

<p><b>1.- Aminoacidopatías</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Fenilcetonuria</li> <li>· Hiperfenilalaninemias</li> <li>· Hiperornitinemia</li> <li>· Hipermetioninemias</li> <li>· Tirosinemias</li> <li>· Citrulinemia</li> <li>· Leucinosis</li> <li>· Acidemia Argininosuccínica</li> <li>· Hiperglicinemia</li> </ul>
<p><b>2.- Acidurias Orgánicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Deficiencia de 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-CoA Liase (HMG)</li> <li>· Acidemia Glutarica Tipo I (AG 1)</li> <li>· Deficiencia Isobutiril-CoA dehidrogenasa</li> <li>· Acidemia Isovalérica (AIV)</li> <li>· Deficiencia 2-Metilbutiril-CoA Dehidrogenasa</li> <li>· Deficiencia 3-Metilcrotonil-CoA Carboxilasa</li> <li>· Deficiencia 3-Metilglutaconil-CoA Hidratasa</li> <li>· Acidemia Metilmalónica (AMM)</li> <li>· Deficiencia Metilmalonil-CoA Mutasa</li> <li>· Defectos de Síntesis de algunas Adenosilcobalaminas</li> <li>· Deficiencia Materna de Vitamina B12</li> <li>· Deficiencia Mitocondrial de Acetoacetyl-CoA Tiolasa</li> <li>· Acidemia Propiónica (AP): Presentación neonatal</li> <li>· Deficiencia Múltiple de CoA carboxilasas</li> </ul>
<p><b>3.- Trastornos en la Betaoxidación de Ácidos Grasos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Deficiencia Carnitina/Acilocarnitina Translocasa</li> <li>· Deficiencia 3-Hidroxi-Acyl-CoA Dehidrogenasa de ácidos Grasos de cadena larga (LCHAD)</li> <li>· Deficiencia de Acil-CoA Dehidrogenasa de ácidos Grasos de cadena mediana (MCAD)</li> <li>· Deficiencia Múltiple de Acil-CoA Dehidrogenasa (MADD o Acidemia Glutárica-Tipo II)</li> <li>· Deficiencia Neonatal de Carnitina Palmitoil Transferasa -Tipo II (CPT-II)</li> <li>· Deficiencia de Acil-CoA Dehidrogenasa de ácidos Grasos de cadena corta (SCAD)</li> <li>· Deficiencia de Acil-CoA Hidroxil Dehidrogenasa de ácidos Grasos de cadena corta (SCHAD)</li> <li>· Deficiencia de Acil-CoA dehidrogenasa de Ac. Grasos de cadena muy larga (VLCAD)</li> <li>· Deficiencia de Proteína Trifuncional (Deficiencia TFP)</li> </ul>

La  
situación



ón por Comunidades Autónomas según el informe "Efectividad clínica del cribado neonatal de los EIM mediante MS/MS"

del Ministerio de Sanidad y Consumo es la siguiente

#### ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LOS DIFERENTES CENTROS DE DETECCIÓN PRECOZ

COMUNIDAD AUTONOMA	HC	HFA	HSC	FQ	Hbs	AA sangre	AA orina	DB	GALT	Enfermedades MS/MS
Andalucía	X	X								O
Aragón	X	X	X	X						
Asturias	X	X								
Baleares	X	X		X						
Canarias	X	X		O						
Cantabria	X	X								
Castilla-La Mancha	X	X	X			X				
Castilla León	X	X		X						
Cataluña	X	X		X						
Ceuta	X	X								
Com. Valenciana	X	X			O					
Extremadura	X	X	X	X	X		X			
Galicia	X	X		X		X	X	X	X	X
Madrid	X	X	X	O	X					O
Murcia	X	X		O		X	X			O
Navarra	X	X								
La Rioja	X	X	X	X						
País Vasco	X	X								O

"o" no estaban incluidas en el momento de la realización del estudio pero se preveía incluirlas en breve.

HC	Hipotiroidismo Congenito
HFA	Hiperfenilalaninemias
HSC	Hiperplasia suprarrenal congenita
FQ	Fibrosis quística
Hbs	Anemia falciforme y otros hemoglobinopatias
AA sangre	Aminoácidos en sangre
AA orina	Aminoácidos en orina
DB	Deficiencia de la biotinidasa
GALT	Galactosemia
Enfermedades MS/MS	

A continuación figura el estado del cribado neonatal según los distintos países:

#### PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL ESTABLECIDOS EN DIFERENTES PAÍSES

	EEUU	Holanda	Alemania	Reino Unido	Italia (2)	Francia	Bélgica	Portugal	Austria (3)	Dinamarca	Polonia (4)	Suiza
<b>Desordenes del metabolismo de los aminoácidos</b>												
Fenilcetonuria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Enfermedad de jarabe de arce	x	x	x		x			x	x	x	x	
Tiroseemia	x	x			x			x	x	x	x	
Citrulemia	x		x		x			x	x	x	x	
Aciduria Argininosuccinico	x		x		x			x	x	x	x	
Homocistinuria	x	x			x			x	x	x	x	
<b>Desordenes del metabolismo de los ác. orgánicos</b>												
Acidemia propiónica	x				x			x	x	x	x	
Acidemia metilmalónica (Mut)	x				x			x	x	x	x	
Acidemia metilmalónica (Mut, Cbl A, B)	x				x			x	x	x	x	
Acidemia isovalérica	x		x		x			x	x	x	x	
Def 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC)	x	x			x			x	x	x	x	
Def 3-OH-3metilglutaril-CoA liasa (HMG)	x	x			x			x	x	x	x	
Def β-ketotiolasa (BKT)	x	x			x			x	x	x	x	
Acidemia glutárica tipo 1 (GA1)	x	x			x			x	x	x	x	
<b>Desordenes del metabolismo ácidos grasos</b>												
MCAD (def. Acil CoA deshidrogenasa cadena media)	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x
VLCAD (def. Acil CoA deshidrogenasa cadeba muy larga)	x	x	x		x			x	x	x	x	
LCHAD (def. de hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga)	x	x	x		x			x	x	x	x	
TPF (def. de proteina trifuncional)	x	x	x		x			x	x	x	x	
MADD (def. múltiple de acil CoA deshidrogenasa)	x	x	x		x			x	x	x	x	
CUD (def. de la captación celular de la carnitina)	x	x	x		x			x	x	x	x	
Hemoglobinopatias		x	x	x		x	x					
<b>Otras alteraciones</b>												
Hipotiroidismo congénito	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Deficiencia de Biotinidasa	x	x	x									x
Galactosemia Clásica	x	x	x		x							x
Fibrosis Quística	x			x	x	x	x					
Hiperplasia Adrenal Cógenita	x	x	x		x	x	x					x

Datos modificados a partir de J. Inherit Metab Dis (2007) 30:439-444

2: Italia: La Toscana realiza el cribado expandido por MS/MS

3: Austria: realiza el sur del Tirolo (Italia)

4: Polonia: Realiza el cribado expandido por MS/MS, al 30 % de la población

### **Algunas consideraciones de la Espectrofotometría de Masa en Tandem**

- El MS/MS dispone de potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos del metabolismo, siendo una técnica rápida y altamente sensible y específica en la detección del déficit de MCAD y de la fenilcetonuria, siendo estas dos enfermedades las mejores candidatas para ser incluidas en un programa de cribado ampliado mediante MS/MS.

Existen dudas respecto a la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I, no existiendo pruebas que apoyen la inclusión del resto de errores congénitos.

- La decisión de incluir una determinada patología en un programa de cribado neonatal debería basarse en la capacidad del cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección precoz

## 7. DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES METABOLOPATIAS CONGÉNITAS

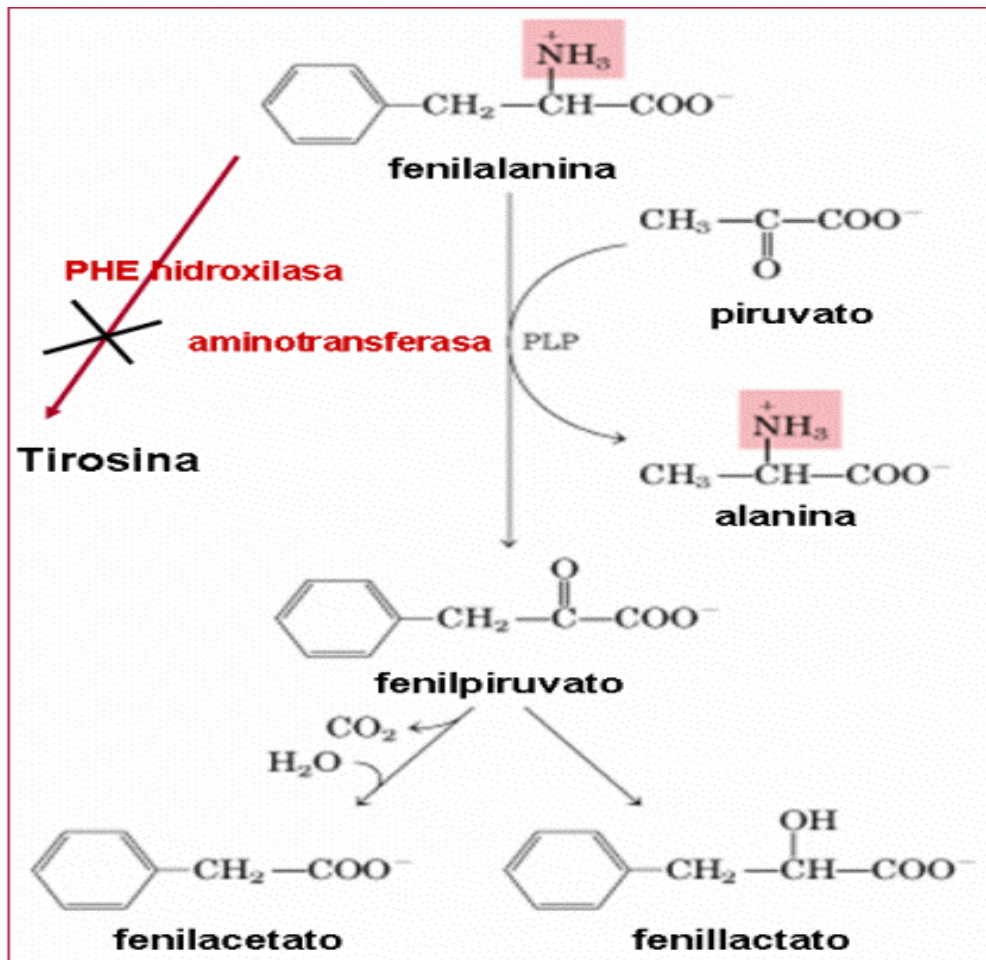
### 7.1 FENILCETONURIA (PKU)

- ¿Qué es la fenilcetonuria?

La fenilcetonuria es un error congénito del metabolismo causado por un déficit

de *fenilalanina-hidroxilasa*, enzima encargado de transformar la fenilalanina en tirosina.

Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo. Para que la padezca un niño ambos padres deben ser portadores del gen defectuoso, siendo la probabilidad de que se transmita de un 25 %



Si la fenilalanina no es transformada en tirosina por ausencia o déficit del enzima, ésta se acumula en la sangre. El organismo para compensar su acumulación deriva la transformación del aa hacia la formación de otros metabolitos como el fenilacético, fenilpirúvico y otros que se pueden encontrar en la orina del paciente fenilcetonúrico.

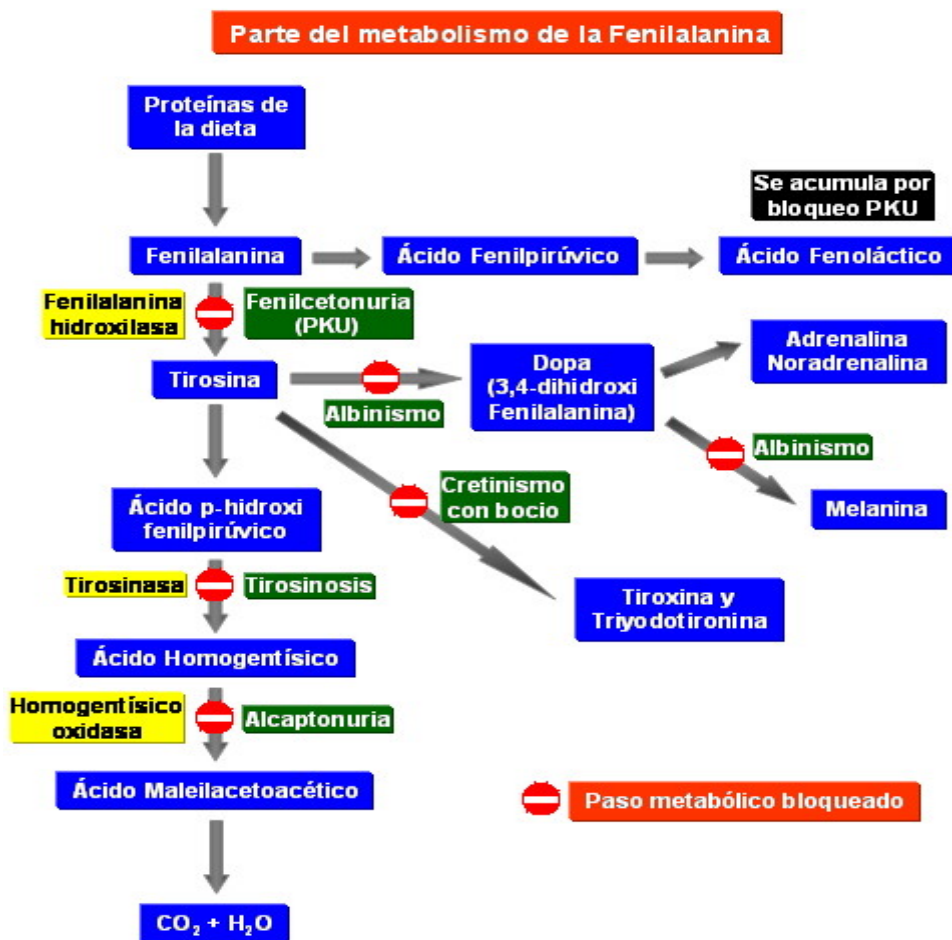
La fenilcetonuria se manifiesta de distintas formas dependiendo del grado de afectación de la actividad del enzima:

- Fenilcetonuria clásica- con una actividad del enzima inferior al 1%. Están obligados a restringir la fenilalanina dietética.

- Hiperfenilalaninemia moderada. Con una actividad del enzima entre el 1 y el 5%. También requiere restringir la fenilalanina
- Hiperfenilalaninemia benigna- Con una actividad enzimática superior al 5%.

Generalmente no requieren una dieta restrictiva.

- ¿Qué le sucede a un niño con fenilcetonuria?



Los pacientes que no son tratados o son diagnosticados después de la lactancia desarrollan una enfermedad neurológica temprana con retraso mental irreversible producido posiblemente por los efectos tóxicos que unos niveles elevados de fenilalanina o sus metabolitos alternativos originan en el cerebro al interferir en el proceso normal de mielinización de las fibras nerviosas en formación.

Pueden aparecer otras alteraciones:

- Oseas, como microcefalia y falta de crecimiento
- Cutáneas, como color claro en piel, ojos y cabello
- Nerviosas, como inquietud, agitación y trastornos de conducta.

- ¿Qué se debe hacer para evitar las consecuencias?

Un adecuado y temprano diagnóstico y tratamiento permite el desarrollo normal físico e intelectual del paciente.

Actualmente se realiza el cribado neonatal de la enfermedad siendo la frecuencia de 1 caso por cada 10000 nacidos vivos.

La fenilalanina es un aa imprescindible para la síntesis proteica por lo que los recién nacidos fenilcetonúricos deben ser alimentados con fórmulas con reducido contenido en fenilalanina, lo suficiente para que cubra sus requerimientos, pero no haya un exceso ya que no la pueden metabolizar.

Pasado el periodo de lactancia y a medida que se introduzca la alimentación complementaria se pueden alimentar con preparados comerciales exentos de fenilalanina y complementar la dieta con alimentos que aporten cantidades controladas de fenilalanina y el resto de nutrientes necesarios (hidratos de carbono, grasas, vitaminas)

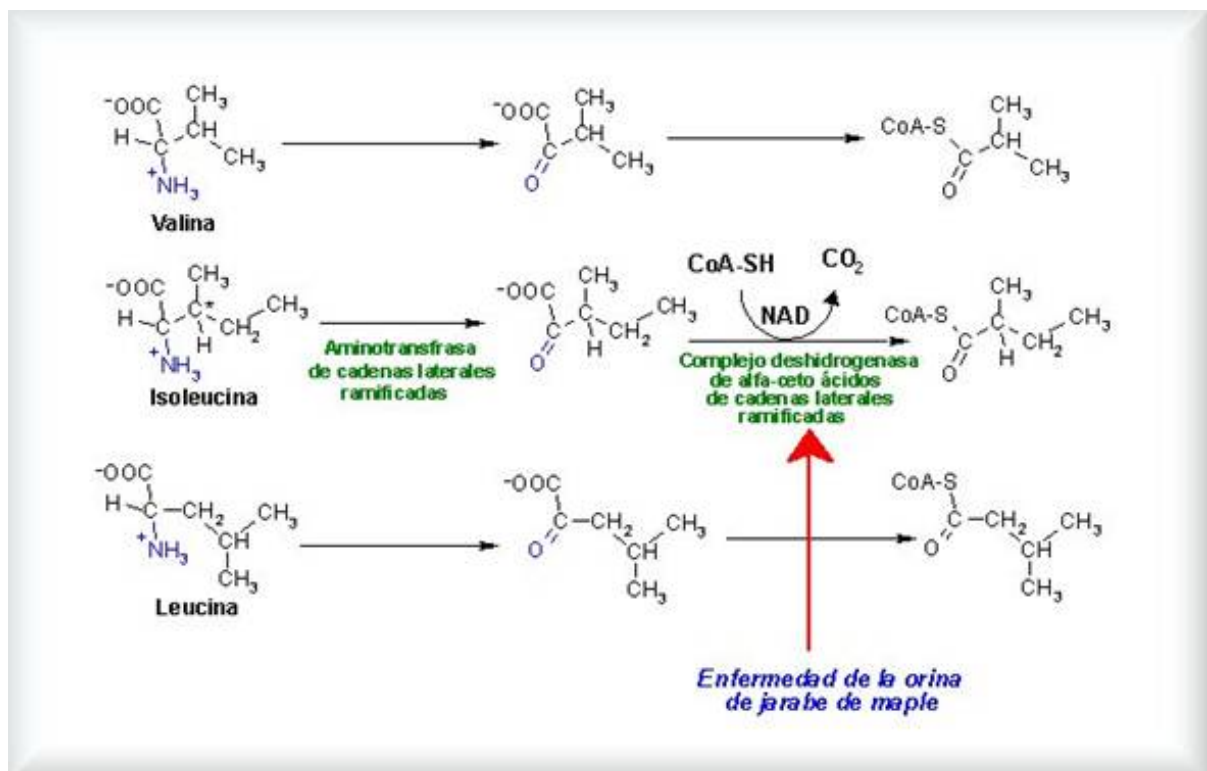
## 7.2 ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (LEUCINOSIS)

- ¿Qué es?

La Enfermedad de Orina de Jarabe de Arce, conocida también como MSUD (Maple Syrup Urine Disease) o Leucinosis, es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada producida por una deficiencia en la actividad del complejo deshidrogenasa de cetoácidos que afecta tanto a los aminoácidos ramificados (leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val)) como a sus correspondientes cetoácidos.

Los aminoácidos se metabolizan inicialmente por un enzima común que los transamina a sus correspondientes cetoácidos, después sufren una descarboxilación oxidativa que los transforma en ácidos ramificados.

Este último paso está catalizado por un sistema enzimático común que es el que está alterado originando la acumulación de aminoácidos y cetoácidos en sangre. Los cetoácidos también se acumulan en orina dándole un olor dulzón característico.



- **¿Qué sucede al niño con leucinosis?**

La enfermedad presenta distinta sintomatología según la actividad del enzima:

**1. Forma Clásica:** es la de mayor interés por la severidad de su cuadro clínico y por ser la más común de todas.

Se caracteriza por un cuadro de encefalopatía de comienzo neonatal, con rechazo de la alimentación y somnolencia alrededor de los 10 días de vida que progresa rápidamente al coma sin causa aparente. Posteriormente, se instala un cuadro neurológico de severidad progresiva que conduce al paciente a la muerte cuando no se realiza un diagnóstico precoz e inicio inmediato del tratamiento adecuado. Como dato particular, y simultáneamente con el cuadro antes descrito, el bebé presenta un olor característico en piel y orina que se asemeja a azúcar quemada o jarabe de arce.

Desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por un defecto en la enzima Deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (actividad 0-2 %), el incremento de Val, Leu e Ile en sangre y orina, la presencia de Alo-Ile, y la excreción urinaria de los correspondientes cetoácidos.

**2. Forma Intermitente:** su forma de presentación es más leve, y las crisis metabólicas recurrentes se desencadenan por infecciones o después de una ingesta importante de proteínas.

Los individuos afectados por esta forma pueden ser sanos durante su primera infancia e incluso hasta antes de la adolescencia. Durante los períodos de crisis se encuentran niveles aumentados de Val, Leu e Ile, mientras que en los períodos intercríticos el cuadro clínico-

bioquímico es absolutamente normal. A pesar de esto, y de acuerdo con el grado de severidad observado durante las crisis se pueden presentar secuelas neurológicas importantes.

**3. Forma Intermedia:** se caracteriza por un cuadro clínico menos severo que la forma Clásica. Los individuos afectados presentan retraso de crecimiento y retardo mental en ausencia de tratamiento. Bioquímicamente se caracteriza por presentar una actividad enzimática residual de 3 a 30 % con una elevación persistente de Val, Leu e Ile.

- **¿Cómo se trata?**

La única alternativa posible de tratamiento es mediante la restricción dietaria de proteínas y más específicamente de los aminoácidos de cadena ramificada, siendo su efectividad dependiente de la precocidad con que se implemente el mismo. Las normas recomiendan iniciarlo antes de los 10 días de vida para asegurar la ausencia de secuelas neurológicas.

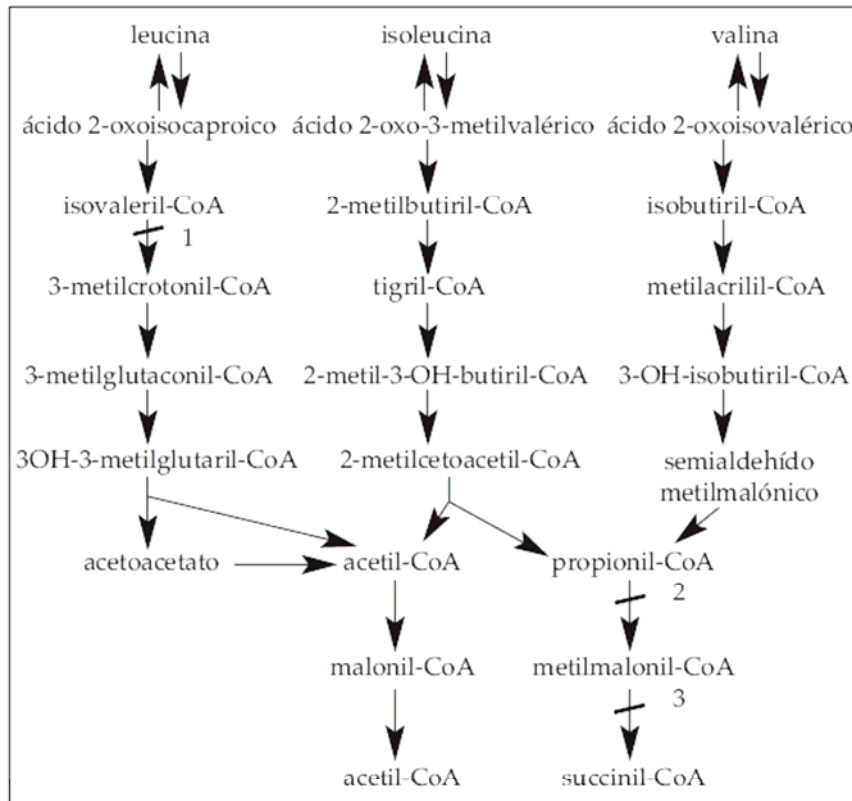
### **7.3 ACIDURIA ORGANICAS**

Las acidurias orgánicas (AO) son errores innatos del metabolismo de los aminoácidos: metionina, treonina, valina, isoleucina, leucina, de ácido grasos de cadena impar y otros metabolitos. Todas las acidurias tienen en común que dan lugar a un aumento de los ácidos orgánicos en fluidos biológicos.

En general se constituyen como patologías poco comunes, siendo las más frecuentes la acidemia propiónica (AP), la acidemia isovalérica (AIV) y la acidemia metilmalónica (AMM). Aun así, son enfermedades raras, calculándose la frecuencia en la población mundial de 1 caso / 100000 recién nacidos vivos para

la AIV y AP, y de 1 por cada 50000 para

la AMN.



• ¿Qué le sucede al niño con alguno de estos trastornos?

- En el caso de la acidemia isovalérica hay una deficiencia de la enzima isovaleril CoA deshidrogenasa, defecto enzimático que produce un acúmulo intracelular del isovaleril CoA y metabolitos originados por vías alternativas que originan en los líquidos corporales un olor a "pies sudados" o a "queso".
- La acidemia propionica se debe a una deficiencia de propionil-CoA-carboxilasa, enzima dependiente de la biotina. Se caracteriza por una elevada concentración de ácido propiónico, tanto en plasma como en orina, y por una excreción de metabolitos derivados del ácido propiónico. Hay también una hiperamonemia y una hiperglicinemia. El exceso de propionil-CoA se puede conjugar con la carnitina dando lugar a un

déficit de carnitina en los pacientes. En estos pacientes hay también un aumento de la síntesis de ácidos grasos de cadena impar.

- La acidemia metilmalónica resulta de un bloqueo en la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA, de la que resulta un acumulo de metilmalonato en sangre, orina y Líquido Cefalorraquideo (LCR).

Las tres acidurias tienen distintas formas de presentación en función del defecto enzimático. Los síntomas son bastantes comunes:

- ✓ Forma severa neonatal (70-80% de los casos). Se inicia los síntomas durante la primera semana de vida después de un periodo libre y sin una causa desencadenante.



Hay rechazo al alimento, succión débil, vómitos, pérdida de peso y distensión abdominal.

Hay letargia, hipotonía, temblor y convulsiones como consecuencia de la acumulación de ácidos orgánicos y amoniaco. Aparece también dificultad respiratoria y bradicardia.

✓ Forma aguda intermitente. Se manifiesta generalmente después del año de edad y a veces en la adolescencia.

Generalmente las manifestaciones vienen precipitadas por cuadros infecciosos, una excesiva ingesta proteica, estrés o causas desconocidas. La presentación es generalmente neurológica con episodios recurrentes de ataxia, letargia y coma.

• ¿Cómo se tratan las acidurias?

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente.

El tratamiento tiene tres objetivos principales: un buen control metabólico evitando descompensaciones, reducir los metabolitos tóxicos y lograr un estado nutricional correcto.

Se suministrarán alimentos que contengan proteínas sin los aa precursores. En la aciduria isovalérica la restricción se limitará a la leucina, en la metilmalónica y la propionica se deben restringir todos los aa precursores del propionato (valina, isoleucina, metionina y treonina)

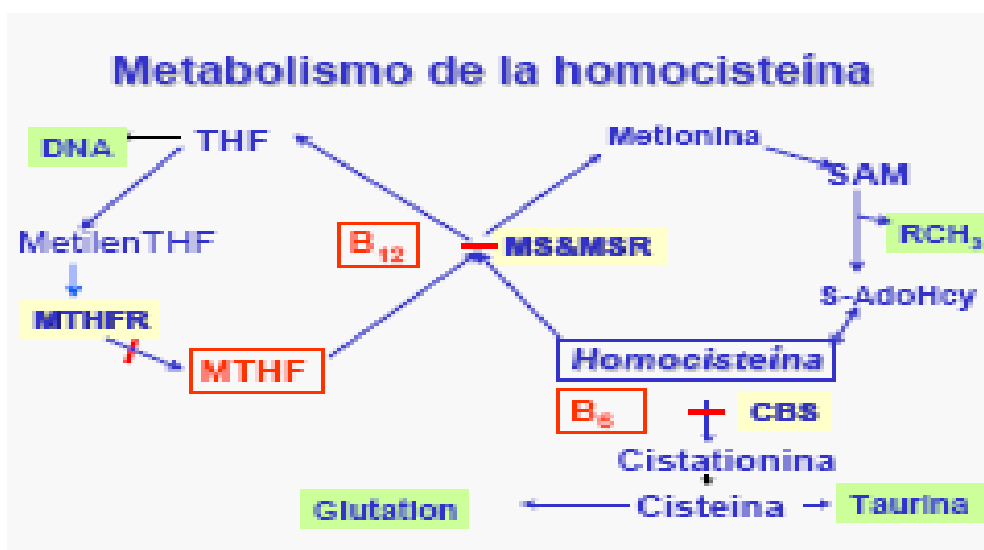
### 7.4 HOMOCISTINURIA

• ¿Que es la homocistinuria?

Las homocistinurias constituyen una serie de trastornos bioquímicos que se caracterizan por un aumento de la concentración del aminoácido azufrado homocisteína en sangre y en orina.

La forma más frecuente se debe a una disminución de la actividad de la cistationina β-sintetasa, que convierte la metionina en cisteína.

Las demás formas son consecuencias de un trastorno de la conversión de homocisteína en metionina, reacción catalizada por la homocisteína: metiltetrahidrofolato metiltransferasa y dos cofactores esenciales, metiltetrahidrofolato y metilcobalamina 8-metilo-vitamina B129.



- ¿Qué le sucede al niño con homocistinuria?

El déficit del enzima aumenta la concentración de metionina y homocisteina en los líquidos corporales y disminuye la de cisteína y cistina.

La manifestación clínica fundamental es la luxación del cristalino, el retraso mental, la osteoporosis y las trombosis vasculares son frecuentes.

Los bebés recién nacidos parecen normales y sin problemas hasta que empieza a alimentarse. Las proteínas de la leche se degradan y liberan entre otros aa la metionina, precursora de la homocisteina que no pueden metabolizar.

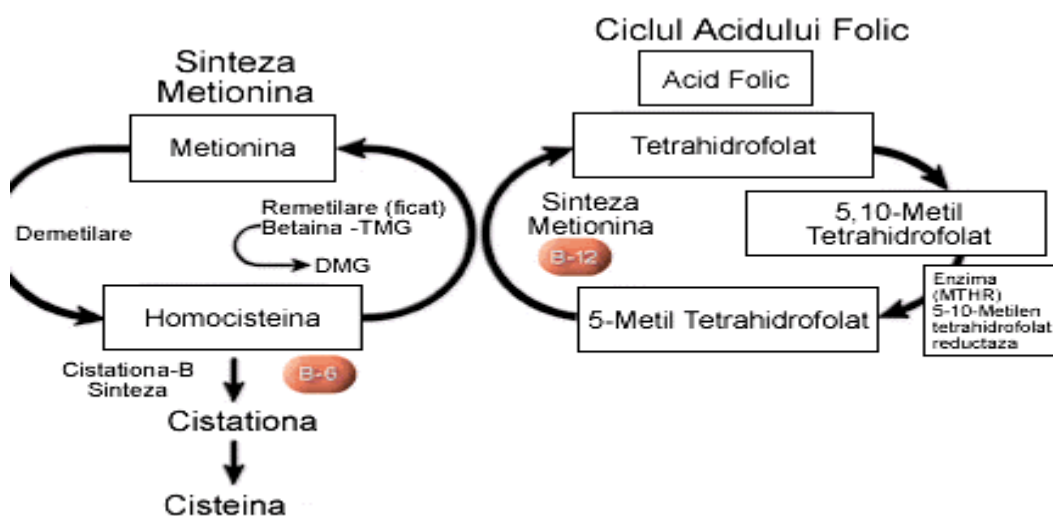
La homocisteina es un aa tóxico a largo plazo con efectos indeseables sobre el sistema óseo (osteopenia), el sistema ocular (luxación del cristalino y miopía), el sistema nervioso (retraso mental) y el sistema vascular (tendencia a desarrollar coagulos)

- ¿Cómo se trata?

Se trata de evitar la acumulación de homocisteina de diversas formas:

- Administrando vitamina B<sub>6</sub>, cofactor de la cistationina B sintetasa (CBS). Algunos pacientes responden bien a este tratamiento y no requieren ningún otro.
- Administrando vitamina B<sub>12</sub> y folato además de la vitamina B<sub>6</sub>. De esta forma se asegura la transformación de homocisteina en metionina que es menos tóxica
- Añadiendo Betaina para asegurar la misma transformación por otra vía.
- Eliminando de la dieta la metionina. Esto se logrará restringiendo las proteínas naturales de la dieta, ya que todas ellas la contienen.

Hay que tener en cuenta que los aa son indispensables para la formación de proteínas del cuerpo del niño, por lo que se deben aportar mediante una fórmula especial que contenga todos los demás aa excepto la metionina.



## 7.5 CITOPATIAS MITOCONDRIALES

Son un grupo de enfermedades caracterizadas por disfunciones en la cadena respiratoria mitocondrial, concretamente en el proceso de fosforilación oxidativa (OXPHOS).

Cuando la mitocondria no funciona correctamente, la célula no es abastecida con suficiente energía y no puede efectuar bien su trabajo. Además, se pueden acumular subproductos

alimenticios parcialmente metabolizados ocasionando toxicidad en las células.

Estos tóxicos pueden actuar como inhibidores de otras reacciones químicas esenciales agravando la crisis energética o pueden actuar como radicales libres aumentando el daño en la estructura de la mitocondria.

Las citopatías mitocondriales resultan del mal funcionamiento de alguno de los enzimas que figuran en la siguiente tabla:

Complejo	Nombre	Constituyentes	Acción
I	NADH-CoQ oxidoreductasa	25 polipéptidos (7)	Oxidación NADH
II	Succinato CoQ oxidoreductasa	5 polipéptidos (0)	Oxidación sustratos FADH <sub>2</sub> dependientes
III	QH <sub>2</sub> citocromo C oxidoreductasa	11 subunidades (1)	Oxidación sustratos NADH y FADH <sub>2</sub> dependientes
IV	Citocromo C oxidasa (COX)	13 subunidades (3)	Transfiere equivalentes reductores del Citocromo C al oxígeno molecular
V	ATP sintasa	2 subunidades 12-14 polipéptidos (2)	Convierte gradiente transmembrana en energía (ADP pasa a ATP)

A continuación figura una clasificación de las citopatías mitocondriales según la

fase del metabolismo energético afectado

Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
Defectos del metabolismo del piruvato
Déficit de piruvato carboxilasa (PC)
Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH)
Defectos del ciclo de Krebs
Defectos en el acoplamiento oxidación-fosforilación
Defectos de la cadena respiratoria
Déficit de complejos I-V (aislados o combinados)
Deficiencia primaria de coenzima Q <sub>10</sub>

• **¿Qué le sucede a un niño con una citopatía mitocondrial?**

Las enfermedades de las mitocondrias parecen ocasionar el mayor daño a las células del cerebro, del corazón, del hígado, músculo esqueléticas, del riñón así como a los sistemas endocrino y respiratorio.

En general es característico la presentación de un trastorno multisistémico progresivo que afecta en proporción y cronología variable al SNC, sistema Nervioso Periférico, ojos, audición, musculatura estriada y corazón.

A continuación se detallan los principales signos y síntomas de las citopatías mitocondriales según la edad de aparición:

**Tabla IV. Principales signos, síntomas y síndromes específicos en relación con la edad.**

	RN ó prenatal – 1 mes	1 mes – 1 año	1 años – 10 años	10 años – 20 años
Sintomas o signos principales - Cualquiera puede ser el de presentación. - Aislados o combinados en distintas asociaciones.	Hipotonía central o periférica Encefalopatía Defecto crecimiento Insuficiencia hepática Miocardiopatía Trastorno alimentario Trastorno hematológico Dismorfia facial Hipoventilación Apneas Convulsiones Microcefalia Ptosis palpebral	Debilidad miopática Retraso psicomotor Defecto crecimiento Trastorno hematológico Regresión neurológica Convulsiones Trastorno gastrointestinal Coma Alteraciones oculares	Debilidad miopática Intolerancia ejercicio Ptosis palpebral Oftalmoplejía Regresión neurológica Convulsiones Defecto crecimiento Retraso psicomotor Ataxia Diabetes Miocardiopatía Disfunción neurológica intermitente Hipoacusia neurosensorial Retinitis pigmentaria Trastorno hematológico Síndrome malabsorción Otros trastornos endocrinos	Debilidad miopática Intolerancia ejercicio Oftalmoplejía Convulsiones Atrofia óptica Retinitis pigmentaria Regresión neurológica Miocardiopatía Migraña Ataxia Hipoacusia neurosensorial

• **¿Como se tratan las citopatías mitocondriales?**

Actualmente no hay cura para este tipo de enfermedades. El tratamiento que se utiliza va dirigido a retrasar la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas.

El tratamiento se basa en medidas dietéticas, en evitar factores estresantes como el ejercicio intenso, la

fiebre o las temperaturas bajas y en la utilización de vitaminas y suplementos.

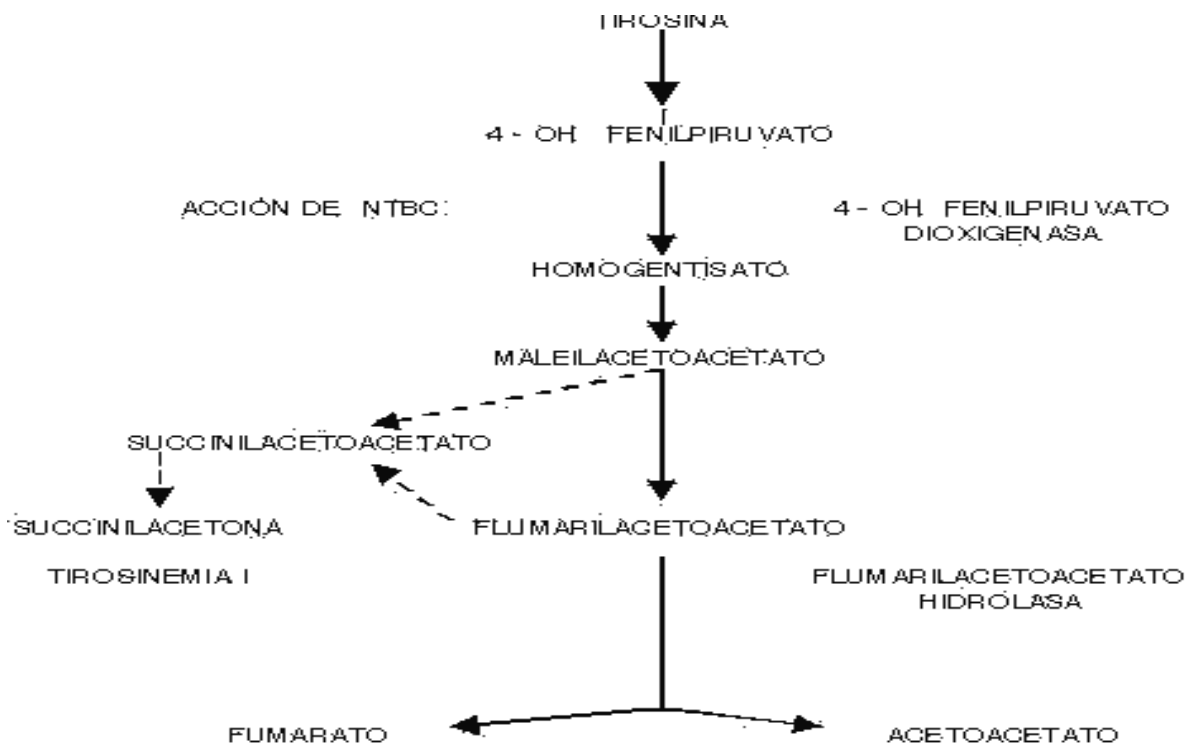
Se han utilizado el coenzima Q10 y la Ibedenona por su capacidad antioxidante.

Se han usado altas dosis de riboflavina y de succinato sódico en la deficiencia del complejo I, vitamina K3 y C en la deficiencia del complejo II. En la deficiencia del complejo IV puede ser eficaz el ácido lipoico.

## 7.6 TIROSINEMIA

- ¿Qué es una tirosinemia?

La **tirosinemia** es un **error del metabolismo de la tirosina**, causado por la deficiencia de una enzima, la fumaril acetoacetato hidrolasa (FAH). Debido a ello, se acumulan unos aminoácidos, como la tirosina y la metionina, y unas sustancias tóxicas, como la succinilacetona, que a su vez inhibe el metabolismo de las porfirinas.



La tirosina no se degrada bien, debido al defecto enzimático y las sustancias tóxicas que hemos citado comienzan a acumularse. El hígado y el riñón del niño se intoxican poco a poco con estos productos tóxicos, y llega un momento en que el niño comienza a manifestar la enfermedad.

- ¿Cuál es el tratamiento?

Hay que actuar lo más rápidamente posible instaurando un TRATAMIENTO ESPECÍFICO. Este se basa simplemente en evitar la acumulación de los productos tóxicos, de diversas formas. Por una

- ¿Qué le sucede a un niño con tirosinemia?

El bebé nace sin problemas, ya que hasta el momento del parto es su madre la que se encarga de metabolizar las proteínas y ella lo hace bien, aunque sea portadora de una información errónea. Cuando el bebé comienza a alimentarse, las proteínas de la leche se degradan y liberan todos los aminoácidos.

parte se eliminan de la dieta los precursores, evitando así su futura acumulación. Esto se logrará, en primer lugar, restringiendo las proteínas naturales de la dieta ya que todas ellas contienen los aminoácidos precursores.

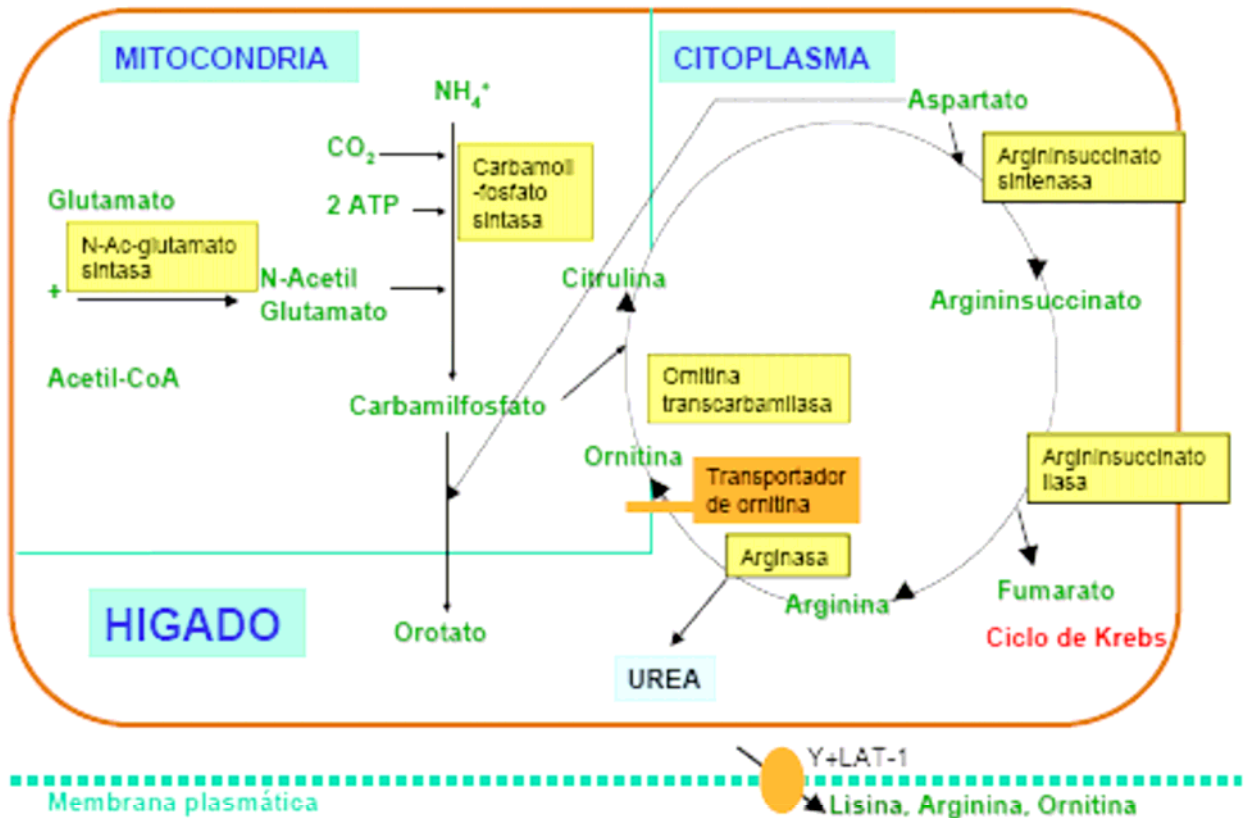
No obstante, los aminoácidos son indispensables para la formación de proteínas que constituirán el cuerpo del recién nacido, por lo que se aportan mediante una FÓRMULA ESPECIAL que no contiene **tirosina ni fenilalanina**. Además, se puede evitar la formación de productos tóxicos mediante un fármaco, el NTBC, que inhibe la ruta metabólica en

un paso previo a la formación de los mismos. Esto preservará el hígado y riñón del niño de la acción tóxica, permitiendo su función correcta.

La **tirosinemia tipo-I** es una enfermedad hereditaria que, no tratada, puede

conllevar graves consecuencias. Sin embargo, si se modifican los factores ambientales: **DIETA Y EDUCACIÓN** de padres e hijos (es decir, el conocimiento de los mismos), lograremos que nuestros niños puedan disfrutar de una **VIDA NORMAL**, con mínimas limitaciones.

## Ciclo de la Urea



### 7.7 ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA

La función del ciclo de la urea consiste en la eliminación del excedente de amonio procedente del metabolismo de los productos orgánicos nitrogenados: los aa son oxidados, se separa el grupo amino, se convierte el amoniaco en urea y se usa el esqueleto carbonado como combustible metabólico.

Tiene además la función de sintetizar la citrulina y la arginina, aa que se convierten en esenciales cuando hay alteración del ciclo.

Las alteraciones del ciclo de la urea son una serie de errores innatos del metabolismo en los que existe una alteración en alguno de los enzimas del ciclo de la urea que se caracterizan por un exceso de amoniaco que al no poder ser eliminado se convierte en tóxico.

Existen 6 enfermedades posibles:

- Déficit de Carbamilfosfatosintetasa (CPS)
- Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC)
- Déficit de arginino succinato sintetasa (AS) (**Citrulemia**)
- Déficit de argininosuccinato-liasa (AL)
- Déficit de arginasa (**arginemia**)
- Déficit de N-acetilglutamatosintetasa (NAGS)

La menos frecuente es esta última, mientras que los déficits de CPS y OCT son más frecuentes, siempre teniendo en cuenta que son trastornos raros que afectan aproximadamente a uno de cada 25- 50000 nacidos vivos. Se cree sin embargo que esta cifra es baja ya que un número importante de niños fallece antes de diagnosticarle el trastorno.

- **¿Qué le sucede a un niño con alteraciones en el ciclo de la urea?**

El cuadro clínico de los pacientes es muy semejante sea cual sea el déficit enzimático, con excepción del déficit de arginasa.

Hay dos tipos de manifestaciones clínicas: neonatales y tardías.

#### Formas Neonatales

Los primeros síntomas aparecen horas o días después del parto dependiendo del déficit enzimático, este tiempo corresponde a la acumulación de amoníaco en el organismo.

Aparecen vómitos, letargia, hipotonía e hipotermia y una polipnea que conlleva una alcalosis respiratoria (característica de la encefalopatía hiperamonémica).

Aparece también un trastorno neurológico de evolución rápida y fatal si no se aplica tratamiento.

#### Formas tardías

Pueden manifestarse en los primeros meses de vida o en la edad adulta, con episodios de descompensación aguda o con manifestaciones crónicas de tipo digestivo, neurológico o psiquiátrico.

Los ataques están relacionados con los picos hiperamonémicos que están a menudo desencadenados por un aumento de la ingesta proteica o una situación de catabolismo proteínico.

- **Tratamiento**

El objetivo esencial es luchar contra la hiperamonemia a través de los siguientes mecanismos:

- Reducir la producción excesiva de nitrógeno mediante un régimen alimenticio bajo en proteínas reduciéndolas al mínimo posible para garantizar un buen desarrollo, y aportando el número de calorías necesarias para evitar el catabolismo endógeno.
- Depurar el exceso de nitrógeno.

Los pacientes con alteraciones del ciclo de la urea, excepto en el caso de la hiperargininemia, necesitan un suplemento de arginina para mantener sus niveles plasmáticos en valores adecuados, además el suplemento de arginina fuerza la parte restante del ciclo.

En el caso de déficit de CPSI y OTC, lo que hay que administrar es citrulina.

En todas estas patologías es conveniente suplementar la dieta con carnitina y citrato.



## ANEXO 8.1

### "TRASTORNOS METABÓLICOS CONGÉNITOS DE HIDRATOS DE CARBONO Y AMINOÁCIDOS" SUSCEPTIBLES DE RECIBIR TRATAMIENTOS DIETOTERÁPICOS COMPLEJOS

---

#### **A ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO:**

- a.1 Deficiencia de lactasa intestinal: Deficiencia de la actividad lactasa del borde en cepillo del enterocito. En lactantes, fórmulas sin lactosa.
- a.2 Deficiencia *transitoria de lactasa intestinal*: secundaria a atrofia de vellosidades intestinales debida a celiaquía. En lactantes, fórmulas sin lactosa mientras persista la deficiencia de lactasa.
- a.3 Alteraciones del metabolismo de la galactosa. Galactosemia.
  - a.3.1 Deficiencias de la galactokinasa hepática.
  - a.3.2 Deficiencia de la galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa hepática.
  - a.3.3 Deficiencia de la epimerasa. Fórmulas sin lactosa ni galactosa.
- a.4 Alteraciones del transporte celular de monosacáridos: Deficiencia del transportador de membrana de piranosas. (intolerancia a glucosa y galactosa). Fórmulas, con fructosa sin glucosa ni galactosa ni disacáridos y polisacáridos que las contengan. Módulos de fructosa.
- a.5 Alteraciones del metabolismo del glucógeno: Glucogenosis.
  - a.5.1 Glucogenosis tipo I. Deficiencia de glucosa 6-fosfatasa. Módulos de dextrinomaltosa de cadena muy larga
  - a.5.2 Glucogenosis tipo III. Deficiencia de amilo-1-6-glicosidasa. Módulos de dextrinomaltosa de cadena muy larga cuando presentan hipoglucemias
  - a.5.3 Glucogenosis tipo VI. Deficiencia de fosforilasa A y fosforilasa B-quinasa. Módulos de dextrinomaltosa de cadena muy larga cuando presentan hipoglucemias.



## **B ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS:**

### **b.1 Alteraciones del metabolismo de aminoácidos esenciales:**

#### **b.1.1 Hiperfenilalaninemias:**

- b.1.1.1.* Fenilcetonuria: Deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa. Fórmulas exentas de fenilalanina. Especialmente en mujeres embarazadas.
- b.1.1.2* Hiperfenilalaninemia benigna: Deficiencia parcial de la fenilalanina-hidroxilasa. Si la fenilalaninemia es superior a 6 miligramos por 100, fórmulas exentas en fenilalanina, especialmente en mujeres embarazadas.
- b.1.1.3* Primapterinuria: Deficiencia de la carbinolamina - dehidratasa. Fórmulas exentas en fenilalanina para toda la vida. Especialmente en mujeres embarazadas
- b.1.1.4* Deficiencia de la dihidro bioppterin-reductasa. Fórmulas exentas en fenilalanina, especialmente en mujeres embarazadas

#### **b.1.2 Alteraciones del metabolismo de la metionina y aminoácidos sulfurados:**

- b.1.2.1* Homocistinuria: Deficiencia de la cistionina-beta-sintetasa. Fórmula exenta en metionina.  
Módulos de L-cistina. Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena larga o corta, vitaminas y minerales.
- b.1.2.2* Alteraciones en la 5-tetrahidrofolato-trasferasa. Todas con aciduria metilmalónica: Varias deficiencias enzimáticas. Dependiendo del tipo de deficiencia, pueden precisar limitación de cuatro aminoácidos esenciales (Metionina, Treonina, Valina e Isoleucina). Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales. En los casos con niveles plasmáticos de isoleucina en rango limitante o clínica compatible, módulos de L-isoleucina.
- b.1.2.3* Cistationinuria: Varias alteraciones.

Si la cistationinuria o cistationinemia es secundaria a deficiencia de gamma-cistationinasa, pueden precisar fórmulas exentas de metionina y ricas en taurina. Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales.

**b.1.3 Alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos ramificados:**

**b.1.3.1 Jarabe de Arce:** Deficiencia de la alfa-ceto -decarboxilasa.

Fórmulas exentas de leucina, isoleucina y valina Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales. En los casos con niveles plasmáticos de isoleucina y/o valina en rango limitante o clínica compatible, módulos de L-isoleucina y/o L-valina.

**b.1.3.2 Acidemias orgánicas del metabolismo de la leucina:** Varios defectos enzimáticos:

- Acidemia Isovalérica.
- Acidemia Metilcrotónico.
- Acidemia OH-metil-glutárico.

Fórmulas exentas de leucina. Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales.

**b.1.3.3 Acidemias orgánicas del metabolismo de la isoleucina y valina:**

- Acidemia propiónica: Deficiencia de la propionil-CoA-carboxilasa.

Fórmula exenta de Isoleucina, Valina, Metionina y Treonina. Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales. En los casos con niveles plasmáticos de isoleucina en rango limitante o clínica compatible, módulos de L-isoleucina.

- Acidemia metilmalónica: Deficiencia de la metilmalonil-CoA-mutasa.  
Fórmulas exentas de Isoleucina, Valina, Metionina y Treonina. Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de L-alanina, dextrinomaltosa, triglicéridos o de cadena larga o media, vitaminas y minerales. En los casos con niveles plasmáticos de isoleucina en rango limitante o clínica compatible, módulos de L-isoleucina.
- Hiperacetosis Deficiencia de la  $\beta$ -cetotiolasa: Deficiencia de la  $\beta$ -cetotiolasa.  
Fórmulas exentas de Isoleucina. Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, vitaminas y minerales. En los casos con niveles plasmáticos de isoleucina en rango limitante o clínica compatible, módulos de L-isoleucina.

#### *b.1.4* Alteraciones del metabolismo de la lisina:

- b.1.4.1* Aciduria Glutárica tipo 1: Deficiencia de la glutaril-CoA-deshidrogenasa.  
Fórmula exenta de Lisina y de bajo contenido en triptófano.  
Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, , triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales. En los casos con niveles plasmáticos de triptófano en rango limitante o clínica compatible, módulos de L-triptófano. Si responde al tratamiento, permanente.

#### *b.2* Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos no esenciales:

##### *b.2.1* De la tirosina:

- b.2.1.1* Tirosinemia II: Deficiencia de tirosin-amino-transferasa.  
Fórmulas exentas de Tirosina y Fenilalanina.
- B-2.1.2* Hawkinsinuria: Deficiencia de la dioxigenasa.

Fórmulas exentas de Tirosina y en Fenilalanina.

*b.2.1.3* Tirosinemia I: Deficiencia de la fumaril-acetato-acetasa.

Fórmulas exentas de Tirosina y en Fenilalanina, hasta trasplante hepático.

#### *b.2.2* Hiperornitinemias:

*b.2.2.1* Síndrome HHH: Deficiencia del transporte de ornitina mitocondrial.

Fórmulas con aminoácidos esenciales. Módulos de L-arginina o L-citrulina y L-ornitina.

*b.2.2.2* Atrofia girata: Deficiencia de ornitina transaminasa.

Fórmulas con aminoácidos esenciales exentas de arginina. Módulos L-prolina.

Además, en todas estas alteraciones del metabolismo de aminoácidos no esenciales, en los casos con aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales.

### **C ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA:**

Deficiencias de: N-acetil-glutamato-sintetasa,(módulos de L-arginina y l- citrulina) carbamil-P- sintetasa,(módulos de L-arginina y l- citrulina), ornitin-transcarbamilasa,(módulos de L-arginina y l- citrulina), arginosuccínico-liasa,(módulos de L-arginina) y arginasa.

En todas estas alteraciones fórmulas con aminoácidos esenciales, hasta trasplante hepático. Si hay malnutrición o aumento de las necesidades de energía, módulos de dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena larga o media, vitaminas y minerales.

## ANEXO II: Listado Acordado de Financiación Pública Máxima de PDC y NED 2008

### LEYENDA

Rojo: Dietoterápicos relacionados con Aminoácidos, Proteínas y péptidos

Azul: Dietoterápicos relacionados con los Hidratos de Carbono

Naranja: Dietoterápicos relacionados con los Lípidos

Verde: Espesantes

Codigo	Nombre	Envase	Nº Unidades	Contenido	Sabor	Relación con las patologías
390450	ACEITE DE LORENZO	BOTELLA	1	500 ml	NEUTRO	Lipidos
224873	ACEITE MCT	BOTELLA	1	500 ml	NEUTRO	Lipidos
399683	ADAMIN-G	SOBRE	20	5 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
395293	ALFARE	BOTE	1	400 g		Hidratos de C
336610	ALMIRON SIN LACTOSA	BOTE	1	400 g		Hidratos de C
396846	ALMIRON SOJA (antes NUTRI-SOJA)	BOTE	1	400 g		Hidratos de C
371245	AMINOACIDOS ESENCIALES CN	BOTE	1	2000 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
371237	AMINOACIDOS RAMIFICADOS CN	BOTE	1	2000 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
174573	ANAMIX	SOBRE	30	29 g	PIÑA-VAINILLA	aa, pts, etc.
174565	ANAMIX	SOBRE	30	29 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503664	ANAMIX	SOBRE	30	29 g	CHOCOLATE	aa, pts, etc.
173641	ANAMIX	SOBRE	30	29 g	FRUTAS DEL BOSQUE	aa, pts, etc.
502146	ARGININA NM	SOBRE	90	7 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
191882	BLEMIL PLUS 1 SOJA	ESTUCHE	1	400 g		Hidratos de C
503953	BLEMIL PLUS 1 SOJA	LATA	1	400 g		Hidratos de C
503979	BLEMIL PLUS 2 SOJA	BOTE	1	400 g	NEUTRO	Hidratos de C
503912	BLEMIL PLUS FH	BOTE	1	400 g	NEUTRO	Hidratos de C
176834	CARBOHYDRATE-FREE MIXTURE	BOTE	1	225 g		Hidratos de C
191767	CHOLESTEROL MODULE	BOTE	1	450 g		Lipidos
395483	DAMIRA	BOTE	1	400 g		Hidratos de C
150250	DAMIRA ELEMENTAL	SOBRE	36	290 g		Hidratos de C
355487	DIALAMINE	BOTE	1	200 g	NARANJA	aa, pts, etc.
503862	DIALAMINE	BOTE	1	400 g	NARANJA	aa, pts, etc.
344200	DIARICAL	BOTE	1	400 g		Hidratos de C
196618	DIARICAL PECTINA	BOTE	1	400 g		Hidratos de C
259143	DUOCAL	BOTE	1	400 g	NEUTRO	Lipidos
190447	DUOCAL MCT	BOTE	1	400 g	NEUTRO	Lipidos
252833	ENERGIVIT	BOTE	1	400 g	NEUTRO	Lipidos
203059	ESSENTIAL AMINO ACID MIX	BOTE	1	200 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
316612	FANTOMALT	BOTE	1	400 g	NEUTRO	Espesante
502609	FLEET PKU 3	BOTE	1	500 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503359	FLEET PKU 1	BOTE	1	500 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
502591	FLEET PKU 2	BOTE	1	500 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
502617	FLEET PKU GEL	BOTE	1	500 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
374314	FRUCTOSA MODULO	BOTE	1	500 g	NEUTRO	Hidratos de C
166389	GALACTOMIN 19 FORMULA	BOTE	1	400 g	NEUTRO	Hidratos de C
259135	GENERAID	BOTE	1	200 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
185736	GENERAID PLUS	BOTE	1	400 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
203000	GLICINA	BOTE	1	100 g	NEUTRO	aa, pts, etc.
502120	GLUTAMINA NM	SOBRE	120	10 g	NEUTRO	aa, pts, etc.

371831	ISOMIL	BOTE	1	400	g		Hidratos de C
504026	L-CITRULINA NM	BOTE	1	100	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
173831	LIQUIGEN	BOTELLA	1	250	ml	NEUTRO	Lipidos
203067	L-ISOLEUCINA	BOTE	1	100	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
166363	L-ORNITINA	BOTE	1	100	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
504027	L-ORNITINA NM	BOTE	1	100	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
185744	L-PROLINA	BOTE	1	100	g		aa, pts, etc.
185710	L-TRIPTOFANO	BOTE	1	100	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
203083	L-VALINA	BOTE	1	100	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
389635	MAXIJUL	BOTE	1	200	g	NEUTRO	Hidratos de C
355529	MAXIJUL	BOTE	1	2500	g	NEUTRO	Hidratos de C
371211	MCT MAS ESENCIALES	BOTELLA	1	1000	ml	NEUTRO	Lipidos
224451	MSUD AID III	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
157685	MSUD ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503797	MSUD EXPRESS	SOBRE	30	25	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
504036	MSUD EXPRESS COOLER	BOLSA	30	130	ml	NARANJA	aa, pts, etc.
164525	MSUD MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503706	MSUD MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
185116	MSUD MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NARANJA	aa, pts, etc.
380238	NIEDA PLUS	BOTE	1	380	g		Hidratos de C
156612	NUTILIS	BOTE	1	225	g	NEUTRO	Espesante
185991	NUTRAMIGEN 1	LATA	1	400	g	NEUTRO	Hidratos de C
186171	NUTRAMIGEN 2	LATA	1	400	g	NEUTRO	Hidratos de C
332411	NUTRIBEN HIDROLIZADA	LATA	1	400	g		Hidratos de C
202325	NUTRIBEN SIN LACTOSA	LATA	1	400	g		Hidratos de C
212423	NUTRIBEN SOJA	LATA	1	400	g		Hidratos de C
371278	OLIGOPEPTIDOS CN	BOTE	1	2000	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
397133	OS 1	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
397075	OS 2	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
308999	P-AM 1	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
309005	P-AM 2	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
309013	P-AM 3	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
186338	PFD 1	LATA	1	450	g	NEUTRO	Lipidos
186346	PFD 2	LATA	1	450	g	NEUTRO	Lipidos
373019	PHENYL-FREE 1	BOTE	1	450	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
373001	PHENYL-FREE 2HP	BOTE	1	450	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
305946	PHLEXY-10 BAR	BARRA	20	42	g	FRUTAS	aa, pts, etc.
173559	PHLEXY-10 DRINK MIX	SOBRE	30	20	g	LIMÓN	aa, pts, etc.
173542	PHLEXY-10 DRINK MIX	SOBRE	30	20	g	TROPICAL	aa, pts, etc.
389684	PHLEXY-10 DRINK MIX	SOBRE	30	20	g	GROS-MAN	aa, pts, etc.
504034	PKU COOLER 10	BOLSA	30	87	ml	FRUTAS DEL BOSQUE	aa, pts, etc.
504035	PKU COOLER 10	BOLSA	30	87	ml	NARANJA	aa, pts, etc.
504037	PKU COOLER 20	BOLSA	30	174	ml	FRUTAS DEL BOSQUE	aa, pts, etc.
504038	PKU COOLER 20	BOLSA	30	174	ml	NARANJA	aa, pts, etc.
239400	PKU 1 MIX	BOTE	1	1000	g		aa, pts, etc.
503722	PKU EXPRESS	SOBRE	30	25	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503755	PKU EXPRESS	SOBRE	30	25	g	TROPICAL	aa, pts, etc.
503730	PKU EXPRESS	SOBRE	30	25	g	LIMÓN	aa, pts, etc.
503748	PKU EXPRESS	SOBRE	30	25	g	NARANJA	aa, pts, etc.
503763	PKU EXPRESS COOLER	BOLSA	30	130	ml	NARANJA	aa, pts, etc.
503771	PKU EXPRESS COOLER	BOLSA	30	130	ml	PÚRPURA	aa, pts, etc.
502021	PREGESTIMIL	LATA	1	400	g	NEUTRO	Hidratos de C
372995	PROSOBEE	BOTE	1	400	g	NEUTRO	Hidratos de C



502179	PROTEINA NM	SOBRE	100	10	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
371252	PROTEINAS CONCENTRADAS CN	BOTE	1	2000	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503581	PROTIFAR	BOTE	1	225	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
166314	RESOURCE ARGINAID	SOBRE	90	7	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
395798	RESOURCE MCT ACEITE	BOTELLA	4	250	ml	NEUTRO	Lipidos
173682	RESOURCE PROTEIN INSTANT	BOTE	6	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
255901	SOM2	BOTE	1	400	g		Hidratos de C
502971	SUPRACAL	BOTELLA	1	500	ml	NEUTRO	Lipidos
195792	SUPRACAL	BOTELLA	1	250	ml	NEUTRO	Lipidos
198457	SUPRACAL CON AZUCAR	BOTELLA	1	250	ml	FRESA	Lipidos
501635	VEGENAT-MED ESPESANTE	BOTE	12	227	g	NEUTRO	Espesante
173369	VEGENAT-MED ESPESANTE	SOBRE	75	9	g	NEUTRO	Espesante
173369	VEGENAT-MED ESPESANTE	SOBRE	75	9	g	NEUTRO	Espesante
501619	VEGENAT-MED PROTEINA	BOTE	6	300	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
501627	VEGENAT-MED PROTEINA	SOBRE	75	10	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
382465	VELACTIN	BOTE	1	400	g		Hidratos de C
504032	VITAFLO MMA/PA GEL	SOBRE	30	20	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
504006	VITAFLO MSUD GEL	SOBRE	30	20	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
504002	VITAFLO PKU GEL	SOBRE	30	20	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
504003	VITAFLO PKU GEL	SOBRE	30	20	g	FRAMBUESA	aa, pts, etc.
504004	VITAFLO PKU GEL	SOBRE	30	20	g	NARANJA	aa, pts, etc.
504001	VITAFLO TIROSINEMIA EXPRESS	SOBRE	30	25	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
504000	VITAFLO TIROSINEMIA GEL	SOBRE	30	20	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
305896	XLEU ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
212787	XLEU FALADON	BOTE	1	200	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
330746	XLEU MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
257873	XLEU MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503672	XLYS ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
308866	XLYS LOW TRY ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
164541	XLYS LOW TRY MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
185132	XLYS LOW TRY MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503680	XLYS MAXAMID	BOTE	1	500	mg		aa, pts, etc.
210187	XLYS, TRY GLUTARIDON	BOTE	1	200	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
303131	XMET ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
503219	XMET HOMIDON	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
239913	XMET HOMIDON	BOTE	1	200	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
303172	XMET MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
303180	XMET MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
157727	XMTVI ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
211722	XMTVI ASADON	BOTE	1	200	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
164517	XMTVI MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
392415	XMTVI MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
259234	XP ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
308874	XP ANALOG LCP	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
396986	XP MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
370296	XP MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NARANJA	aa, pts, etc.
370312	XP MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
259259	XP MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NARANJA	aa, pts, etc.
157693	XPHEN, TYR ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
239509	XPHEN, TYR MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
185124	XPHEN, TYR MAXAMUM	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
215855	XPHEN, TYR TYROSIDON	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
157701	XPTM ANALOG	BOTE	1	400	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
185512	XPTM MAXAMAID	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
215871	XPTM TYROSIDON	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.
215871	XPTM TYROSIDON	BOTE	1	500	g	NEUTRO	aa, pts, etc.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Aldamiz Echevarría L. "Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico". An.Sist. Sanit. Navar.2008 vol.31, suplemento 2
- Artuch Iriberrí R. "El laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades raras". An.Sist. Sanit. Navar.2008 vol.31, suple 2.
- Martín Sánchez M.J., Dalmau Serra J. "Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria". Bol. Pediatr. Soc. Pediatr. As. Can. Cas. Le.2007; 47 :11-115
- "Efectividad clínica del cribado neonatal de los EIM mediante espectrometría de masas en tandem". Revisión sistemática. Informes del Ministerio de Sanidad Y Consumo 2007.
- Martín Hernández E., García Silva M.T. "Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal. Generalidades". Acta Pediatr Esp. 2006; 64(8): 391-395.
- Dulín-Iñiguez E., Espada M. "Programas de cribado neonatal". An Pediatr Contin. 2006; 4(1): 61-5
- Peña Valdés A., "Errores congénitos del metabolismo en RN". Guías de diagnóstico y tratamiento en neonatología,[www.prematuros.cl/webfebrero06](http://www.prematuros.cl/webfebrero06)
- Ruiz Pons M., Sanchez-Valverde F., Dalmau Serra J. "Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo". 2004. Sociedad Española de Errores innatos del metabolismo.
- Serrano Aguilar P., Posadas M., Dublín E., " Desigualdades en la oferta de servicio de cribado neonatal en España" <http://iier.isciii.es/>
- Lluch Fernández M.D., "Errores innatos del metabolismo. Aspectos preventivos". Vox Paediatrica, 7,1 (49-55), 1999.
- Ruiz Pons M., Santana Vega C., "Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo". Acta Pediat Ep 1998; 56: 39-52
- "Protocolos de diagnóstico y tratamiento de errores congénitos del metabolismo"[www.ae3com.org/protocolos](http://www.ae3com.org/protocolos).
- "Catálogo de Parafarmacia 2008 Colección Consejo Plus". Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos
- [www.eimaep.org](http://www.eimaep.org)
- [www.javierana.edu.co/eim](http://www.javierana.edu.co/eim)
- [www.umm.edu/esp](http://www.umm.edu/esp)
- [www.healthbasis.com](http://www.healthbasis.com)
- [www.aeped.es/](http://www.aeped.es/)
- [www.fba.org.ar](http://www.fba.org.ar)
- [www.jccm.es/](http://www.jccm.es/)