

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Erna Raimann, Verónica Cornejo

¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS?

Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva en su mayoría. La alteración en un gen produce un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características de cada ECM. Estas alteraciones bioquímicas son responsables de los fenotipos desadaptativos propios de cada ECM.

Importante es tener en cuenta que la mayoría de los ECM se manifiestan en la edad pediátrica, desde las primeras horas de vida y hasta la adolescencia. Los síntomas y signos más frecuentes son desnutrición, convulsiones y retardo mental. La aparición de la sintomatología puede ser muy aguda en el período neonatal ocasionando una emergencia clínica. En etapas posteriores de la vida, en cambio, la presentación suele ser menos aguda. Esto no significa, sin embargo, que las secuelas neurológicas y nutricionales sean menores.

¿Cómo enfocaría desde el punto de vista clínico el diagnóstico de estas enfermedades?

Tomando en cuenta lo anteriormente expuesto, dividiremos el diagnóstico de los ECM en 2 grupos:

1. ECM que se manifiestan en el período neonatal

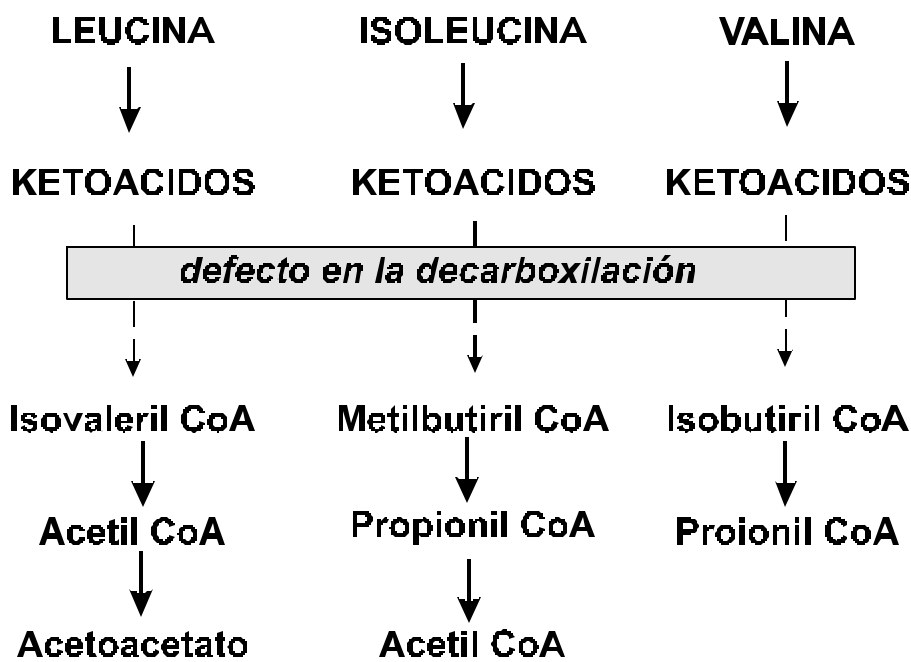


Figura 1

2. ECM que producen síntomas en etapas posteriores de la infancia.

¿Cuáles ECM se manifiestan en el período neonatal?

- Enfermedad de la Orina Olor a Jarabe de Arce (Maple Syrup Urine Disease o MSUD)
- Acidurias Orgánicas
- De Hiperamonemia
- Tirosinemia Tipo ###
- Galactosemia

¿ Qué es y cómo se manifiesta la Enfermedad de la Orina Olor a Jarabe de Arce?

Se produce por un defecto en la descarboxilación oxidativa de los quetoácidos de los 3 aminoácidos esenciales Valina, Isoleucina y Leucina (VIL). (Fig. 1). Clínicamente se manifiesta por disfunción cerebral aguda o crónica debida a la acumulación de leucina y del metabolito 2-oxoisocaproato en sangre y tejidos. Dependiendo de la intensidad del déficit enzimático, la enfermedad se manifestará en forma aguda o crónica. En la forma clásica, los pacientes son normales al nacer y entre los 5 y 7 días de vida presentan rechazo de la alimentación, vómitos, compromiso de conciencia, convulsiones, episodios de hipertensión seguidos de hipotensión, orina y piel con olor a jarabe de arce o azúcar quemada, hipoglicemia refractaria al tratamiento y acidosis metabólica. Si el diagnóstico no se realiza en este momento para iniciar el tratamiento, los niños fallecen o quedan con graves secuelas neurológicas.

Los exámenes de laboratorio demuestran un gran aumento de VIL.

¿Qué son y cómo se manifiestan las Acidurias Orgánicas?

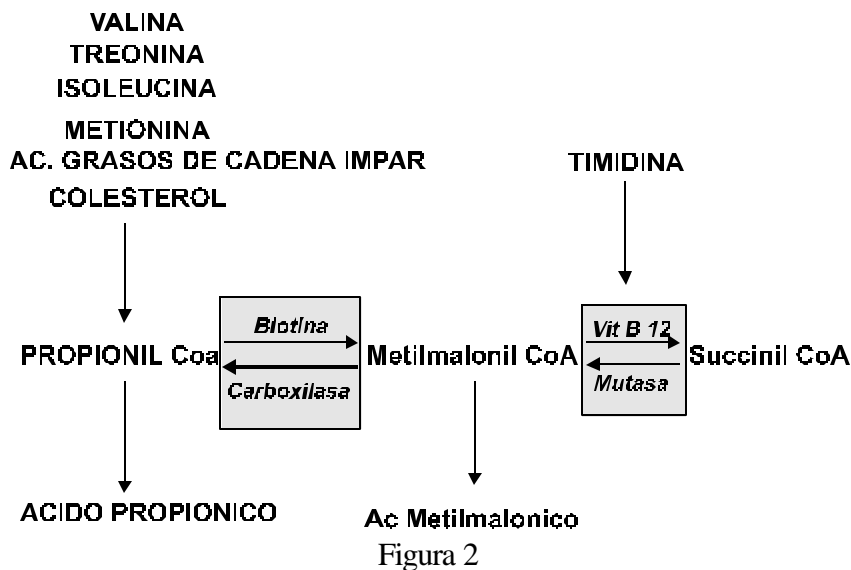
Este es un grupo de enfermedades debidas a defectos en el catabolismo de aminoácidos,

principalmente Valina, Isoleucina, Treonina y Metionina, y piruvato. Los síntomas aparecen generalmente a las pocas horas o días de vida en medio de una grave quetoacidosis inexplicada. Presentan rechazo de la alimentación, vómitos, compromiso de conciencia progresivo hasta el coma y convulsiones. Las alteraciones bioquímicas más frecuentemente encontradas son hipoglicemia, quetoacidosis con aumento del Anion Gap, hiperamonemia, aumento del ácido láctico, trombopenia, leucopenia y anemia. La determinación de ácidos orgánicos permite confirmar el diagnóstico.

Las acidurias orgánicas más frecuentes son :

- **Acidemia Propiónica**, debida a un déficit de la enzima propionil CoA carboxilasa. Esta
 - enzima es dependiente de Biotina.
- **Acidemia Metilmalónica**, debida a un déficit de la enzima Metilmalonil CoA Mutasa.
 - Esta enzima es dependiente de la Vitamina B 12.
- **Acidemia Isovalérica**, producida por un déficit de la enzima Isovaleril CoA deshidrogenasa. Estos pacientes tienen olor a “pie sudado”.
- **Déficit Múltiple de Carboxilasas** es un defecto del metabolismo de la biotina y produce disminución de actividad de las 4 carboxilasas dependientes de biotina: Propionil coenzima A carboxilasa, 3 metilcrotonil coenzimo A carboxilasa, Piruvato carboxilasa y Acetil coenzimo A carboxilasa. Existen 2 formas, la neonatal debida a un déficit de la Holocarboxilasa Sintetasa cursa con acidosis metabólica grave con convulsiones, alopecia y lesiones cutáneas. La forma infantil tardía se debe a un defecto de la enzima Biotinidasa y lleva en forma progresiva a un deterioro

neurológico con retardo, convulsiones, ataxia junto a lesiones de la piel, alopecia y acidosis metabólica. (Fig.2).



En el período neonatal, la rápida elevación de amonemia produce anorexia, hipotonía, vómitos, letargia, hiperventilación con una rápida progresión al coma y convulsiones. En etapas posteriores de la vida, los síntomas incluyen anorexia, ataxia, alteraciones conductuales como autoagresión e hiperactividad, vómitos y compromiso de conciencia en relación a altas ingestas de proteínas o cuadros infecciosos.

¿Qué manifestación clínica tiene el Síndrome de Hiperamonemia?

El amonio es un metabolito muy neurotóxico. La sintomatología va a depender de cuán elevados estén los niveles de amonio, de modo que en pacientes que han estado por períodos prolongados en coma hiperamonémico, es posible encontrar atrofia cerebral y ventriculomegalia. Existen varias hipótesis que explican la neurotoxicidad del amonio. El amonio aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, produce una depleción de los intermediarios del metabolismo energético celular, tiene efectos citotóxicos sobre los agregados microtubulares y altera los niveles de aminoácidos y neurotransmisores. El neurotransmisor serotonina, derivado del triptofano, se acumula al aumentar los niveles de amonemia, explicando la anorexia, trastornos del sueño y la insensibilidad al dolor que presentan estos pacientes.

¿Cuáles son las causas más frecuentes que producen hiperamonemia en el recién nacido?

Las enfermedades que con mayor frecuencia producen hiperamonemia en el período neonatal son las alteraciones del Ciclo de la Urea, las Acidurias Orgánicas que ya hemos mencionado, algunas infecciones graves y la Hiperamonemia Transitoria

¿Podría explicarnos en qué consiste el Ciclo de la Urea y qué enfermedades se producen por los déficits enzimáticos de él?

El nitrógeno de las proteínas ingeridas a través de la dieta que no es utilizado para efectos anabólicos, es transformado en un 90% en urea. Esta urea es excretada en la orina. Si hay un déficit de una de las 5 enzimas del Ciclo de la Urea, se produce un

defecto en la producción de urea, acumulándose nitrógeno en forma de amonio

por acción de la enzima **Arginasa**. Este déficit se llama **Argininemia**. (Fig 3)

Las enzimas de este ciclo son: la **Carbamilfosfat osintetasa (CPS)**, que tiene 2 coenzimas, una mitocondrial, (CPS I) que utiliza N-Acetilglutamato como activador. La CPS II, enzima del citosol, utiliza Glutamina como donante de nitrógeno. Esta última enzima es utilizada en la síntesis de pirimidina, siendo el ácido orótico su principal metabolito. El déficit enzimático de cualquier enzima que no sea la CPS, produce un aumento del ácido orótico. La segunda enzima del Ciclo de la Urea, la **Ornitina Transcarbamilasa (OTC)**, también es mitocondrial, sintetiza Citrulina a partir de carbamylfosfato y ornitina. La Citrulina así formada pasa al espacio extramitocondrial, donde se conjuga con aspartato para formar ácido argininosuccínico por acción de la **Argininosuccínico Sintetasa(AS)**. El déficit de esta enzima se llama **Citrulinemia**. La vía metabólica prosigue con la enzima **Arginino succínico Liasa (AL)**, cuya acción lleva a la producción de fumarato y arginina. El déficit de esta enzima recibe el nombre de **Acidemia Argininosuccínica**. El último paso del Ciclo de la Urea conduce a la ruptura de la arginina en urea y ornitina

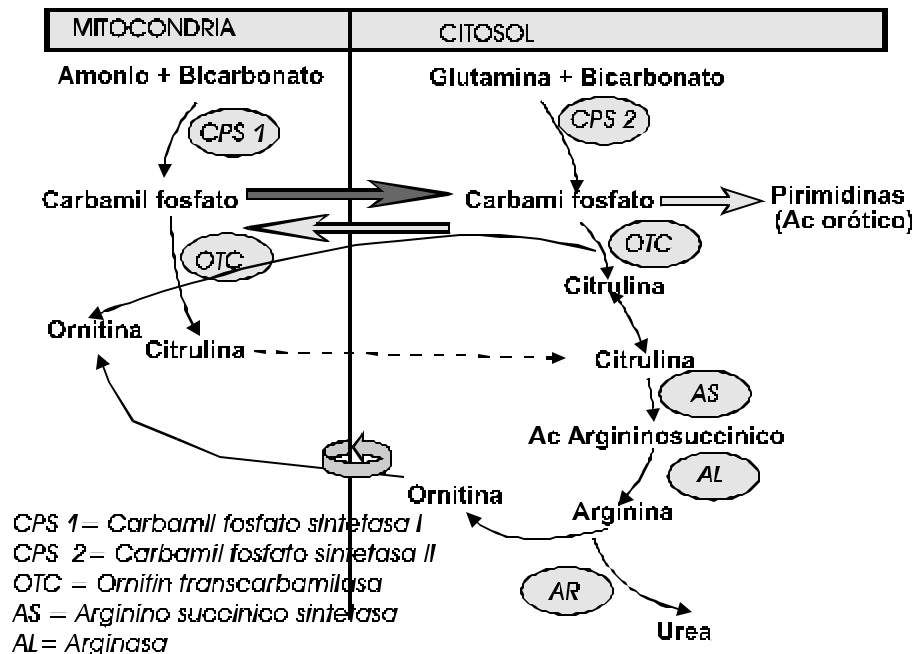


Figura 3

Se debe tener en cuenta, que mientras más cerca de la incorporación del amonio en el Ciclo de la Urea esté el déficit enzimático, mayor será su elevación y por lo tanto, mayor gravedad revestirá la sintomatología. Se estima que la prevalencia global de las deficiencias de las 5 enzimas del Ciclo de la Urea es de 1:30.000 Recién Nacidos. La herencia de todas las enzimas es autosómica recesiva, salvo la OTC que se hereda ligada al cromosoma X.

¿Qué se entiende bajo el nombre de Hiperamonemia Transitoria?

Este término se ha acuñado porque existe un número de pacientes que presentan grandes elevaciones de amonemia en el período neonatal y que evolucionan a la normalidad en un lapso no superior a los 6-8 meses de edad. La causa aún no es clara, podría deberse a inmadurez enzimática. Dentro de

los exámenes bioquímicos destaca sólo la elevación de la amonemia. Aminoácidos, ácidos orgánicos, ácido orótico son normales. Los niveles de amonemia, sin embargo, deben ser controlados de igual forma que en las hiperamonemias hereditarias, pues el efecto neurotóxico es el mismo.

¿Cómo se produce la Tirosinemia Tipo ### y cuáles son sus manifestaciones más importantes?

La Tirosinemia Tipo ### se debe a una disminución de la actividad de la enzima **Fumarilacetoacetasa**, la cual se distribuye en todos los tejidos, pero en forma más importante en el hígado. Se acumula Fumarilacetoacetato y luego se transforma en Succinilacetona, siendo su determinación la clave para confirmar el diagnóstico. Estos metabolitos al acumularse dentro de la célula provocan muerte celular.

En la forma aguda, los síntomas aparecen en los primeros meses de vida y son anorexia, vómitos, diarrea e ictericia. Posteriormente aparece edema, ascitis y hemorragias con un rápido deterioro que lleva a la muerte, independiente de la terapia que se utilice. En esta etapa muchos pacientes desarrollan infecciones graves.

Las formas subaguda y crónica aparecen entre los 6 meses y un año respectivamente y en ellas predomina la hepatomegalia, tubulopatía, raquitismo y finalmente desarrollan hepatoma.

Los exámenes muestran aminoaciduria generalizada, glucosuria, hiperfosfaturia y niveles plasmáticos de Tirosina y Metionina elevados. Dentro del diagnóstico diferencial

se encuentran la galactosemia y la intolerancia a la fructosa.

El tratamiento consiste en una dieta restringida en Fenilalanina y Tirosina, la cual disminuye el daño renal y hepático y el raquitismo, salvo en la forma aguda en que muchos no presentan mejoría. Para indicar el tratamiento nutricional se utilizan las mismas recomendaciones que en la Fenilketonuria. El trasplante hepático es curativo y debiera efectuarse antes de que aparezca un hepatoma. El momento en el cual transplantar, sin embargo, es difícil de decidir.

Usted ha mencionado en este grupo etario a la galactosemia. ¿Podría explicar cuál es la clínica de esta enfermedad y cómo se produce?

Se produce por un defecto en la metabolización del hidrato de carbono galactosa. El 90% de los casos se debe a un déficit de la enzima Galactosa-1P-Uridil Transferasa. Esta es la forma clásica y a la que nos referiremos. También hay otros defectos enzimáticos en la vía metabólica. Sin embargo la sintomatología es diferente y en general no compromete la vida del paciente. Esto sucede cuando se produce un déficit de Galactoquinasa o Epimerasa. El déficit de **Galactosa-1P-Uridil Transferasa** produce acumulación de Galactosa 1P, Galactosa y Galactitol. Estos metabolitos producen daño de múltiples parénquimas. (Fig. 4)

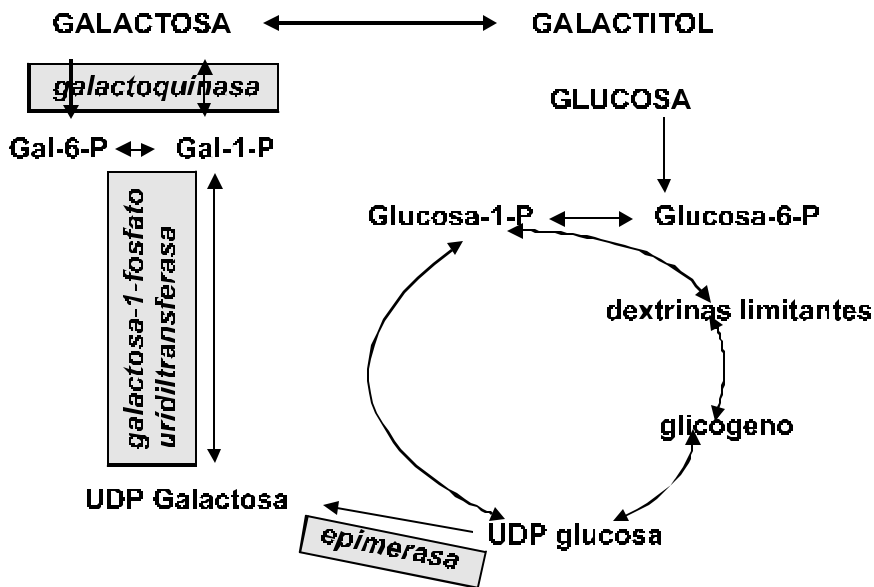


Figura 4

La clínica de la galactosemia, por lo tanto, es muy grave. Son niños que nacen normales y después de las primeras alimentaciones con leche materna o con fórmula presentan en forma inexplicable inapetencia y vómitos. Esto se complica rápidamente con ictericia, hepato- y esplenomegalia, edema y ascitis, hipoglicemia, rápido deterioro del estado general con compromiso de conciencia y convulsiones. Algunos de estos pacientes desarrollan una sepsis a *Escherichia coli* ocasionada por el daño a la mucosa intestinal que se vuelve permeable a estos gérmenes. A nivel tubular renal se produce una pérdida importante de aminoácidos y glucosa. Si no se sospecha el diagnóstico en forma muy precoz, los niños mueren por el daño hepático, renal y por la sepsis.

El diagnóstico se sospecha midiendo galactosa en la orina con cromatografía de azúcares. Sin embargo, por el daño tubular renal aparece también aminoaciduria generalizada y glucosuria. La galactosuria sólo se encuentra si el niño se hubiera alimentado con leche unas pocas horas antes

de tomar la muestra de orina. El diagnóstico se confirma midiendo actividad de la enzima Galactosa-1P-Uridil Transferasa en sangre total. Esta enzima es estable a 4° C a lo menos durante una semana. La muestra se puede tomar también en una tarjeta de papel filtro. En muchos países se ha incluido esta enfermedad en los Programas de Detección Neonatal

midendo galactosa en la sangre o la enzima en sangre recolectada en tarjeta de papel filtro.

La respuesta a la suspensión de la leche es muy rápida con la desaparición de los síntomas. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo no logra prevenir todas las secuelas. Se ha demostrado en varios estudios que a pesar del inicio precoz del tratamiento nutricional, se encuentra insuficiencia ovárica y daño neurológico, especialmente dispraxia.

¿ Estas enfermedades producen verdaderos desastres metabólicos como usted ha manifestado. ¿Podría explicarnos cuál es el tratamiento que se debe utilizar para revertir esta grave crisis?

El tratamiento de emergencia de los ECM tiene 2 objetivos principales: la remoción de toxinas y el anabolismo.

La remoción de toxinas se logra con diálisis peritoneal durante 24 a 48 horas o con

hemodiálisis o hemofiltración . Esto debe utilizarse en caso de anemias sobre 500 ug% con compromiso de conciencia y del estado general como también en el caso de una grave acidosis metabólica. Las megadosis de vitaminas (Tiamina 50 mg/día, Biotina 10 mg/día) y la L-Carnitina en dosis de 100 y hasta 250 mg/kg/día también contribuyen a remover los metabolitos tóxicos y deben ser utilizados siempre que nos enfrentemos a una de estas emergencias.

El anabolismo es fundamental para lograr el equilibrio metabólico en estos pacientes. Esto se logra con mayor facilidad con alimentación enteral continua con una dieta sin proteínas en base a polímeros de glucosa y triglicéridos de cadena mediana alcanzando ingestas entre 120 y 130 Cal/kg/día. Sin embargo, la alimentación parenteral es generalmente la primera indicación en estos pacientes, motivado por la gravedad de su cuadro. Se inicia con suero glucosado al 10%, aportando 6-10 mg/kg/min y manejando la glicemia en 100 mg% aproximadamente, utilizando insulina si fuera necesario. Se agrega lípidos de uso parenteral, entre 1-2 g/kg/día. Existen mezclas de aminoácidos, por ejemplo sin VIL, que pueden ser usados en la Enfermedad de la Orina Olor a Jarabe de Arce. Esto no es lo habitual y el objetivo es lograr la estabilidad metabólica con rapidez para poder agregar la fórmula especial para cada enfermedad. Generalmente los pacientes reciben durante algunos días parte de las calorías por vía parenteral mientras se comienza la alimentación enteral.

¿Qué ECM se manifiestan en etapas posteriores de la vida?

La enfermedad metabólica más frecuente de aparición posterior al período neonatal son las **Hiperfenilalaninemias**, dentro de las que destaca la **Fenilquetonuria Clásica**. También presentan sintomatología clínica después del período neonatal los **Defectos de ###-Oxidación de los Acidos Grasos**. Así mismo, se debe tener muy en cuenta que cualquiera de los ECM que se manifiestan en el período neonatal, también puede debutar en etapas posteriores de la vida por tratarse de defectos enzimáticos parciales o porque ha habido una selección de alimentos con bajo contenido de proteínas.

¿Cómo se clasifican las Hiperfenilalaninemias y a qué se deben?

Las Hiperfenilalaninemias se producen por el déficit parcial o total de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (FAH) o de su cofactor, el complejo Dehidropteridina Reductasa. Dependiendo si el déficit enzimático es total o parcial, hablaremos de una Fenilquetonuria Clásica o de Hiperfenilalaninemia benigna o persistente respectivamente. El defecto de esta enzima impide la conversión del aminoácido Fenilalanina (FA) en Tirosina., lo que lleva a la acumulación de FA y esto conduce a la apertura de vías metabólicas normalmente inactivas, produciéndose catabolitos neurotóxicos. La herencia es autosómica recesiva y su incidencia es de 1:10 000 Recién Nacidos. (Fig. 5)

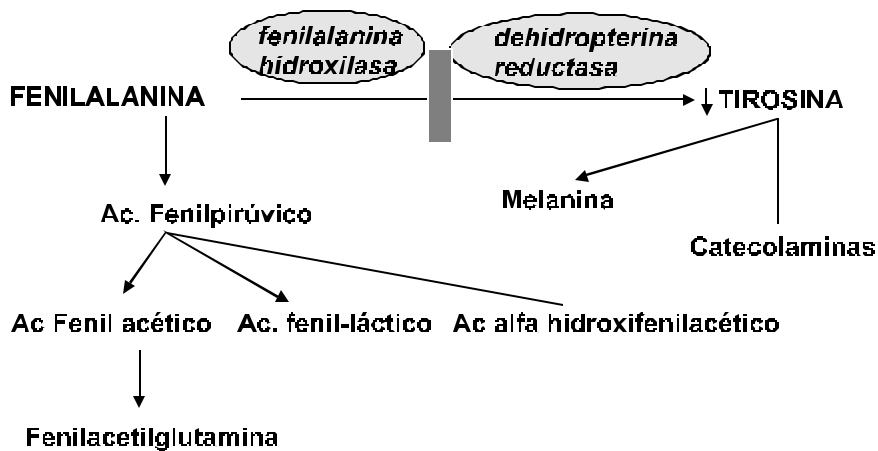


Figura 5

¿Cuál es el cuadro clínico de la Fenilketonuria Clásica?

Esta enfermedad se caracteriza por tener niveles de FA > 20 mg% y de Tirosina <5mg%. La actividad de FAH es <1%. Si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal, conduce a un retardo mental profundo. Los primeros síntomas aparecen en los primeros meses de vida con eccema rebelde a tratamiento, falta de interés por el medio, convulsiones, frecuentemente espasmos masivos y olor a humedad.

Alrededor de los 6 meses se hace evidente la presencia de retardo en el desarrollo. En el niño mayor aparecen graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas y conductas autistas.

Sin embargo, con un diagnóstico precoz, antes del mes de vida, es posible prevenir todas las secuelas antes descritas. Desde 1963 se inició la detección neonatal de esta enfermedad, desapareciendo como causa de retardo mental en los países que han implementado estos programas. Esto fue posible gracias al descubrimiento por parte

del Dr. Robert Guthrie de un método de inhibición bacteriana (MIB), que permite, en forma sencilla, determinar los niveles de FA desde los primeros días de vida. (15) De esta manera se ha logrado conocer la incidencia de la Fenilketonuria. El promedio es de 1:10.000 Recién Nacidos (RN). Sin embargo, en Japón es de 1:110.000 RN y en poblaciones con alta consanguinidad como Turquía 1:2.600 RN. En Chile se ha logrado determinar la incidencia en 1:14.000 RN.

Es importante tomar en cuenta el efecto teratogénico de la FA durante el embarazo. Las mujeres que cursan un embarazo con niveles de FA >5 mg% corren el riesgo de tener un recién nacido con las siguientes anomalías: microcefalia, peso de nacimiento < 2500 g, cardiopatía congénita y posteriormente, retardo mental. El riesgo es mayor si la FA es >20 mg% y si el embarazo se inició con estos niveles.

¿Cómo ha influido la Genética Molecular en la mejor comprensión de la Fenilketonuria?

Desde que se iniciaron los Programas de Detección Neonatal de Fenilketonuria, se pudo ver que no todos los pacientes con esta enfermedad presentaban un amplio espectro de fenotipos, lo que concuerda con niveles de FA muy variables. En primer lugar se midió actividad de FAH en biopsia hepática.

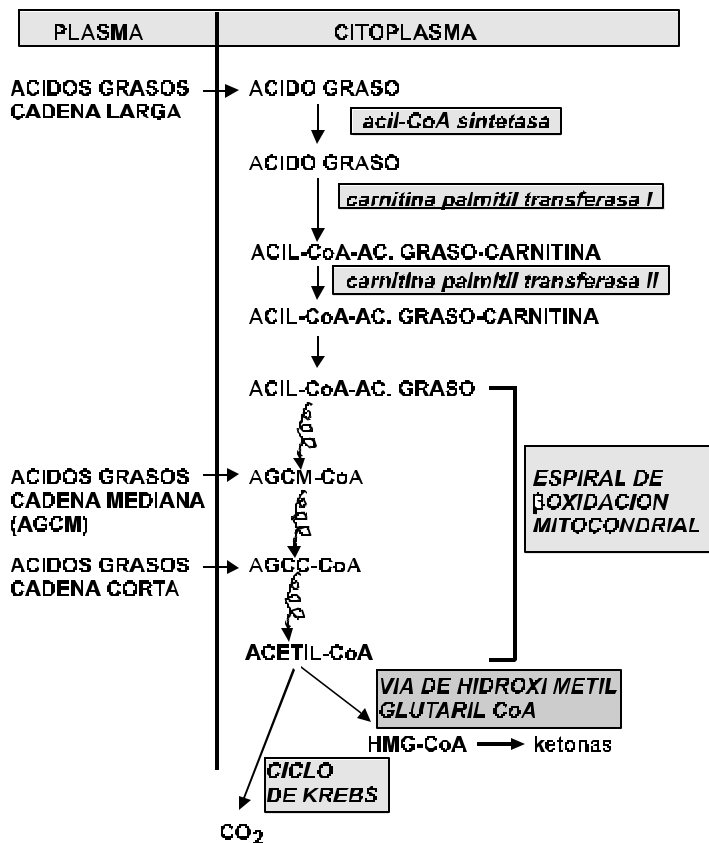


Figura 6

Se encontró que aquellos pacientes que tenían actividad de FAH <1%, tenían niveles plasmáticos de FA > 20 mg% (Fenilquetonuria Clásica) y los con actividad de FAH entre 5-10%, mantenían niveles <10 mg% (Hiperfenilalaninemia Benigna). El grupo intermedio corresponde a las Hiperfenilalaninemias Persistentes. Sin embargo se encontró que no existía un límite preciso bioquímico o clínico entre los 3 grupos, sino que, más bien, se superponían. En los últimos años se ha descubierto que esta heterogeneidad de fenotipos clínicos se explica por una multiplicidad de mutaciones en el gen de la FAH y esto puede ocurrir incluso dentro de una familia.

De esta manera se explica que determinando la o las mutaciones de un paciente vamos a

poder establecer un pronóstico de su cuadro metabólico y podemos entregar un adecuado consejo genético a la familia. La Genética Molecular ha permitido entender las diferencias encontradas entre pacientes con Hiperfenilalaninemia.

¿Qué son los Defectos de ###-Oxidación de los Acidos Grasos y cuál es su sintomatología?

Son alteraciones en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (AG). (Fig.6). Son un grupo de enfermedades descritas por primera vez en 1973, pero la gran mayoría se conoce sólo desde 1980. En la actualidad se ha descrito 9 defectos enzimáticos en esta vía metabólica. La mayoría de ellos se manifiesta como episodios de coma de ayuno e hipoglicemia. En los menos frecuentes, la sintomatología es debilidad muscular crónica y cardiomiopatía.

Durante ayunos prolongados, es la oxidación de ácidos grasos (AG) la que provee la mayor parte de la demanda de energía. En los niños esta oxidación de AG se acelera a las 12-18 horas de ayuno, disminuyendo el consumo de glucosa, aportando energía para la neoglucogénesis y para la síntesis de urea y aportando energía que sustituye en parte el rol de la glucosa en el cerebro.

El defecto más frecuente es el **Déficit de Acil-CoA Deshidrogenasa de Cadena Mediana. (MCAD)**. Estos pacientes son absolutamente normales mientras no son sometidos a un período de ayuno prolongado. Esto puede ocurrir durante una infección que produce inapetencia o

sencillamente si el niño toma desayuno muy tarde. El primer episodio ocurre en promedio a los 15 meses de edad. Este se caracteriza por letargia y vómitos que rápidamente progresan al coma y que puede conducir a la muerte súbita por paro cardiorrespiratorio o edema cerebral. Un 25% de estos pacientes muere en el primer episodio. En el examen físico se puede encontrar una leve hepatomegalia. Los exámenes muestran hipoglicemia y muy baja producción de cuerpos cetónicos, leve acidosis metabólica, Bicarbonato disminuído, aumento de las transaminasas e hiperamonemia. La Biopsia hepática muestra aumento de los depósitos de grasa neutra. La determinación de ácidos orgánicos permite detectar una aciduria dicarboxílica.

Entre los episodios, los pacientes son normales desde el punto de vista clínico y bioquímico, lo cual dificulta enormemente el diagnóstico. Es importantísimo tomar todas las muestras durante el episodio, puesto que si no, no se logrará confirmar este diagnóstico.

El pronóstico depende de un tratamiento precoz. En el episodio agudo éste consiste en administrar glucosa endovenosa, la cual al aumentar los niveles de insulina, suprime la oxidación de ácidos grasos en músculo e hígado. Debe usarse Suero Glucosado al 10% manteniendo glicemias sobre 100 mg%. La recuperación puede no ser inmediata debido a los efectos tóxicos de los AG. A largo plazo se debe evitar los episodios de ayuno de más de 10-12 horas.

¿Qué rol cumplen los programas de Detección Neonatal de ECM y cuáles

son las enfermedades que se puede diagnosticar precozmente a través de ellos?

La mayoría de las Enfermedades Metabólicas cuando son diagnosticadas por el clínico, ya han producido daño irreversible en múltiples parénquimas, especialmente en el Sistema Nervioso Central. Por esta razón se han organizado Programas de Detección Neonatal, los que permiten realizar el diagnóstico bioquímico antes que aparezcan los síntomas. El objetivo fundamental es examinar a toda la población de recién nacidos, para lo cual es fundamental desarrollar programas de educación a la comunidad para lograr coberturas cercanas al 100%. De esta manera se logrará prevenir el retardo mental que estas enfermedades producen. La toma de muestra se realiza entre las 48 y 72 horas de vida del niño desde el talón a una tarjeta de papel filtro donde se colocan las gotas de sangre que posteriormente serán procesadas con diferentes métodos. Esta técnica de la toma de muestra permite un fácil transporte de ellas al laboratorio donde son analizadas

Las enfermedades que se pueden diagnosticar así son múltiples. Desde que en 1963 el Dr. Guthrie descubrió el MIB para FA, se han incluido el Hipotiroidismo Congénito, la Galactosemia, la Enfermedad de la Orina Olor a Jarabe de Arce, la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fibrosis Quística del Páncreas, Homocistinuria y otras enfermedades menos frecuentes. Los Programas incluyen la Fenilquetonuria y el Hipotiroidismo Congénito en forma obligatoria y muchos incluyen también la Galactosemia.

¿ TIENEN TRATAMIENTO LOS ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO ?

Se ha descrito alrededor de 250 Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) y muchos de ellos responden satisfactoriamente a una Terapia Nutricional(TN), revirtiendo con ello su cuadro clínico característico y las alteraciones bioquímicas existentes. El óptimo resultado del manejo dependerá de la precocidad del diagnóstico y de un sistemático control a través del tiempo.

El objetivo principal del TN es prevenir, eliminar o revertir el daño neurológico que produce la alteración metabólica, lográndose mantener a través de un balance metabólico, permitiendo que el niño se desarrolle física y mentalmente normal.

¿ COMO Y CUANDO SE DEBE REALIZAR EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL?

De acuerdo al bloqueo metabólico y a la alteración bioquímica producida, se pueden establecer 4 situaciones posibles para iniciar un TN :

- 1 Acumulación de sustrato
- 2 Disminución de un producto final
- 3 Suplementación de cofactores
- 4 Eliminación de una sustancia tóxica

El tratamiento debe ser iniciado inmediatamente después de haber establecido el diagnóstico certero, para prevenir o detener el daño neurológico que producen estas patologías.

¿PUEDE DARNOS ALGUNOS EJEMPLOS EN CADA UNA DE ESTAS SITUACIONES?

Cuando se produce una acumulación de sustrato y ésta es una sustancia nutricional esencial, como ocurre en las Aminoacidopatías; el TN esta orientado a restringir esta(s) sustancia(s). Un ejemplo clásico es la restricción de Fenilalanina (FA) en la Fenilquetonuria (PKU), o la limitación de la ingesta de los aminoácidos ramificados en la Enfermedad de la Orina Olor a Jarabe de Arce (MSUD).

En la Disminución de un producto final, el TN considera la suplementación del nutriente afectado para prevenir su deficiencia, ya que esto puede ser tan dañino como la acumulación de la sustancia tóxica. En la Citrulinemia, la Arginina se transforma en un aminoácido esencial, al no poder ser éste sintetizado en el Ciclo de la Urea.

En la Suplementación de un cofactor, muchas vías metabólicas tienen como cofactor una vitamina y algunos ECM responden satisfactoriamente a megadosis de vitaminas. Esto se ocasiona por una deficiencia del cofactor que activa la enzima. Es así como dosis farmacológicas B12, mejora el cuadro clínico en la Homocistinuria y en la Acidemia Metilmalónica.

Cuando se requiere eliminar una sustancia nutritiva no esencial, que se ha transformado en tóxica para el organismo, el TN es simple, como ocurre con la Fructosa en la Intolerancia Hereditaria a la Fructosa o la Galactosa en la Galactosemia. Ambos monosacáridos sustituibles por glucosa de la dieta.

¿CUALES SON LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN LOS ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO ?

Diversos autores y de acuerdo a las experiencia acumulada a través del seguimiento de los niños con un ECM, se han establecido los siguiente objetivos en el TN :

- Corregir el desbalance metabólico primario: Esto implica reducir la acumulación del sustrato tóxico a través de la manipulación dietaria.

- Estimular vías alternas para disminuir la acumulación de los precursores tóxicos: Como ocurre en la Acidemia Isovalérica, donde se forma el complejo inocuo isovaleril-glicina, al suplementarse la dieta con Glicina.
- Suplementación de nutrientes que son esenciales en los ECM, Ej.: L-Carnitina en las Acidurias Orgánicas o Tirosina en la PKU.
- Suplementación de Micronutrientes que son inadecuadamente absorbidos o no son liberados de su apoenzima.: Como por ejemplo el Zinc en la

TABLA I

Enfermedad	Terapia Nutricional
HIPERFENILALANINEMIA	Restricción de Fenilalanina
TIROSINEMIA Tipo I	Restricción de Fenilalanina y Tirosina, alta ingesta de calorías
ENF. ORINA OLOR A JARABE ARCE	Restricción aminoácidos ramificados, suplementación Tiamina
ACIDURIA ISOVALERICA	Restricción de Leucina; suplementación L-Carnitina y Glicina
HOMOCISTINURIA	Restricción de Metionina; suplementación Cisteina, Piridoxina, Folato
BIOTINIDASA	Suplementación Biotina
DEFICIT CARBAMIL FOSFATO SINT	Suplementación Arginina, Ac.Benzoico, Fenilacetato; restricción proteica
ARGININEMIA	Restricción proteica, suplementación aminoácidos esenciales y ornitina
CITRULINEMIA	Restricción proteica, suplementación Arginina, Ac.Benzoico, Fenilacetato
Ac.PROPIONICA	Restricción de Valina, Metionina Isoleucina, Treonina; suplementación L-Carnitina y Biotina
Ac.METILMALONICA	Restricción de Valina, Metionina, Treonina, Valina; suplementación L-Carnitina, B12
Ac. GLUTARICA Tipo I	Restricción de Lisina, Triptofano, suplementación, L-Carnitina, Riboflavina

•

- Acrodermatitis Enteropática y la Biotina en la deficiencia de Biotinidasa.

¿ QUE DEBE HACERSE UNA VEZ ESTABLECIDO EL DIAGNOSTICO PRECISO EN UN ERROR CONGENITO DEL METABOLISMO ?

Una vez establecido el diagnóstico certero e identificado el bloqueo metabólico, se debe iniciar el TN correspondiente, realizando un seguimiento sistemático y estricto en estos niños. Es así como en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, funciona un Programa de Seguimiento para pacientes con algún ECM, conformado por un equipo multidisciplinario. En él se incluye:

Evaluación clínica: Su frecuencia dependerá de la evolución del niño y de las dificultades en el manejo nutricional. Detección de signos carenciales, cuadros infecciosos, evaluación neurológica y desarrollo psicomotor.

Evaluación Nutricional: Se realiza adecuación de nutrientes esenciales, ajuste de la sustancia tóxica, detección de deficiencias o excesos. Entrega adecuada de las leches especiales y su complementación con alimentos naturales. Evaluación ponderal.

Evaluación Bioquímica: Incluye exámenes de sangre y orina para determinación de niveles de aminoácidos y sus metabolitos, a través de cromatografía en papel, Análisis de Aminoácidos o Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC), Acidos Orgánicos, y otros más específicos de acuerdo a la enfermedad. Por efecto de la dieta especial, es factible provocar deficiencias de otros

nutrientes. Por esta razón es necesario realizar de rutina una o 2 veces al año (hemograma, proteínas séricas, minerales trazas, etc.).

Evaluación Psicológica: Las mediciones psicométricas son esenciales en el tratamiento de un ECM. Se aplican la prueba de Bayley a niños menores de 30 meses de edad y en niños mayores se usa la prueba de Stanford-Binet.

Sabemos que las alteraciones metabólicas pueden ocurrir tanto a nivel de los Aminoácidos (aa), de los Hidratos de Carbono (HdeC) o de Lípidos (Lip).

DE ACUERDO CON ESTO, ¿ UD. NOS PODRIA MENCIONAR LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS NUTRICIONALES QUE SE APLICAN EN LOS ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS?

Algunas Aminoacidopatías responden a tratamientos basados en dietas especiales, restringiendo uno o más aminoácidos esenciales. Siendo su objetivo central, lograr un balance metabólico aportando lo necesario para mantener un desarrollo normal y lo suficiente para no provocar deterioro neurológico. La Fenilquetonuria (PKU) es una de las Aminoacidopatías más estudiadas, existiendo mucha literatura que demuestra la alta efectividad del TN en la prevención del retardo mental(RM). En la medida que ha ido avanzando la investigación bioquímica y molecular, el número de ECM que responden a la manipulación de la dieta es mayor (Tabla I).

¿ PORQUE EN EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LA FENILQUETONURIA, SE DEBE RESTRINGIR EL AMINOACIDO ESENCIAL FENILALANINA ?

Sabemos que esta enfermedad es producida por la deficiencia o ausencia de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (FAH), quien metaboliza el aminoácido Fenilalanina(FA) a Tirosina (Tir), produciéndose la acumulación de éste aminoácido, apareciendo ciertos metabolitos altamente neurotóxicos.

requerimiento de FA en un niño con PKU, dependerá estrechamente de sus niveles de FA plasmática. Se ha demostrado que en los primeros meses de vida, el niño PKU requiere entre 20 a 70 mgFA /Kg/día, ingesta que disminuirá después de los 3 meses de vida, producto de la desaceleración del crecimiento que ocurre en este período de la vida. Estos pueden llegar hasta 15 mgFA/Kg/día en la PKU clásica (Tabla II).

ESTA COMPROBADO QUE

**Tabla II
RECOMENDACION DE NUTRIENTES EN LAS HIPERFENILALANINEMIAS**

	NUTRIENTES				
EDAD	FA mg/kg/d	TIR mg/kg/d	PROT g/kg/d	CAL ml/kg/d	LIQ ml/kg/d
0 > 3 ms	20 - 70	300 - 350	3.5 - 3.0	145 - 95	160 - 135
3 < 6 ms	20 - 45	300 - 350	3.5 - 3.0	145 - 95	160 - 120
6 < 9 ms	15 - 35	250 - 300	3.0 - 2.5	135 - 80	145 - 125
9 < 12 ms	10 - 35	250 - 300	3.0 - 2.5	135 - 80	135 - 120

dieta consistirá en restringir la FA entre los 250 a 500 mg/día, para mantener los niveles plasmáticos de este aminoácido entre los 2 y 6 mg%. La Recommended Dietary Allowance (RDA), ha establecido tablas de recomendaciones de nutrientes para los ECM. Es importante señalar que el

REALIZANDO UN ESTRICTO CONTROL, EL NIÑO FENILQUETONURICO SE DESARROLLA NORMALMENTE ?

Muchos son los estudios realizados en niños PKU diagnosticados precozmente que han

sido seguidos por largos períodos, demostrándose que el diagnóstico precoz y el tratamiento nutricional estricto, permiten al niño desarrollarse normalmente, previniendo con ello el daño neurológico que esta patología produce. Un estudio colaborativo realizado en Los Angeles, California, demostró que 111 niños PKU detectados y tratados adecuadamente durante 4 años, presentaron un crecimiento físico y mental totalmente normal. No obstante, aquellos niños que tuvieron niveles de FA plasmática superiores a 8 mg%, durante su seguimiento en repetidas ocasiones, presentaron un Coeficiente Intelectual inferior a aquellos niños que mantuvieron niveles de FA < a 8 mg%.

Importante es señalar que cuadros infecciosos intercurrentes, u otro estres; se induce a catabolismo proteico endógeno, produciéndose aumento de los niveles de FA plasmática, que si no son detectados rápidamente y controlados adecuadamente pueden dejar secuelas neurológicas. Es por

esta razón, que los padres deben recibir educación nutricional frecuentemente, orientada al conocimiento de la patología y al aprendizaje, para lograr un buen manejo nutricional durante estos períodos.

¿QUE SIGNIFICA UNA DIETA RESTRINGIDA EN FENILALANINA?

Esto implica la prohibición de alimentos de origen animal tales como: carnes, leche y derivados, pollo, pescados, mariscos y leguminosas, por su alto contenido de FA. Alimentos como cereales, frutas y verduras deben ser cuidadosamente controlados, conociéndose exactamente su contenido de FA. Para dar un adecuado aporte de calorías y principalmente de proteínas, es imprescindible que el niño reciba un sustituto lácteo especial, al cual se le ha extraído parte o su totalidad este aminoácido FA.

Considerando que la dieta no cubre las recomendaciones de diferentes nutrientes, como Calcio, Hierro, Zinc y Vitaminas del

**TABLA III
CORRELACION ENTRE EL FENOTIPO Y GENOTIPO EN
LA HIPERFENILALANINEMIAS**

Clasificación Fenotipo HFA	Actividad Enzimática (%)	Tolerancia	Mutación
Clásica	< 1	< 20	R243X - P281L R158Q - R408W IVS12 - IVS10
Moderada	1 - 50	20 - 25	E208K - 6348V R261A - R158Q I65T
Benigna	> 50	> 25	Y414C - F39L G46S

complejo B, se hace necesario dar suplementación de todos ellos en dosis farmacológicas. Estudios realizados por diversos autores, han demostrado que la mitad de los niños en tratamiento, tienen deficiencias subclínicas de Zinc en plasma. Un estudio realizado recientemente por la Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas del INTA, demostró que la dieta de 17 niños PKU detectados precozmente, no cubría las necesidades de estos 4 nutrientes, notándose una marcada deficiencia de Zinc (47% cobertura de acuerdo a las recomendaciones de la RDA). No obstante otros nutrientes no sufren modificaciones, es así como la vitamina E, mantiene concentraciones normales a pesar de la alta ingesta de ácidos grasos poliinsaturados.

¿TODAS LAS HIPERFENILALANINEMIAS SE TRATAN DE IGUAL FORMA ?

La clasificación de Hiperfenilalaninemias (HFA) se basa en los niveles iniciales de FA al momento del diagnóstico. Es así como las HFA benignas o transitorias que presentan niveles de FA inferiores a 10mg%, no requieren de una dieta restringida en FA. No obstante, igualmente deberán ser controlados sus niveles de FA plasmática, hasta que éstos se normalicen.

En la HFA persistente los niveles de FA se mantienen entre 4 y 19 mg%, es necesario iniciar una dieta restringida en este aminoácido, pero se diferenciará de la PKU clásica por presentar una tolerancia mayor de FA (35-50 mg/kg/día).

Con los últimos avances en el estudio molecular en las HFA, se ha podido

establecer una correlación entre mutación existente (Genotipo) y la tolerancia a la FA dietaria (Fenotipo). Anteriormente se había establecido esta correlación con la actividad enzimática residual de la enzima FAH (Tabla III).

¿HASTA CUANDO DURA EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN LA FENILQUETONURIA ?

Esta es una pregunta muy discutida, pero la gran mayoría de los investigadores han recomendado mantener la dieta por toda la vida. Esto se debe a que estudios prospectivos en pacientes que dejaron la dieta a los 6 años, 8 años y a los 12 años de edad, demostraron descensos en el CI.

En niños mayores, la HFA produce cambios conductuales y déficit atencional, sintomatología que se revierte cuando se instaure nuevamente la dieta restringida en FA. Esto se debe a que la hiperfenilalaninemia, altera la síntesis de Serotonina e inhibe la L-Dopa, por competencia entre la Tirosina Hidroxilasa y Triptófano Hidroxilasa.

En mujeres PKU, la mantención del tratamiento tiene otro fundamento. Se ha visto que mujeres PKU que estaban sin tratamiento y se embarazaron, tuvieron recién nacidos con malformaciones congénitas, demostrándose posteriormente que la hiperfenilalaninemia materna actúa como teratógenos para el feto. El transporte activo de los aminoácidos desde la placenta al feto, hace que las concentraciones plasmáticas de FA sean 2 a 3 veces superiores a los que la madre posee. Esto significa que la madre PKU que desee tener hijos, debe mantener niveles séricos de FA

inferiores a 6 mg% para obtener un normal desarrollo de su hijo. La dieta en éste período significa una restricción de FA muy

estricta (20-30 mg FA/kg/día), donde el suplemento lácteo es esencial ya que será el único aportador de proteínas para el feto en crecimiento. Además debe ser suplementada con Tir (300-400mg/día), Fierro, Zinc y Vitaminas.

La dieta es efectiva cuando se inicia antes de dos meses de la concepción y se mantiene ésta durante todo el embarazo.

ENTRE LAS AMINOACIDOPATIAS SE ENCUENTRA LA ENFERMEDAD DE LA ORINA OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD), ¿ PODRIA CONTARNOS SOBRE EL MANEJO NUTRICIONAL QUE REQUIERE ESTA ENFERMEDAD ?

de estos 3 aminoácidos. Esto inducirá a la acumulación de VIL y sus quetoácidos.

Si el diagnóstico se hace después de los 10 días de vida, será necesario realizar hemodiálisis o diálisis peritoneal. Durante la fase aguda de la enfermedad, se debe suspender el aporte de proteínas y proporcionar sólo un sustituto lácteo especial sin VIL. Junto con esto debe darse una mayor cantidad de calorías (150 a 170 cal/Kg/día).

El propósito de esta terapia intensiva es inducir anabolismo y descender rápidamente las concentraciones de VIL y sus quetoácidos que son altamente neurotóxicos.

SABEMOS LO QUE SE DEBE HACER EN EL PERIODO AGUDO, PERO ¿ CUAL ES LA TERAPIA NUTRICIONAL A LARGO PLAZO EN LA ENFERMEDAD DE LA ORINA

**TABLA IV
NIVELES PLASMATICOS DE VALINA, ISOLEUCINA Y LEUCINA (VIL)
EN NIÑOS CON ENFERMEDAD
DE LA ORINA OLOR A JARABE DE ARCE**

Aminoácido	umol/L	mg/dl
Valina	95 - 300	1.1 - 3.5
Isoleucina	35 - 105	0.5 - 1.4
Leucina	85 - 190	1.1 - 2.5
Aloisoleucina	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
Alanina	275 - 450	0.7 - 4.0

Esta patología se produce por la alteración en el metabolismo de los aminoácidos ramificados (Valina, Isoleucina y Leucina (VIL)). Por la ausencia del complejo enzimático que decarboxila los quetoácidos

OLOR A JARABE DE ARCE ?

Durante la etapa crónica, el objetivo principal es mantener las concentraciones plasmáticas de VIL dentro de los rangos de normalidad y lograr un crecimiento y

desarrollo adecuado. Los niveles de los aminoácidos ramificados deben mantenerse entre los rangos mostrados en la Tabla IV.

Se ha demostrado que pacientes con MSUD en su forma Variante o Intermitente, quienes presentan un porcentaje mayor de actividad del complejo multienzimático, pueden responder satisfactoriamente a megadosis orales de Tiamina (100- 1000 mg/día).

Considerando que los aminoácidos ramificados son esenciales, no pueden ser extraídos de la dieta, resulta importante establecer rápidamente los requerimientos de estas sustancias nutritivas en el niño. La prescripción nutricional en la MSUD incluye el aporte necesario de VIL, proteínas, calorías y líquidos diarios. El ajuste de la ingesta de los aminoácidos ramificados de los alimentos, se realizará semanalmente al comienzo de la terapia; luego cada 15 días durante los primeros 6 meses de vida. La ingesta se irá adecuando de acuerdo al apetito del niño, crecimiento y los resultado del análisis bioquímico de los VIL y sus quetoácidos.

La Leucina es uno de los aminoácidos que se encuentra en mayor cantidad en los alimentos naturales, transformándose en limitante para el tratamiento, siendo imposible cubrir las necesidades de Valina e

Isoleucina exclusivamente con la dieta. En los primeros años de vida será necesario suplementar la dieta con aminoácidos libres: L-Valina y L-Isoleucina para evitar deficiencias secundarias de estos dos aminoácidos.

Las recomendaciones de estos 3 aminoácidos varían de un niño a otro, influyendo la velocidad de crecimiento, el déficit enzimático y la edad. Los lactantes tienen requerimientos superiores a los niños mayores por unidad de peso, pero estos irán disminuyendo desde los 3 meses de edad. Es importante monitorear los niveles plasmáticos de VIL para detectar precozmente deficiencia o excesos de estos aminoácidos (Tabla V) .

¿ QUE OCURRIRIA SI LA DIETA NO ALCANZARA A CUBRIR LOS REQUERIMIENTOS DE ESTOS AMINOACIDOS POR PERIODOS PROLONGADOS ?

Sabemos que el aminoácido Leucina es limitante en la dieta de los niños MSUD, lo que inducirá a no alcanzar a cubrir los requerimientos de los otros dos aminoácidos. Si la dieta no es ajustada de acuerdo a los niveles plasmáticos de VIL, se provocará una deficiencia secundaria de Valina y/o Isoleucina.

TABLA V

RECOMENDACIONES DE NUTRIENTES EN ENFERMEDAD DE ORINA OLOR A JARABE DE ARCE

EDAD meses	VAL mg/kg/d	ISOL mg/kg/d	LEU mg/kg/d	PROT g/kg/d	CAL cal/kg/d
0 < 3	42 - 70	36 - 60	60 - 100	3.5 - 3.0	145 - 95
3 < 6	35 - 60	30 - 50	50 - 85	3.5 - 3.0	145 - 95
6 < 9	28 - 50	25 - 40	40 - 70	3.0 - 2.5	135 - 80
9 < 12	21 - 38	18 - 33	30 - 55	3.0 - 2.5	135 - 80

El déficit prolongado de Isoleucina puede producir:

- Pérdida o NO ganancia de peso
- Decoloración de la mucosa bucal
- Fisuras en la comisura de labios
- Temblor de extremidades
- Disminución plasmática de Colesterol e Isoleucina
- Aumento en plasma de Lisina, Fenilalanina, Serina, Tirosina, Valina
- Descamación de piel, si es por mucho tiempo

En relación al déficit de Valina, se puede producir:

- Pérdida del apetito
- Mareos
- Irritabilidad excesiva
- Llanto persistente
- Pérdida de peso o problemas en ganarlo
- Disminución albúmina plasmática

Una restricción de VIL mayor a lo requerido o un desbalance con en el resto de los aminoácidos por períodos prolongados, llevará a la aparición de anemia, descamación de piel, diarrea y/o a una detención del crecimiento físico del niño.

¿ HASTA CUANDO DURA EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN LA ENFERMEDAD DE LA ORINA OLOR A JARABE DE ARCE ?

Por la gravedad que tiene la descompensación en la MSUD clásica, estos pacientes no pueden abandonar nunca la dieta. Se ha notificado que niños con la forma intermitente que se encontraban sin dieta, fallecieron durante cuadros infecciosos intercurrentes. Por esta razón, en estos niños

se indica mantener una restricción relativa de VIL. Sabemos que los alfa quetoácidos de los aminoácidos ramificados son neurotóxicos, por lo que se ha postulado que ellos probablemente interferirían con el consumo de oxígeno y la producción de ATP a nivel cerebral, lo que podría repercutir en el desarrollo del niño, siendo ésta una razón válida para mantener un control cercano durante toda la vida en todas las formas de MSUD.

¿ EN QUE CONSISTE EL TRATAMIENTO AGUDO Y CRONICO EN LAS ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA ?

Durante el Período Agudo, el tratamiento intensivo dependerá de los niveles de amonio iniciales del niño. Si estos se encuentran sobre los 600 ug% (350 umol/L), será necesario aplicar diálisis peritoneal para hacerlos descender rápidamente. Después de la diálisis, debe aportar L-Arginina por vía parenteral o enteral.

Si el niño tiene niveles de amonio inferiores a 600 ug% y se encuentra en buen estado general, existe la posibilidad de tratarlo a través de una dieta por vía parenteral y/o enteral. Esta consistirá en dar un aporte calórico desde 150 cal/kg/día, en base a suero glucosado al 10 o 20 % y lípidos parenterales (2-4 g/kg). Se suspenderán las proteínas hasta que los niveles de amonio descendan por debajo de 100ug%. Será necesario aportar además, L-Arginina (350-500 mg/kg/día).

Una vez que el paciente ha normalizado los niveles de amonio (< 100 ug%), se inicia el TN Crónico, cuyos objetivos son:

- Mantener niveles de amonio lo más cercano a lo normal, reduciendo sus precursores. Se logra dando una ingesta de proteínas que fluctuará entre 0.5 a 1.5 g/kg/día. Actualmente se usan leches especiales que contienen sólo aminoácidos esenciales.
- Corregir el déficit de Arginina, excepto en la ARGININEMIA
- Usar mecanismos alternativos de pérdidas de nitrógeno de desecho. Se favorece con el Benzoato de Sodio, Fenilacetato o Fenilpiruvato. La administración de Folato promueve la síntesis de Glicina a partir de Serina, evitándose una depleción de Glicina. La suplementación de Piridoxina favorece la transaminación.
- Acelerar la excreción renal de metabolitos intermediarios. La suplementación de L-Arginina, aumenta la excreción de Citrulina y de ácido Arginosucínico.

Los niveles de aminoácidos en las alteraciones en el Ciclo de la Urea, deben mantenerse dentro de ciertos rangos para

lograr el balance metabólico y permitir un desarrollo normal (Tabla VI).

¿ COMO SE REALIZA LA PLANIFICACION DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL A LARGO PLAZO EN LAS ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA ?

En esta prescripción nutricional, se debe incluir las cantidades diarias de proteínas, calorías, líquidos, L-Arginina y ácido benzoico. La ingesta de proteínas dependerá de los niveles de amonio y su correlación con el crecimiento del niño. Las recomendaciones de este nutriente se han basado en las pérdidas obligatorias de nitrógeno y a las necesidades para crecimiento.

Es importante señalar que las proteínas indicadas en este tratamiento, serán de alto valor biológico, como leche o clara de huevo.

En relación a la ingesta de calorías, las recomendaciones formuladas están por sobre lo normal, para prevenir el catabolismo proteico endógeno y permitir

El control de amonio al inicio del tratamiento debe ser ejecutado una vez al día, luego una vez a la semana o cada 15 días, por los primeros 6 meses de vida; esto dependerá

TABLA VI

NIVELES DE AMINOACIDOS EN LAS ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA.
(EVALUADOS: 2-4 hrs. postprandial)

Aminoácido	umol/L	mg/dl
Arginina	100 - 50	1.75 - 2.6
Ac. Aspártico	14 - 50	0.18 - 0.67
Citrulina	30 - 128	0.52 - 2.24
Glutamina	335 - 755	4.90 - 11.04
Glicina	100 - 170	0.75 - 1.28
Serina	100 - 170	1.05 - 1.79

que las pocas proteínas que el niño recibe, vayan a la formación de estructuras. Los Hidratos de Carbono no deben ser superiores al 60%, para no producir cambios en los lípidos plasmáticos.
(Tabla VII).

¿ COMO EVALUA UD., SI EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL INDICADO ES EL ADECUADO PARA EL NIÑO CON UNA ALTERACION DEL CICLO DE LA UREA ?

Como en todas las Aminoacidopatías, es necesario realizar determinaciones bioquímicas para poder conocer si el TN es el adecuado. Es por esta razón, que el paciente debe mantenerse en un Programa de Seguimiento para detectar precozmente problemas de exceso o déficit de nutrientes.

de la evolución del niño y del manejo dietético por parte de los padres. Posteriormente se realizará una vez al mes. Si se detecta un aumento de amonio, será necesario descubrir la causa que lo provoca, puede ser un cuadro infeccioso, un aumento de la ingesta de proteínas o simplemente que sus requerimientos nutricionales disminuyeron.

Si los niveles de amonio han aumentado al doble (200 ug%), deberá disminuirse el aporte de proteínas en un 10% y reevaluar los niveles de amonio en 1 o 2 días. Si el amonio después de este cambio dietético se mantiene en el límite superior de lo normal, será necesario volver a disminuir la ingesta de proteínas en un 10 %. Debe señalarse que una restricción de proteínas mayor de lo necesario, puede inducir a aumento de niveles de amonio exclusivamente por

aumentando su ingesta en un 10% y revaluando sus niveles en suero en 7 días. La hiperglicinemia, puede ser el primer indicador de hiperamonemia. En este caso deberá indicarse examen de amonio y disminuir las proteínas en 10%, si éste se encuentra elevado.

La restricción proteica produce supresión de fuentes de vitaminas y minerales siendo necesario suplementar la dieta con fierro,

**TABLA VII
RECOMENDACION DE PROTEINAS Y CALORIAS EN LAS
ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA**

Edad meses	Proteínas* g/kg/d	Calorías cal/kg/d
0 < 3	1.6 - 1.4	130 - 145
3 < 6	1.4 - 1.3	125 - 145
6 < 9	1.3 - 1,2	120 - 125
9 < 12	1.2 - 1.0	115 - 135
1 < 4 año	1.0 - 0.9	110 - 120
4 < 7 año	0.9 - 0.8	100 - 110

* La cantidad de proteína ser puede aumentada, si recibe Benzoato de sodio, Fenilacetato sódico o Fenilbutirato sódico

catabolismo. Para evitar esta situación, el monitoreo de niveles de amonio debe ser frecuente para ir ajustando rápidamente y llegar a la indicación entregada antes de la descompensación. Cuando se realiza este tipo de restricción proteica, debe considerarse un aumento automático de calorías.

Junto con los niveles de amonio, es imprescindible conocer los niveles de los aminoácidos, ya que si estos se encuentran por debajo de los límites bajos (Tabla VI), se producirá un desbalance entre aminoácidos, induciéndose a catabolismo. Se corrige el déficit de aminoácidos,

vitaminas, zinc para evitar deficiencias secundarias.

UD. MENCIONO QU UNA DE LAS CAUSAS DE HIPERAMONEMIA ERAN LAS ACIDURIAS ORGANICAS, ¿ PODRIA REFERIRSE A ELLAS ?

Son un grupo de ECM ocasionados por una alteración en el metabolismo de los aminoácidos Valina, Isoleucina, Leucina, Metionina, Treonina y Lisina, lo que inducirá a un cuadro clínico y bioquímico característico. Nos referiremos a dos de

ellas: Acidemia Propionica (AP) y Acidemia Metilmalónica (AMM).

Tanto en la AP y en la AMM, la vía metabólica alterada es la de catabolización de los aminoácidos: Valina, Metionina, Treonina e Isoleucina. En la AP hay ausencia de la enzima Propionil CoA Carboxilasa, acumulándose el metabolito Propionil CoA. La AMM es causada por deficiencia de la Metilmalonil CoA Mutasa se acumula el Malonil CoA. Ambos metabolitos por su alta toxicidad producen un desbalance metabólico catastrófico; si no son removidos rápidamente se producirán daños neurológicos severos y/o la muerte.

aminoácidos restringidos. Los niveles de estos aminoácidos deben mantenerse rangos normales, para evitar catabolismo por deficiencia, siendo necesario ser monitoreados frecuentemente hasta lograr un equilibrio entre ellos.

¿ EN QUE CONSISTE EL TRATAMIENTO CRONICO EN LA ACIDEMIA PROPIONICA Y EN LA ACIDEMIA METILMALONICA ?

La dieta consiste en restringir los precursores de los metabolitos: ácido Propiónico y ácido Metilmalónico, siendo su objetivo principal mantener la homeostasis bioquímica. Durante

**TABLA VIII
NIVELES PLASMATICOS DE AMINOACIDOS
EN LA AP Y AMM**

Aminoácidos	umol/L	mg/dl
Glicina	115 - 290	0.9 - 2.2
Isoleucina	35 - 105	0.5 - 1.4
Metionina	18 - 45	0.3 - 0.7
Treonina	55 - 250	0.7 - 3.0
Valina	95 - 300	1.1 - 3.5

Al igual que en las alteraciones del Ciclo de la Urea, durante la fase aguda deberá aplicarse diálisis peritoneal o hemofiltración para extraer los metabolitos mencionados. En este período, el manejo nutricional se basa en una dieta sin proteínas, con alto aporte de calorías (150cal/Kg/día), suplementación de Biotina (10mg/día) en la AP y B12 (1mg/día) en la AMM, L-Carnitina (150 a 200 mg/Kg/día).

Una vez que se ha logrado el balance metabólico, se iniciará la introducción de los

el seguimiento debe prevenirse el catabolismo y la aparición de quetosis. Evitar ayunos prolongados y mantener una adecuada hidratación.

Los signos bioquímicos característicos en estas patologías son la **hiperamonemia**, **hiperglicinemia**, ocasionados por la acumulación del ácido Propiónico o Metilmalónico en la mitocondria. Esto induce a inhibición de algunas enzimas que participan en el catabolismo del amonio, como de enzimas que transforman o degradan la glicina. Estas dos sustancias son

tóxicas para la célula y deben ser removidas. Para ello se utiliza L-Carnitina, que ayudará a extraer ambos metabolitos, a través de la formación del complejo Acil-Carnitina, el cual será eliminado por vía urinaria.

La dieta prohíbe todos los alimentos de origen animal y leguminosas, lo que hace imprescindible el uso de leches especiales a las cuales se les ha extraído estos 4 aminoácidos. De esta forma se dan cumplimientos a los requerimientos de calorías y principalmente de proteínas. Mantener los niveles plasmáticos dentro de rangos de normalidad es una tarea difícil, ya que estos niños son muy lábiles los 2 primeros años de vida (Tabla VIII).

¿ SE PRODUCEN DEFICIENCIAS EN ESTAS ENFERMEDADES ?

Una dieta mal controlada puede producir deficiencias que serán tan dañinas como los excesos. A través del seguimiento de estos pacientes, se ha podido detectar que cada uno de estos aminoácidos produce efectos adversos cuando su ingesta está por debajo de lo recomendado y se hacen más evidentes cuando se mantienen estas deplecciones en el tiempo.

- La deficiencia de Isoleucina produce pérdida de peso, la mucosa bucal se decolora, aparecen fisuras en la comisura labial, temblor de extremidades, disminución plasmática de Colesterol e Isoleucina; aumento de Lisina, Fenilalanina, Serina, Tirosina y Valina.
- La carencia de Metionina, disminuye su concentración plasmática y la de colesterol; hay aumento de Fenilalanina, Prolina, Serina, Treonina y Tirosina.

- El déficit de Treonina producirá detención en la ganancia de peso, glositis, enrojecimiento de la mucosa bucal. Disminución de Treonina y globulina en plasma.
- En un bajo aporte de Valina se detecta: anorexia, mareos, irritabilidad, llanto persistente, pérdida de peso, y disminución de la albúmina plasmática.

Una de las principales actividades que se realizan durante el seguimiento en las Acidemias Orgánicas, al igual que en el resto de las Aminoacidopatías, es la entrega de educación alimentaria clara y frecuente. Se realiza con el fin de favorecer el resultado del tratamiento nutricional. Para dar cumplimiento a este objetivo, se han creado diversas tablas de contenidos de nutrientes, folletos educativos orientados a entender cada una de estas patologías, los cuales son usados en el Policlínico del INTA.

EN LOS ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO: ¿ EL TRATAMIENTO EN LA GALACTOSEMIA ES TAN EFECTIVO COMO EN LAS AMINOACIDOPATIAS ?

Una de las patologías más frecuentes en el metabolismo de los Hidratos de Carbono es la Galactosemia. La Lactosa es un disacárido que al ser hidrolizado por la Lactasa en el intestino delgado, genera una molécula de glucosa y otra de galactosa. La metabolización del monosacárido galactosa ocurre principalmente en el hígado, donde es transformada en glucosa.

La Galactosemia se produce por la alteración en la metabolización de Galactosa, debido a la deficiencia o ausencia de la enzima Galactosa Uridil Transferasa, acumulándose Galactosa, Galactitol y Galactosa- 1- Fosfato en líquidos y tejidos. La presencia de estos metabolitos dará curso a la sintomatología clásica de esta enfermedad, que si no es detectada y tratada oportunamente puede producir la muerte o dejar graves secuelas como el RM y la ceguera.

El objetivo de este tratamiento es prevenir o revertir la sintomatología. La dieta consiste en eliminar de la alimentación la Lactosa y Galactosa, resultando de fácil manejo el primer año de vida, ya que durante esta etapa sólo significa prohibir la leche y sus derivados cambiándola por leche de soya u otra leche libre de Galactosa (AL-110, Prosobee, Nursoy, etc.).

Diversos autores han demostrado que el tratamiento no es totalmente efectivo, aunque éste se inicie en el período neonatal. Una de las alteraciones que se mantiene es la disfunción ovárica, que podría deberse a que durante el embarazo la galactosa materna cruza la barrera placentaria provocando el daño al feto.

Se ha visto, en niños tratados precozmente y con dieta, problemas de lenguaje (dispraxia), alteraciones del pensamiento abstracto y de percepción visual. Se han propuesto algunas hipótesis para justificar esto. Una de ellas, es que la alteración metabólica induce a déficit de

UDP-Gal en eritrocito. Junto con esto se ha demostrado que lograr mantener una dieta libre de Galactosa es casi imposible; ya que muchas frutas y verduras contienen galactosa libre en su composición química, la que podría estar jugando un rol preponderante en estas disfunciones específicas.

¿ EN QUE CONSISTE LA DIETA DE UN NIÑO GALACTOSEMICO Y HASTA CUANDO DEBE MANTENERSE ?

Debe eliminarse la Galactosa de la dieta. Este es un monosacárido que puede ser reemplazado por otro Hidrato de Carbono. La dieta excluye todas las leches animales (vaca, humana etc.), alimentos preparados con productos lácteos (queso, crema, yogurt etc.), medicamentos que tengan como excipientes galactosa y todo alimento al cual se desconozca su composición.

Como la dieta permite alimentos de origen animal, cubrir los requerimientos proteicos no es un problema. Las recomendaciones de proteínas y calorías son iguales a las de un niño normal.

La dieta deberá mantenerse toda la vida, debido a que la Galactosa producirá Galactitol y el riesgo de producir cataratas ocurre en cualquier momento de la vida. Durante la adolescencia o adultez se permiten algunas pequeñas transgresiones, pero es necesario mantener niveles de GAL-1-Fosfato en eritrocito inferior a 2 mg/dl.