

15

TRASTORNOS O ALTERACIONES METABÓLICAS EN EL NIÑO

Isabel García López, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares y Vicente Escudero Vilaplana

Introducción a los errores congénitos del metabolismo	295	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	313
Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo	297	Bibliografía	318
Tratamiento general de emergencia	297		
Tratamiento del síndrome clínico/bioquímico	298		
Tratamiento específico	299		

INTRODUCCIÓN A LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un conjunto de enfermedades causadas por un fallo o ausencia de una enzima (o coenzima) que cataliza un paso específico en una ruta metabólica. Son consecuencia de alteraciones hereditarias del ADN (mutaciones), que se traducen en la producción de una proteína anómala y, por tanto, en una alteración en su función, provocando el funcionamiento incorrecto de células y órganos.

Se trata de un grupo muy numeroso y heterogéneo de enfermedades de baja frecuencia, por

lo que se engloban dentro del conjunto de enfermedades raras. Estas dos características determinan una problemática no sólo diagnóstica, sino terapéutica.

Son múltiples los criterios tanto clínicos como bioquímicos que se pueden seguir a la hora de intentar clasificar los ECM, de los cuales se han identificado más de 500 entidades clínicas. Una primera y sencilla clasificación general es aquella en la que se considera el mecanismo fisiológico principal que se encuentra alterado (fig. 1).

Además de esta clasificación inicial se pueden establecer otras, por ejemplo, teniendo en

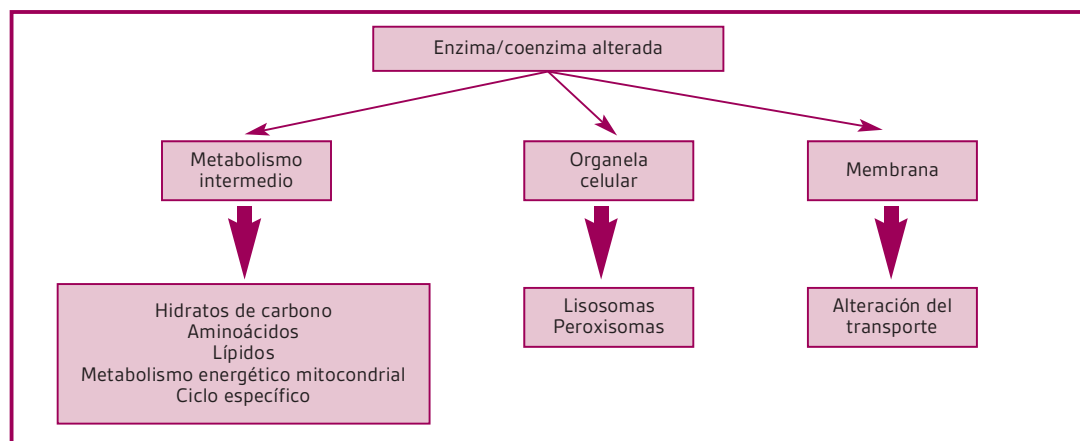


Figura 1. Clasificación fisiopatológica de los ECM

cuenta aspectos clínicos; bajo este criterio los ECM pueden ser (1): de tipo "intoxicación", que presentan un cuadro neurológico junto con clínica asociada a una intoxicación; de tipo "déficit energético", caracterizados por presentar una clínica neuromuscular; y de tipo hepatomegalia/hipoglucemia.

Esta clasificación resulta de gran utilidad, pues puede ayudar a orientar tanto el diagnóstico como el tratamiento inicial que se ha de instaurar.

Como se ha mencionado anteriormente, los ECM son consecuencia de la alteración genética de una proteína y, por tanto, del déficit o de la ausencia de su funcionalidad. Dependiendo de la función alterada puede producirse un aumento en la concentración del sustrato no metabolizado, una disminución de la formación del metabolito final y/o una activación de vías metabólicas alternativas que pueden dar lugar a metabolitos tóxicos. Por ello los principios generales del abordaje terapéutico de estas enfermedades son (2):

1. Limitar o suprimir un nutriente (en función de si es esencial o no) para evitar el exceso de sustrato y su consiguiente derivación a metabolitos tóxicos.
2. Administrar el metabolito abolido de forma exógena para mantener su función biológica.
3. Suministrar la coenzima deficitaria siempre que sea posible.

Debido a la elevada complejidad de los tratamientos, el manejo terapéutico de los ECM sigue siendo un difícil reto para los profesionales sanitarios. El objetivo de este capítulo es acercar de manera resumida el abordaje terapéutico tanto farmacológico como de medidas nutricionales de algunos de estos errores.

En la tabla 1 se muestra una visión general de los ECM; sólo se desarrollan los de mayor prevalencia en nuestro medio y para los que se

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO

I. EC DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Hipoglucemias
Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)
Errores congénitos del metabolismo de la galactosa
Errores congénitos del metabolismo de la fructosa

II. EC DE LOS AMINOÁCIDOS

Hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria
Tirosinemia
Alcaptonuria
Homocistinurias y defectos en el metabolismo de la cobalamina y del folato
Hiperglicinemia no cetósica
Enfermedad de orina de jarabe de arce
Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP)
Aciduria glutárica tipo I
Alteraciones del catabolismo de leucina y valina

III. EC DE LOS LÍPIDOS

Dislipemias genéticas
Defectos de la biosíntesis del colesterol
Defectos de la biosíntesis de los ácidos biliares

IV. DEFECTOS EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL

Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina
Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos
Enfermedades mitocondriales o en el sistema OXPHOS

V. DEFECTOS DE CICLOS METABÓLICOS ESPECÍFICOS

Enfermedades del ciclo de la urea
Trastornos del metabolismo del glutatión

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE MOLÉCULAS COMPLEJAS

DEFECTOS DE TRANSPORTE

Tabla 1. *Clasificación de los errores congénitos del metabolismo basándose en la vía metabólica o el sistema enzimático afectado*

dispone de algún tipo de medida terapéutica efectiva. A lo largo de este capítulo se desarrollan las principales enfermedades del metabolismo intermedio, mientras que en el capítulo de enfermedades raras se tratan los errores del metabolismo de moléculas complejas y defectos en el transporte.

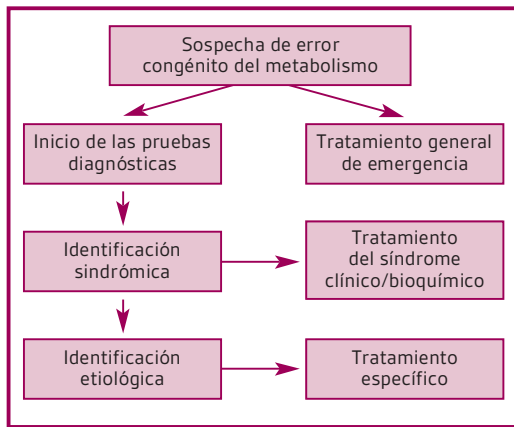


Figura 2. Algoritmo terapéutico ante la sospecha de un ECM (3)

TRATAMIENTO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

El abordaje terapéutico de los ECM es muy complejo. Ante la sospecha de un paciente crítico con un ECM debe iniciarse de forma inmediata un tratamiento agudo de urgencia antes de conocerse el diagnóstico sindrómico o etiológico definitivo para asegurar su supervivencia. Posteriormente se instauran medidas ajustadas ya al cuadro clínico y al perfil bioquímico del paciente. Por último, conocido el diagnóstico etiológico definitivo, se realiza el abordaje terapéutico específico (3). Así, el tratamiento de los ECM se ha de ir instaurando en diferentes escalones de actuación (fig. 2).

Tratamiento general de emergencia

Se trata de un grupo de medidas terapéuticas encaminadas al tratamiento inicial de los niños con manifestaciones clínicas graves que ponen en peligro su supervivencia y que son compatibles con la presencia de un error congénito del metabolismo.

El objetivo de estas medidas es asegurar el soporte vital del paciente y corregir la descompensación metabólica aguda. Por ello deben iniciarse en todos los casos con urgencia y con independencia del diagnóstico sindrómico o etiológico que posteriormente pueda definirse.

SOPORTE VITAL (3, 4)

Consiste en:

- Asegurar una correcta hematosis con una $\text{PaO}_2 > 70$ mmHg, una $\text{sat. O}_2 > 92\%$ y una PaCO_2 de 40-60 mmHg.
- Garantizar la estabilización hemodinámica del paciente.
- Mantener un balance hídrico adecuado, evitando la deshidratación: para la corrección de la hipovolemia se suelen necesitar aportes altos de líquidos (150-200 ml/kg/día) o se recurre a expansores.
- Corregir la acidosis: cuando es grave ($\text{bicarbonato} < 14$ o $\text{pH} < 7,15$) se debe corregir hasta llegar a un pH de 7,25-7,30 pero evitando la hipercorrección, ya que la alcalosis aumenta la toxicidad del amonio. El tratamiento de la acidosis se hace con bicarbonato 1/6 molar y/o sueros glucobicarbonatados en función de las cifras de pH y EB (exceso de bases), según la fórmula de Astrup-Mellemgard: $\text{mEq CO}_3\text{HNa}$ que se precisan = $\text{EB (mEq/l)} \times \text{peso (kg)} \times 0,3$ (4). La cantidad total obtenida se repone en tres partes: 1/3 en minutos, 1/3 en 1 hora y 1/3 añadido al suero en 24 horas. Las correcciones no deben hacerse muy rápidamente por el peligro de parada respiratoria.
- Instaurar profilaxis antibiótica empírica en pacientes con sospecha de infección local o generalizada.

CORRECCIÓN DE LA DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA (3, 5)

Resulta esencial evitar un estado de catabolismo para prevenir episodios de déficit energético y evitar el acúmulo de productos de degradación que pueden resultar tóxicos para el paciente. Simultáneamente hay que asegurar un balance metabólico positivo que permita a su vez la utilización de estos metabolitos intermedios para el mantenimiento de la adecuada síntesis celular.

MEDIDAS MÉDICAS	RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN
Forzar la diuresis	150-200 ml/kg/día
Aportar factores deficitarios	
Aminoácidos: arginina	200-700 mg/kg/día
Vitaminas (B ₁ , B ₇ y B ₁₂)	Ver dosis en tabla 3
Carnitina	100 mg/kg/día
Detoxificadores de ácidos orgánicos	
Glicina/alanina	250 mg/kg/día
Quelantes de amonio	
Benzoato	250 mg/kg en 90 minutos seguido de una perfusión intravenosa a 250-500 mg/kg/día
Fenilacetato	200-600 mg/kg/día
MEDIDAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS (SI LOS NIVELES DE AMONIO > 200 μ moles/l, pH < 7 O LÁCTICO > 10 mM/l)	
Diálisis peritoneal	100-150 ml/hora ciclos de 1 hora durante 24-36 horas
Hemodiafiltración	Ritmo de hemofiltración: 15-20 ml/kg/hora Ritmo de diafiltración: 3-5 ml/minuto
Exanguinotransfusión	Cambios múltiples (4-6 horas) Cambios continuos (15-20 horas) Combinada con diálisis peritoneal

Tabla 2. Medidas generales para eliminar el tóxico acumulado

Para conseguir este objetivo se requiere el aporte de una gran cantidad de glucosa. La solución de glucosa se inicia por vía intravenosa periférica con una solución al 10% a un ritmo necesario para asegurar los requerimientos de glucosa de cada edad. Sin embargo, hay que mantener la normoglucemia (120-170 mg/dl glucosa). Si es preciso está justificado el uso de insulina rápida en perfusión (0,05-0,1 UI/kg/hora) (4).

La reposición con glucosa no suele ser suficiente en ECM con intoxicación endógena, que demandan mayor cantidad de energía para promover el anabolismo y requieren con frecuencia medidas de detoxificación específicas. En algunas situaciones concretas de ECM del piruvato o de la oxidación de las grasas es potencialmente peligroso, ya que un aporte elevado de glucosa puede empeorar la acidosis láctica (3).

Tratamiento del síndrome clínico/bioquímico

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han de tomar medidas inespecíficas para paliar o evitar la sintomatología clínica se-

cundaria a la enfermedad (p.e., empleo de anticonvulsivantes en cuadros neurológicos, vitamina K₃ en insuficiencia hepática aguda, etc.).

DEPURACIÓN DEL TÓXICO ACUMULADO

Definida la presencia de un síndrome bioquímico en el que se identifica un metabolito potencialmente tóxico para el organismo, es una urgencia médica iniciar el tratamiento sintomático a pesar de que todavía no se haya diagnosticado la etiología exacta (5). Las posibilidades terapéuticas destinadas a depurar toxinas quedan establecidas en la tabla 2.

ESTIMULACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LAS VÍAS METABÓLICAS

Son muchas las enzimas que necesitan coenzimas derivadas de las vitaminas para desarrollar sus actividades biológicas; por ello en algunos ECM el uso de vitaminas a dosis farmacológicas puede aumentar la actividad de la enzima deficiente (3, 5) y establecer así un diagnóstico diferencial (tabla 3).

VITAMINA	DOSIS (mg/día)	INDICACIÓN
Vitamina B ₁ (tiamina)	100-300 mg/día c/8 horas	Enfermedad de orina de jarabe de arce Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) Déficit de cetoglutarato
Vitamina B ₇ (biotina)	5-20 mg/día c/8 horas (algunos autores consideran hasta 40 mg/día)	Déficit múltiple de carboxilasas Déficit de PDH Aciduria propiónica
Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina)	1-2 mg/día en una dosis	Aciduria metilmalónica
Vitamina B ₂ (riboflavina)	100-300 mg/día c/8 horas	Acidemias glutáricas I y II Defectos de la β-oxidación Defectos OXPHOS
Vitamina B ₆ (piridoxina)	100-500 mg/día repartido en 2-3 dosis	Homocistinuria Hiperglicemia no cetósica

Tabla 3. *Terapia de cofactores en el tratamiento de los ECM***Tratamiento específico**

Se debe comenzar con él una vez conocido el trastorno.

En la actualidad son pocos los ECM que disponen de un tratamiento farmacológico definido; en este apartado se hace una revisión general del manejo terapéutico de los errores congénitos del metabolismo intermedio, que abarcan tanto tratamientos farmacológicos como las pautas dietéticas que se deben tomar, pues en muchos casos un seguimiento dietético minucioso y exhaustivo constituye la parte más importante del tratamiento y en ocasiones la única.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

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

HIPOGLUCEMIAS

Se define como hipoglucemia todo valor de glucosa sanguínea incapaz de cubrir los mínimos requerimientos celulares de glucosa (< 40 mg/dl en neonatos) (6). Habitualmente se clasifican según el mecanismo por el cual se produce la hipoglucemia, ya que es el criterio que resulta

más útil a la hora de establecer el tratamiento de las hipoglucemias (7).

El objetivo del tratamiento farmacológico (6, 7), independientemente del origen, es restaurar con urgencia niveles de glucemia superiores a 52-60 mg/dl (2,6-3 mmol/l) en la fase aguda de la crisis y posteriormente asegurar el aporte de glucosa necesario para el organismo:

1. Tratamiento del episodio agudo: la estrategia terapéutica es diferente en el recién nacido que en edades posteriores de la vida (fig. 3).
2. Tratamiento específico de mantenimiento: según la etiología (tabla 4).

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DEL GLUCÓGENO

Se incluyen bajo esta definición los trastornos genéticos que afectan a la vía de formación del glucógeno y las de su utilización a diferentes niveles. La consecuencia inmediata es la aparición de concentraciones tisulares de glucógeno anormales (> 70 mg/g de hígado o > 15 mg/g de tejido muscular) (12). Atendiendo a las manifestaciones clínicas, a los criterios de diagnóstico y a su tratamiento, los trastornos genéticos que afectan el meta-

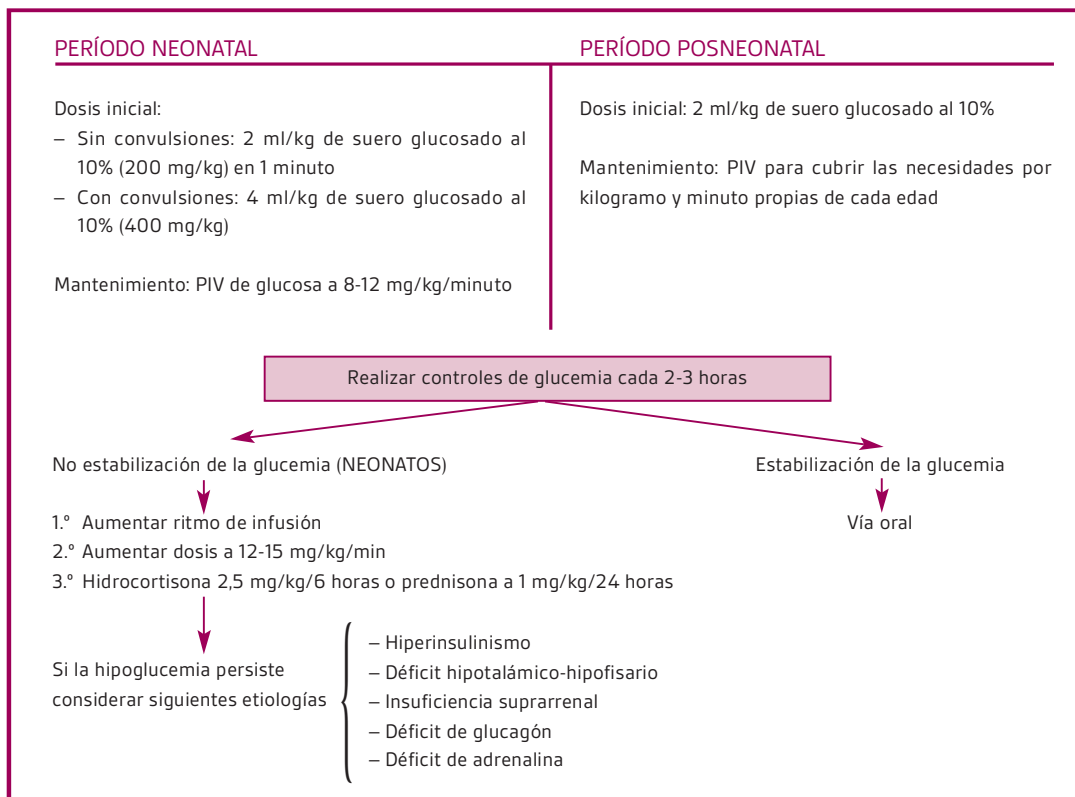


Figura 3. Algoritmo de tratamiento del episodio agudo de hipoglucemia según la etapa de la vida

bolismo del glucógeno pueden dividirse en tres categorías:

- Glucogenosis hepáticas: existe una deficiencia hereditaria de las enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo del glucógeno. El principal tratamiento consiste en evitar la hipoglucemia y los trastornos metabólicos derivados de ella.
- Glucogenosis musculares: causan dos síndromes clínicos principales: debilidad muscular progresiva o parestesias (debido a la dificultad de las células musculares para producir energía) y mioglobinuria. El tratamiento general de las glucogenosis musculares consiste en un tratamiento dietético (13):
 - Dieta rica en proteínas para compensar el elevado catabolismo muscular. Hay que procurar evitar dietas ricas en hidratos de

carbono, ya que en algunas variantes puede producir acidosis láctica.

- Suplementación con vitamina B₆ para reducir la intolerancia al ejercicio y las parestesias musculares.
- Glucogenosis generalizada, de tipo II o enfermedad de Pompe: causada por la disfunción de la enzima α -glucosidasa ácida lisosómica (GAA), también denominada "maltasa ácida", enzima responsable de la hidrólisis del glucógeno en los lisosomas. En general, cuanto más tardío es el inicio, mayor resulta ser la implicación muscular, mínima o ausente la cardíaca y más lenta la evolución (13, 14).

El tratamiento dietético se basa en suministrar un alto aporte de proteínas (20-30% del volumen calórico total).

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO QUE SE DEBE INSTAURAR
Falta de glucosa endógena al torrente circulatorio	Dieta con un aporte en HC de absorción lenta o semilenta del 60-65% para ir espaciando las tomas de alimento Defectos de la neoglucogénesis: puede ser necesario el uso de insulina (0,02-0,1 UI/kg/hora) Déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa: ácido fólico 25 mg/día Déficit de piruvato carboxilasa: biotina 20-30 mg/día
Defectos en el transporte celular de glucosa	Dieta con un aporte calórico en grasas \geq al procedente de los HC
Defectos de los sistemas de contrarregulación	Aporte de glucosa (utilizar la vía de administración más adecuada en función de la situación clínica de cada paciente) Tratamiento sustitutivo del déficit hormonal
Falta de sustratos alternativos	Evitar ayunos superiores a las 4 horas; en la cena administrar carbohidratos de absorción lenta o semilenta En defectos de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga: administrar ácidos grasos de cadena media (MCT) y suplir deficiencias de ácidos grasos esenciales En defectos del transportador de carnitina: L-carnitina 50-100 mg/kg/día Déficit de acetil-CoA deshidrogenasa: riboflavina 100 mg/día
Hiperglucemia "idiopática cetogénica"	Dieta adecuada y prevención de ayunos prolongados. Si los episodios de hipoglucemia son repetidos, utilizar HC de absorción lenta o semilenta durante la cena
Hiperinsulinismos (7-10)	Medidas dietéticas: aporte de glucosa hasta conseguir: niveles sanguíneos $> 2,6-3$ mmol/l Medidas farmacológicas: 1.ª: Glucagón i.v.: 1 mg/dosis durante la crisis de hipoglucemia. Posteriormente instaurar: Dm: 5-20 mcg/kg/hora en infusión s.c. 2.ª: Diazósido a 10-20 mg/kg/día en tres dosis. Se puede simultanear con clorotiazida 7-10 mg/kg/día para neutralizar la retención hídrica del diazósido 3.ª: Antagonista de los canales de calcio: nifedipino 0,25-2,5 mg/kg/día (tres dosis) 4.ª: Octreótido: 5-25 mcg/kg/día repartido en 3-4 dosis s.c. o i.v., que activa los canales de K en las células β (11) 5.ª: Somatostatina: 1-4 mcg/kg/día i.v.

Tabla 4. *Tratamiento de mantenimiento de la hipoglucemia según la etiología*

El tratamiento farmacológico se basa en la terapia enzimática de sustitución (TES): administración de la alfa-glucosidasa, que restablece la actividad de la GAA. La pauta posológica recomendada es de 20 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa (14). A mediados del año 2010 la FDA aprobó otro fármaco, Lumizyme® (alfa-glucosidasa), una versión similar del empleado hasta el momento, indicado exclusiva-

mente en el tratamiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío para pacientes mayores de 8 años (15, 16). Se administra en perfusión intravenosa a una dosis de 20 mg/kg cada 2 semanas (16).

ERRORES EN EL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

Se conocen tres ECM de la galactosa por déficit de las enzimas: galactoquinasa (GALK), ga-

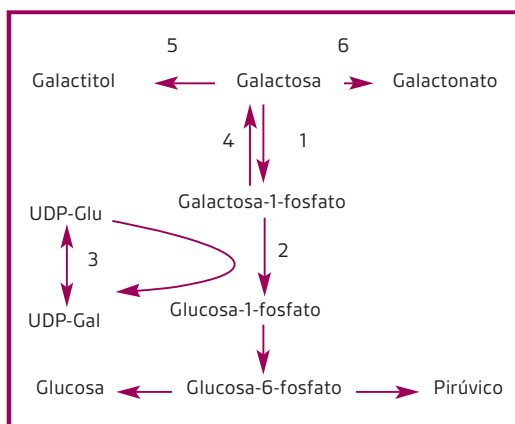


Figura 4. Esquema del metabolismo de la galactosa. 1: galactoquinasa (GALK); 2: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT); 3: UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE); 4: fosfatasa; 5: aldosa reductasa; 6: galactosa deshidrogenasa.

lactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE), implicadas en diferentes pasos de la ruta degradativa de la galactosa (fig. 4).

El tratamiento depende de la enzima alterada pero, ante una sospecha de la enfermedad, la galactosa debe eliminarse de la dieta (17):

- Deficiencia de GALK: la galactosa termina metabolizándose por vías alternativas en galactonato y galactitol. La acumulación de éste es responsable del desarrollo de cataratas, ya que produce edema de las fibras del cristalino y desnaturalización de las proteínas. Su tratamiento se basa en emplear dieta exenta de leche con el fin de evitar la síntesis de galactitol.
- Deficiencia de GALT: al igual que en la patología anterior, la galactosa se metaboliza dando lugar a un acúmulo de galactonato y galactitol, este último seguramente con efectos tóxicos para el organismo. El tratamiento se basa en la eliminación de la galactosa de la dieta. En el recién nacido la lactancia materna está absolutamente contraindicada; hay que usar una fórmula

exenta por completo de lactosa. A partir de los 3 años se recomienda valorar el uso de suplementos de calcio por vía oral si el niño no alcanza el aporte diario mínimo requerido con la dieta. La dosis necesaria se administra en forma de carbonato cálcico (1 g proporciona 400 mg de calcio elemental), repartida en varias dosis y coincidiendo con las comidas. La administración simultánea de vitamina D puede favorecer la absorción del calcio administrado (17).

- Deficiencia de epimerasa: déficit de la síntesis endógena de galactosa y producción de compuestos galactosilados (galactolípidos y galactoproteínas). Las consecuencias clínicas derivan del tejido en el que se exprese el déficit enzimático. Los niños asintomáticos y con parámetros bioquímicos normales no precisan tratamiento dietético, aunque se les debe monitorizar cuidadosamente desde los puntos de vista clínico y bioquímico. Los pacientes con manifestaciones clínicas han de tratarse como las deficiencias GALT.

ERRORES EN EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA
Se trata de un conjunto de trastornos metabólicos causados por defectos enzimáticos de la vía metabólica de la fructosa. El tratamiento está basado fundamentalmente en restricciones dietéticas:

- Intolerancia hereditaria a la fructosa: su tratamiento consiste en la eliminación de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Es necesario suplementar con un complejo vitamínico que contenga vitamina C, pues quedan excluidas de la dieta la mayoría de las fuentes de esta vitamina. También se recomienda la suplementación con ácido fólico, ya que parece aumentar la actividad de las enzimas glicolíticas, incluida la fructosa 1-fosfato aldolasa (18).
- Deficiencia de la fructosa 1-6 bifosfatasa: se trata con medidas dietéticas, cuyos objetivos son: prevenir la hipoglucemia, reducir la necesidad de la gluconeogénesis y proveer de

buenas reservas de glucógeno. Los episodios agudos deben tratarse de forma urgente mediante la administración de glucosa en perfusión continua a ritmos elevados (10-12 mg/kg/minuto) y bicarbonato sódico (4 mEq/kg/día) para corregir la acidosis (a veces puede llegar a ser tan profunda que hay que llegar hasta 200 mEq/24 horas) (18).

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS (aa)

Son un conjunto de patologías que tienen en común la imposibilidad de metabolizar diferentes aa debido a la alteración en una vía metabólica específica, por la disfunción en una enzima. El producto final de esa vía metabólica no se genera, por lo que se convierte en un aa esencial, que ha de ser aportado de forma exógena para lograr formar las proteínas. Los aa precursores de la vía metabólica afectada se acumulan; muchos son tóxicos, fundamentalmente neurológica, hepática y renalmente.

HIPERFENILALANINEMIAS (HPA)

La HPA o fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad caracterizada por un aumento persistente de la concentración plasmática de fenilalanina (Phe) causado por un defecto en la hidroxilación hepática de este aa. El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de Phe en el plasma lo más bajos posible ($< 120 \mu\text{mol/l}$), para lo cual es imprescindible una combinación entre tratamiento dietético (dieta restrictiva en Phe para mantener niveles plasmáticos por debajo de $360 \mu\text{mol/l}$ en la infancia) y medidas farmacoterapéuticas. Puesto que la Phe es un nutriente esencial, hay que suministrar un aporte, pequeño pero suficiente, para tener unas mínimas concentraciones plasmáticas. Se ha de prestar especial atención a la existencia de aspartamo (metil-N-aspartil-Phe), edulcorante artificial presente en numerosos alimentos y medicamentos.

El tratamiento farmacológico (19-22) se lleva a cabo con sapropterina, una copia sintética de la tetrahidrobiopterina natural (BH₄), cofactor de las hidrolasas de Phe, tirosina (Tyr)

y triptófano. Es muy importante iniciar el tratamiento con sapropterina tan pronto como sea posible para evitar la aparición de alteraciones neurológicas irreversibles. En las PKU la dosis inicial es de 10 mg/kg en una única toma diaria por la mañana. Sin embargo, en las HPA por déficit de cofactor BH₄ la dosis inicial es más baja, de 2-5 mg/kg, aunque puede elevarse hasta 20 mg/kg, en 2-3 tomas diarias. Hay que monitorizar la respuesta para ajustar la dosis según se necesite, para mantener los niveles de Phe dentro de un rango adecuado para el paciente (19).

TIROSINEMIAS

El déficit congénito de enzimas implicadas en el catabolismo de la Tyr origina diferentes enfermedades, de las cuales la más conocida es la tirosinemia tipo Ia; por ello se dedica un apartado específico al manejo terapéutico de esta patología.

La tirosinemia hereditaria tipo I (THI) o tirosinemia hepatorenal es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), última enzima en la vía degradativa de la Tyr. Los síntomas clínicos son variables e incluyen fallo hepático agudo, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC), síndrome renal de Fanconi y neuropatía periférica.

El tratamiento dietético tiene la finalidad de mantener los niveles plasmáticos de Tyr en $200-400 \mu\text{mol/l}$ y de Phe en $30-70 \mu\text{mol/l}$. Tyr y Phe son dos aa esenciales. Para completar las necesidades proteicas totales, estas se administran en forma de hidrolizados exentos de estos dos aa. El aporte calórico total debe ser suficiente para evitar el catabolismo (23).

El tratamiento farmacológico se lleva a cabo con nitisinona, medicamento huérfano indicado a una dosis inicial de 1 mg/kg/día v.o. (dividida en dos tomas), que se puede aumentar hasta 2 mg/kg/día (24). El tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfiri-

na, reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de Tyr y también ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollo de CHC (24, 25).

ALCAPTONURIA

Es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por un trastorno del metabolismo de la Tyr y la Phe. El exceso de ácido homogentísico, debido a la inhibición enzimática de la degradación de ambos aa, es el responsable de la tríada sintomática característica: excreción de grandes cantidades de orina de color oscuro, ocronosis (pigmentación del tejido conjuntivo) y artrosis degenerativa de las grandes articulaciones.

No existe un tratamiento del proceso de base. Actualmente sólo se dispone de tratamientos para aliviar los síntomas y complicaciones de la alcaptonuria, especialmente la ocronosis y la artrosis ocronótica. Estos síntomas pueden retrasarse con antioxidantes, como el ácido ascórbico, y aumentando la ingesta de líquidos para elevar la excreción renal o disminuyendo la producción de ácido homogentísico reduciendo la ingesta proteica (26).

La administración de nitisinona, medicamento autorizado para el tratamiento de la THI, consigue eliminar la producción de ácido homogentísico y puede resultar de utilidad para prevenir la sintomatología ocronótica (26, 27), a pesar de no tratarse de una indicación autorizada para este medicamento.

HOMOCISTINURIA

Es el conjunto de ECM de la homocisteína (Hcy), caracterizados bioquímicamente por una elevada concentración de homocisteína en plasma y orina (28):

- Homocistinuria clásica: el objetivo de su tratamiento es evitar la acumulación de Hcy con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la gravedad de sus complicaciones. Se consideran niveles aceptables: Hcy total < 50 $\mu\text{mol/l}$

y metionina entre 20-40 $\mu\text{mol/l}$ (29). Para ello se dispone de tres estrategias terapéuticas:

- a) Aumento de la actividad enzimática residual: la piridoxina (vitamina B₆) a dosis farmacológicas puede disminuir la concentración de Hcy, ya que actúa como cofactor de la cistationina β -sintasa (CBS), enzima deficitaria. Las dosis recomendadas son: en lactantes, 150 mg/día; en escolares, 200-500 mg/día; y en adolescentes, 500-1.200 mg/día, repartidos en 2-3 dosis. La respuesta a la piridoxina está influenciada por el estatus de folato, por lo que se recomienda su administración sistemática a dosis de 5-10 mg/día (29).
- b) Tratamiento dietético: se debe restringir la metionina de la dieta, lo que se logra, en primer lugar, restringiendo las proteínas naturales de la dieta. Es importante la suplementación con L-cistina, ya que se convierte en aa esencial al estar bloqueada su biosíntesis endógena. Se administra a dosis de 100-200 mg/kg/día (28, 29).
- c) Administración de betaína anhidra: porque produce una disminución de la Hcy y un incremento de metionina sérica (sustancia menos tóxica). La dosis total diaria es de 6 g para niños > 10 años y de 100 mg/kg v.o. para menores de esta edad, repartida en dos dosis (30, 31).

Los efectos adversos asociados al tratamiento con betaína son poco frecuentes, aunque se han descrito casos de edema cerebral grave e hipermetioninemia (31).

- Homocistinuria por déficit de MTHFR: su tratamiento consiste en la administración de altas dosis de betaína, iniciando con 100 mg/kg y aumentando cada 4-6 semanas según los niveles de Hcy hasta un máximo de 20 g/día (29, 30).

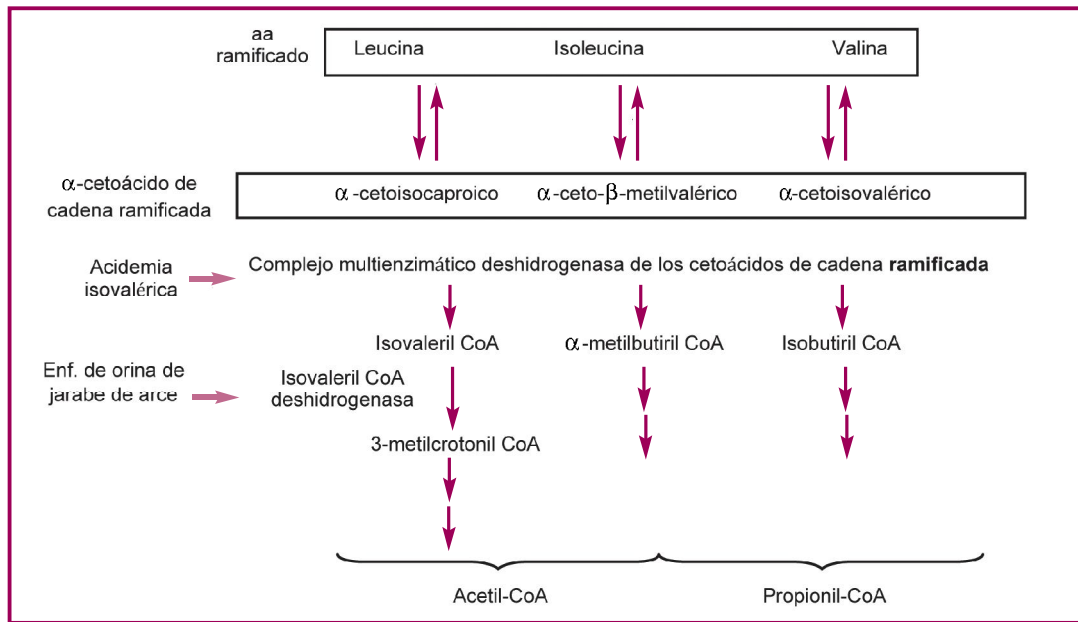


Figura 5. Reacciones iniciales del metabolismo de los aa ramificados

- Homocistinuria por déficit de CbIG y CbIE: administración intramuscular de la hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) a dosis de 1-2 mg/dosis durante los primeros 5 días y posteriormente 1-2 mg/semana. Se aconseja tomar suplementos con betaína y ácido fólico (29, 30).

HIPERGLICEMIA NO CETÓSICA (HNC)

Es un error congénito del metabolismo de la glicina causado por un defecto primario de alguno de los componentes del complejo enzimático mitocondrial o sistema de escisión de la glicina (CGS), principal responsable de su catabolismo. La concentración de glicina se encuentra aumentada en el líquido cefalorraquídeo, la orina, la sangre y algunos tejidos del organismo. Tiene especial repercusión sobre el SNC, donde da lugar a graves trastornos funcionales y orgánicos de carácter irreversible por un estímulo incontrolado de los receptores excitadores del cerebro e inhibidores de tronco y médula.

Al tratarse de un ECM de tipo "intoxicación" el objetivo del tratamiento es la eliminación del

producto tóxico, en este caso la glicina. Para ello se dispone de tres estrategias:

A. Restricción de la ingesta de glicina.

B. Depuración exógena mediante el uso de benzoato sódico a dosis de 250-750 mg/kg/día v.o. repartidos en 3-4 dosis (32-34); actúa mediante conjugación con la glicina formando hipurato, que se excreta fácilmente por la orina. El uso continuado de benzoato sódico puede dar lugar a la depleción de carnitina, por lo que se recomienda administrar ésta (100 mg/kg/día) de forma profiláctica (32).

C. Administración de cofactores del complejo CGS: ácido fólico (0,5 mg/día) y piridoxina (100 mg/día), para estimular las vías catabólicas de la glicina.

Otra estrategia terapéutica que se ha probado es el empleo de moduladores de la actividad de los receptores de glicina en el SNC, como dextrometorfano (5-30 mg/kg/día), antagonista no competitivo de la glicina en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) cerebrales (32, 33).

ACIDURIAS ORGÁNICAS

Constituyen un conjunto heterogéneo de ECM de aa. Las más relevantes son:

- Aciduria glutárica tipo I (AG-1): el objetivo a largo plazo es evitar las crisis encefalopáticas, previniendo así el deterioro neurológico (35).
- Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP): sus principales síntomas son la hiperamonemia, hipoglucemia, acidosis láctica e hiperglicemia (36).
- Acidemias orgánicas de cadena ramificada: leucina, isoleucina y valina son los denominados aa ramificados. Los defectos enzimáticos producidos en alguno de los pasos del catabolismo de estos aa engloban el conjunto de enfermedades denominadas "acidurias orgánicas de cadena ramificada".

En la figura 5 se aprecian las primeras reacciones de la vía degradativa de estos aa.

En la enfermedad de orina de jarabe de arce el objetivo del tratamiento es la rápida normalización de los niveles de aa en la sangre, en especial de la leucina por su mayor neurotoxicidad (200-500 $\mu\text{mol/l}$). Ante un cuadro neurológico grave de descompensación metabólica debe iniciarse el tratamiento inmediatamente por el gran riesgo de daño neurológico y muerte.

La mayor parte de los casos la acidemia isovalérica se presenta en el período neonatal con vómitos, deshidratación, letargia, cetoacidosis y a veces hiperamonemia.

El tratamiento de las acidurias orgánicas (35-39) pasa por:

- Fase aguda de descompensación metabólica: se basa en tres principios.
 - Reducir la elevada concentración plasmática del aa acumulado, tener una buena hidratación y forzar la diuresis y usar

detoxificadores o técnicas extracorpóreas (hemodiálisis, hemodiafiltración o diálisis peritoneal) en el caso de aa de baja excreción renal, como los aa ramificados (38).

- Disminuir el catabolismo mediante un elevado aporte calórico con glucosa al 10% i.v.
- Incrementar el anabolismo para incorporar el exceso de aa a la síntesis proteica.

- Fase crónica de mantenimiento (tabla 5).

La mayoría de las acidemias orgánicas se caracterizan por presentar hiperamonemia, utilizándose el ácido carglúmico (40, 41), fármaco recientemente aprobado para el tratamiento de las hiperamonemias en el contexto de las acidemias isovalérica, metilmalónica y propiónica.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Pueden englobarse en tres grandes grupos:

DISLIPEMIAS GENÉTICAS O PRIMARIAS

Constituyen el grupo de enfermedades de mayor trascendencia dentro de los ECM debido a su elevada frecuencia y a su repercusión sobre la enfermedad cardiovascular precoz (ECVP).

Las de mayor prevalencia originan hiperlipemia, con tendencia a manifestaciones cardiovasculares; otro grupo mucho menos frecuente genera hipolipemia, con afectación neurológica. En este apartado, debido a su mayor relevancia, se tratan únicamente las alteraciones que producen hiperlipemia.

El tratamiento dietético consiste en la disminución del componente graso al 10-15% de las calorías totales. El tratamiento farmacológico debe plantearse únicamente en situaciones en las que tras un mínimo de 6 meses de tratamiento dietético se siguen presentando niveles patológicos de LDL-c. Se considera una edad adecua-

ACIDURIA ORGÁNICA	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	TRATAMIENTO DIETÉTICO
Aciduria glutárica tipo I	L-carnitina: 50-100 mg/kg/día (suspender si los niveles plasmáticos > 15 µmol/l) Riboflavina: 100 mg/día Otros fármacos útiles para paliar la sintomatología neurológica: baclofeno: 1-2 mg/día, ácido valproico o trihexifenidilo 1 mg/12 horas (hasta 14 mg/12 horas)	La dieta con restricción de proteínas y sin lisina no ha demostrado ser eficaz en la prevención de crisis encefalopáticas
Acidemias metilmalónica y propiónica	- Cofactores: biotina: 10-20 mg/día v.o. (AP) Vitamina B ₁₂ : 1-5 mg/semana i.m. (AMM) - Detoxificadores: L-carnitina: 20-50 mg/kg/día en tres dosis y monitorización - Ácido carglúmico para tratar la hiperamonemia En variantes de AAM con homocistinuria se requiere además: vitamina B ₁₂ : 1 mg/día, betaina: 250 mg/kg/día y ácido fólico: 25 mg/día en dos dosis	- Restricción proteica buscando un equilibrio entre los requerimientos proteicos mínimos según la edad del niño y la máxima cantidad de proteínas toleradas - Suplementos especiales exentos de isoleucina, valina, metionina y treonina: 0,25-1,25 g/kg/día (en función de la edad y tolerancia del niño)
Enfermedad de orina de jarabe de arce	- Tiamina: 10-1.000 mg/día en función del paciente (37) - Ácido carglúmico	- Fórmulas alimentarias exentas de aa ramificados complementada con alimentos de bajo contenido proteico (39)
Acidemia isovalérica	- Detoxificadores: glicina: 150-250 mg/kg/día y/o L-carnitina: 100 mg/kg/día - Biotina: 5-10 mg/día - Ácido carglúmico	- Restricción de proteínas naturales (1,5 g/kg/día), respetando los requerimientos mínimos de leucina

Tabla 5. *Tratamiento de mantenimiento de las acidurias orgánicas*

da para comenzar un tratamiento farmacológico (según objetivo terapéutico; tabla 6) a partir de los 10 años (42).

DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL

El colesterol es una molécula esencial en el metabolismo, ya que forma parte de la membrana celular y está implicado en numerosas rutas metabólicas (como en la síntesis de muchas hormonas). Dado su importante valor en la síntesis celular, los errores congénitos de la biosíntesis del colesterol son enfermedades multisistémicas que producen trastornos en la morfogénesis fetal (2). A continuación se desarrolla brevemente el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) por ser la entidad más común dentro de este grupo de patologías.

El SLO es el primer síndrome malformativo en el que se demostró un defecto en la síntesis de colesterol que da lugar a niveles de colesterol plasmático anormalmente bajos. Se caracteriza por anomalías congénitas múltiples y retrasos del crecimiento y mental.

El tratamiento del SLO se basa en la suplementación de la dieta con colesterol (50-300 mg/kg/día) en forma de productos naturales o colesterol puro con o sin suplementación con ácidos biliares (43). Sin embargo la terapia con colesterol posee algunas limitaciones debido a que el colesterol no parece atravesar la barrera hematoencefálica y tampoco reduce las concentraciones elevadas de 7-dehidrocolesterol, persistiendo su efecto tóxico. Para paliar este aspecto se ha ensayado el uso de inhibidores de la HMCo-A reductasa (simvastatina),

	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	DOSIS (mg/DÍA)	CARACTERÍSTICAS
Disminución del LDL-colesterol	Quelantes de ácidos biliares	Colestiramina	4-20 g/día	Actúan por conjugación a las sales biliares evitando la circulación enterohepática Descienden el CT y LDL-c y pueden aumentar los TG
		Colestipol	0,5-3 g/día	EA: interacción en la absorción de vitaminas liposolubles, ácido fólico y otros fármacos
	Inhibidores de la absorción del colesterol de la dieta y ácidos biliares	Ezetimibe (indicado en niños > 10 años)	10	Pocos ensayos en edad pediátrica Sin efectos secundarios relevantes Se suele asociar a las estatinas
	Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Simvastatina	10-40	Grupo más adecuado para prevenir la ECV (incluso en la edad pediátrica)
		Atorvastatina	10-40	
Estatinas	Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina	20-80 10-40 10-40	EA: fármacos bien tolerados. A largo plazo pueden elevar las transaminasas hepáticas. Miopatía con elevación de CPK (muy poco frecuente) Dosificación: la misma que en adultos	
Disminución de los TG	Fibratos: bloqueo de los receptores nucleares PPAR	Fenofibrato	100-300	Aumento del catabolismo de las moléculas ricas en TG y disminución de las concentraciones plasmáticas de VLDL y TG Aumento de HDL-c EA: intolerancia digestiva, elevación de la CPK y mialgias. Contraindicado en IR
		Gemfibrozilo	600-1.200	
		Bezafibrato	400-600	
	Derivados del ácido nicotínico	Vitaminas del complejo B		Disminución de VLDL y LDL-c y aumento de HDL-c Indicado en situaciones de hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL-c EA: urticaria, hiperuricemia e hiperglicemia Contraindicado en: DM y úlcera gástrica

CT: colesterol total; CPK: creatinofosfoquinasa; DM: diabetes mellitus; EA: efectos adversos; ECV: enfermedad cardiovascular; IR: insuficiencia renal; TG: triglicéridos.

Tabla 6. *Generalidades de los tratamientos farmacológicos en las dislipemias primarias*

observándose una reducción en las concentraciones del metabolito 7-dehidrocolesterol y un aumento de la síntesis de colesterol, dependiendo de la gravedad de las mutaciones por las que se ve afectado el paciente (44).

DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares desempeñan un papel crucial tanto en la generación del flujo biliar como

en el desarrollo del sistema hepatobiliar. Un funcionamiento anormal de cualquiera de las reacciones enzimáticas dentro de la vía biosintética y/o de los procesos de transporte puede originar colestasis hepática y malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, de comienzo perinatal.

De forma general el tratamiento de los defectos en la biosíntesis de los ácidos biliares se

basa en la administración oral de ácidos biliares primarios: ácido cólico, ursodesoxicólico y quenodesoxicólico (2).

DEFECTOS EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL

ALTERACIONES DE LA β -OXIDACIÓN Y DEL SISTEMA CARNITINA

Bajo este concepto se engloba un conjunto complejo de enfermedades causadas por el déficit de alguna de las enzimas que participan en el proceso de la β -oxidación de los ácidos grasos (OAG) o en su transporte a la matriz mitocondrial a través del ciclo de la carnitina (ácidos grasos de cadena larga). La OAG proporciona el 80% de las necesidades energéticas en niños tras 12-24 horas de ayuno y en situaciones de estrés metabólico, en las que, una vez deplecionados los depósitos de glucógeno, comienzan a movilizarse los ácidos grasos desde el tejido adiposo.

Defectos en la OAG dan lugar a síntomas tan característicos como la hipoglucemia hipocetósica (no aparece en los errores de AG de cadena corta), acidemia láctica e hiperamonemia.

Por otro lado, músculo esquelético, corazón e hígado son órganos que poseen un alto requerimiento energético a partir de esta vía; en los defectos de la β -oxidación pueden presentarse síntomas como miopatía cardíaca o esquelética y afectación hepática como consecuencia del efecto tóxico potencial de los metabolitos acumulados.

El tratamiento dietético se basa en minimizar la dependencia de esta vía metabólica para la obtención de energía. Los objetivos son: evitar el ayuno, que nunca debe ser superior a 8 horas, y tener una dieta rica en carbohidratos de absorción lenta. La dosis se inicia a 1 g/kg y se puede incrementar hasta 2 g/kg a los 2 años de edad. En defectos graves hay que valorar la nutrición enteral a débito continuo nocturna (45), restringir las grasas al 20% del aporte energético total y los aportes de triglicéridos de cadena larga (LCT) al 9% de las calorías to-

tales (en los déficit de ácidos grasos de cadena larga) y suplementar con ácidos grasos de cadena media (MCT) (en < 1 año: 2-3 g/kg/día; en > 1 año 1 g/kg/día) y aceite de soja como fuente de ácidos grasos esenciales (45). Es importante monitorizar los niveles de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles por el riesgo que existe de déficit.

El tratamiento farmacológico incluye la utilización de detoxificadores, como la carnitina (empleado inicialmente a dosis bajas, de 20-50 mg/kg/día, que pueden elevarse hasta 200-400 mg/kg/día) o la glicina, y de coenzimas, como la riboflavina (en la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa [MAD] a dosis de 50-200 mg/día). También es recomendable la suplementación con un polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles por el riesgo de déficit tras la instauración del tratamiento dietético. Para el tratamiento de los síntomas se puede utilizar insulina a dosis bajas (0,05-0,1 U/kg/hora) en situaciones de descompensación, cuando se han administrado grandes cantidades de glucosa intravenosa, y carbamilglutamato (250 mg/kg/día) en casos de hiperamonemia. Hay que evitar fármacos que producen consumo de carnitina: valproico, salicilatos y acetaminofeno (45).

DEFECTOS DE SÍNTESIS Y UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos (CC) son moléculas que provienen de la oxidación de los ácidos grasos y están representados por tres moléculas: acetoacetato (AA), 3-hidroxiacetato (HB) y acetona (que se genera por descarboxilación espontánea del AA). Cinco enzimas participan en el metabolismo de los CC: tres en la síntesis y dos en la cetólisis; se conocen deficiencias de cuatro. En la tabla 7 se resume el manejo general de estas patologías según la vía afectada (46).

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES O "ENFERMEDADES OXPHOS"

Son enfermedades mitocondriales todas las alteraciones causadas por una disfunción de la fosforilación oxidativa, proceso metabólico in-

	ENZIMAS	TRATAMIENTO
Enzimas cetogénicas	<ul style="list-style-type: none"> - Hidroximetil glutaril CoA sintetasa mitocondrial (mHS) - Hidroximetil glutaril CoA liasa (HL) - 3-hidroxibutirato deshidrogenasa (HBD) 	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar el ayuno prolongado para reducir la lipólisis - Evitar un consumo excesivo de grasa (> 50% del aporte calórico total) porque estimula la cetogénesis - Ante una descompensación aguda: <ul style="list-style-type: none"> • Aporte elevado de HC (i.v. o v.o.) con monitorización para evitar la hiperglucemia • L-carnitina: puede ayudar a eliminar el exceso de ésteres de CoA en forma de ésteres de acilcarnitinas
Enzimas cetolíticas	<ul style="list-style-type: none"> - Succinil CoA oxoácido transferasa (SCOT) - Metil acetoacetato liasa (MAT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Administración de bicarbonato de forma precoz, pues estos pacientes desarrollan una acidosis metabólica grave - Fluidoterapia i.v. para evitar la deshidratación con aporte de electrolitos (si es necesario) - Moderada restricción proteica

* Se conoce deficiencia de todas las enzimas excepto de la HBD. HC: hidratos de carbono.

Tabla 7. *Abordaje terapéutico de los defectos de síntesis y utilización de los cuerpos cetónicos*

tramitocondrial cuya función principal es la obtención de energía en forma de ATP. Se caracterizan por un defecto en la síntesis de ATP. Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por presentar afectación multisistémica y una evolución progresiva.

El tratamiento de soporte de las enfermedades mitocondriales incluye varias medidas: evitar situaciones de alta demanda energética, como fiebre e infecciones; seguir una dieta equilibrada con un alto aporte calórico, aplicando rehidratación y sueros glucosados por vía endovenosa en caso de limitación del aporte calórico; y evitar la administración de fármacos tóxicos para la mitocondria.

El tratamiento farmacológico específico (4-7) se puede dividir en tres grupos en función del mecanismo patogénico de la enfermedad mitocondrial sobre el que incidan:

1. Fármacos que modifican la función de la cadena respiratoria.
2. Fármacos que evitan el acúmulo de metabolitos tóxicos.

3. Fármacos que actúan como antioxidantes.

Los medicamentos disponibles de cada uno de los grupos, con las dosis recomendadas y la forma de administración, se enumeran en la tabla 8.

DEFECTOS DE CICLOS METABÓLICOS ESPECÍFICOS

ENFERMEDADES DEL CICLO DE LA UREA (ECU)

El ciclo de la urea constituye un conjunto de reacciones enzimáticas cuya función principal es la eliminación del amonio secundario a la degradación de aa y otros compuestos nitrogenados.

Existen seis entidades clínicas consecuencia de alteraciones génicas de seis pasos enzimáticos distintos. Una condición común a todas (salvo la argininemia) es la hiperamonemia, que no sólo implica efectos sobre el pH sanguíneo, sino también su importante neurotoxicidad.

Tratamiento de urgencia en la descompensación aguda: crisis de hiperamonemia

El coma hiperamonémico (amonio plasmático > 300 µmol/l) requiere tratamiento agresivo de emergencia con el objetivo de prevenir o mini-

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	DOSIS	ADMINISTRACIÓN
Fármacos que modifican la función de la cadena respiratoria	Ubiquinona-10	100-300 mg/día	3 dosis v.o.
	Idebenona	5 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	Ácido ascórbico (vitamina C)	1-2 g/día	1 dosis v.o.
	Menadiona (vitamina k3)	80-160 mg/kg/día	1 dosis v.o.
	Riboflavina	100-300 mg/día	3 dosis v.o.
	Tiamina	300 mg/día	1 dosis v.o.
	Monohidrato de creatinina	0,1-0,15 mg/kg/día	3 dosis v.o.
Fármacos que reducen el acúmulo de metabolitos tóxicos	Uridina	0,3 g/kg/día	3 dosis v.o.
	Carnitina	50-100 mg/kg/día Dosis inicial: 100-150 mg/kg/día	2 dosis v.o. (excepto en crisis agudas: i.v.) 3 dosis i.v.
	Dicloroacetato	Dosis de mantenimiento: 25-50 mg/kg/día	3 dosis v.o.
Fármacos que actúan como antioxidantes	Bicarbonato	Dosis en función del pH	v.o. o i.v.
	Vitamina E o tocoferol	100-200 mg/día	1 dosis v.o.
	Ácido lipoico	200-600 mg/día	3 dosis v.o.
Otros	* Las vitaminas C y k3, la ubiquinona-10 y la idebenona también actúan como antioxidantes.		
	Ácido fólnico	15 mg/día Prednisona: 40-60 mg/día	1 dosis v.o.
	Corticoides	Dexametasona 1 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	L-arginina	150-300 mg/kg/día	3 dosis v.o. o i.v.

Tabla 8. *Terapia farmacológica de las enfermedades mitocondriales según su mecanismo de acción*

mizar un daño neurológico irreversible y el empleo (48-51) de:

- Solución glucosada al 10% con aportes de 10-20 g/kg/día; si hay hiperglucemia > 200 mg/dl, se añade insulina en perfusión a 0,1-1 U/kg/día.
- Supresión total de proteínas en las primeras 24-48 horas. Posteriormente se van reintroduciendo (cuando los niveles de amonio son menores a 100 mmol/l) hasta alcanzar su máxima tolerancia.
- L-arginina i.v.: facilita la activación del ciclo de la urea a través de NAGS y CPS. El tratamiento inicial se realiza a dosis de 600 mg/kg. Una vez que se ha llegado al diagnóstico de déficit enzimático intramitocondrial del ciclo de la urea (CPS1, OTC), la dosis de arginina puede reducirse a 200 mg/kg. Hay que tener en cuenta que altas dosis de arginina pueden producir una acidosis metabólica hiperclorémica.
- Detoxificadores de amoníaco (benzoato sódico y fenilacetato sódico): se unen covalentemente a la glicina (formando hipurato) y glutamina (formando fenilacetilglutamina), respectivamente, favoreciendo así la eliminación del nitrógeno del amonio. Las dosis utilizadas de benzoato sódico son de 250 mg/kg/día, llegando hasta 500-700 mg/kg/día en situaciones agudas específicas. El fenilbutirato sódico se administra a dosis de 250-600 mg/kg/día, aunque puede variar dependiendo de si se emplea en combinación con el benzoato o en monoterapia (donde se utilizan dosis de 400-600 mg/kg/día). Actual-

mente está disponible una solución intravenosa que contiene un 10% de benzoato sódico y un 10% de fenilbutirato sódico, indicada en el tratamiento de la hiperamonemia (fase aguda) (51).

- L-carnitina: 100 mg/kg/día i.v.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento dietético sigue siendo la medida más relevante en los defectos del ciclo de la urea. Está basado en limitar el aporte proteico (evitando valores plasmáticos de amonio > 50 $\mu\text{mol/l}$; esta limitación puede conducir a una carencia de vitaminas y minerales, hipoalbuminemia, osteopenia y anorexia); y llevar a cabo un aporte calórico adecuado para prevenir el catabolismo endógeno (10-25% superior a las necesidades totales medias).

El tratamiento farmacológico combina varias opciones:

1. Administración de suplementos: L-arginina (150-200 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis, para los déficit intramitocondriales; para los déficit citoplasmáticos [citrulinemia y aciduria argininosuccínica] las dosis se pueden elevar a 400-700 mg/kg/día); citrulina (170 mg/kg/día como alternativa a la arginina) o L-carnitina (100 mg/kg/día, con mantenimiento de 10-25 mg/kg/día).

2. Administración de quelantes de amonio: permiten la excreción de nitrógeno en forma de productos diferentes a la urea:

- Benzoato sódico: 250 mg/kg/día v.o. repartidos en 3-4 tomas. Por cada mol de benzoato se elimina uno de nitrógeno. Sus efectos adversos, a altas dosis, son: náuseas, vómitos, irritabilidad, hipopotasemia y alcalosis metabólica.
- Fenilbutirato sódico: la dosis diaria recomendada es: para niños < 20 kg: 450-600 mg/kg y para niños con un peso superior a 20 kg: 9,9-13 g/m², dividida en tres tomas iguales y

administradas con las comidas (52). Su eficacia es dos veces superior al benzoato sódico, ya que elimina dos moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato y suele ser mejor tolerado que el anterior (48).

3. Administración de carbamilglutamato: la dosis inicial debe ser de 100-250 mg/kg, ajustándose posteriormente de forma individualizada con el objetivo de mantener niveles plasmáticos de amonio y aa dentro de los límites normales; la dosis diaria es de 10-100 mg/kg, dividida entre dos y cuatro dosis administradas antes de las comidas. Los comprimidos se pueden partir, lo que permite un mejor ajuste posológico. Se pueden administrar por sonda nasogástrica (53). Deben monitorizarse las funciones hepática, renal y cardíaca y los parámetros hematológicos.

4. Administración de lactulosa/metronidazol v.o.: limita tanto la absorción intestinal de amonio como la amoniogénesis bacteriana intestinal (48, 49).

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUTATION

Bajo esta denominación se engloba un conjunto de enfermedades raras provocadas por el déficit de enzimas que intervienen en el ciclo del ácido glutámico (conjunto de reacciones enzimáticas que conducen a la síntesis y degradación del glutation). De todas estas alteraciones enzimáticas la que tiene más interés clínico en pediatría (54), y por tanto la única que se trata en este apartado, es el déficit de la enzima glutation sintetasa (GS), también denominada "aciduria piroglutámica".

El déficit de esta enzima, responsable de la síntesis del glutation a partir de γ -glutamylcisteína, conduce a un déficit de glutation intracelular y a la excesiva producción y excreción de 5-oxoprolina (5-OP) y ácido piroglutámico, causante de la acidosis metabólica que se observa en estos niños (54, 55).

El tratamiento farmacológico consiste en corregir la acidosis metabólica con suplementos

de bicarbonato o citrato, tratar la hiperbilirrubinemia y la anemia y administrar vitamina C (100 mg/kg/día) y N-acetil cisteína (15 mg/kg/día) (54-56), ya que parecen aumentar el glutatión plasmático y linfocitario, y la vitamina E (10 mg/kg/día), pues ha demostrado mejorar la función fagocitaria de los neutrófilos y disminuir la hemólisis (54). Por último, hay que evitar la administración de fármacos con riesgo de desencadenar crisis hemolíticas en pacientes con déficit de glucosa 6-p-desidrogenasa (isoniazida, nitrofurantoína, sulfonamidas, sulfonas, nitrofurantoína, primaquina, etc.).

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Existen suficientes e importantes motivos que avalan la necesidad de crear equipos multidisciplinares en la atención de los pacientes afectados por ECM (57). No sólo se deben incluir diferentes especialidades médicas: neuropediatría, dermatología, cardiología, nefrología y oftalmología, entre otras, debido a la gran diversidad de manifestaciones sintomatológicas que se pueden dar en estos niños, sino también los equipos de bioquímica y genética, nutrición y dietética y farmacia.

La principal dificultad es que en la mayoría de las ocasiones no existe un tratamiento farmacológico específico y cuando lo hay forma parte de los denominados "medicamentos huérfanos", que son los destinados a tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades raras, producidos por un número muy limitado de laboratorios farmacéuticos y cuya rentabilidad es todavía cuestionable. Por tanto, se caracterizan por ser productos de difícil adquisición, pues no siempre están disponibles en el mercado farmacéutico; pero existen diferentes posibilidades para su abastecimiento en el mercado en las que el papel del farmacéutico es fundamental (58):

- Puede que el medicamento no esté comercializado en nuestro país: en ese caso, para su obtención ha de seguirse la vía de sumi-

nistro como medicamento extranjero a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- Puede que el medicamento aún se encuentre en fase de investigación clínica: en este caso existen imperativos legales que impiden su adquisición y utilización de forma directa, por lo que sólo puede emplearse si los pacientes participan en el ensayo clínico o previa autorización de la AEMPS como uso compasivo.
- Puede que el medicamento vaya a utilizarse para una indicación que no está autorizada en la ficha técnica del fármaco y, por tanto, se debe usar en condiciones "fuera de indicación en ficha técnica".
- Puede que el principio activo sólo se encuentre comercializado en forma de producto, por lo que hay que recurrir a su elaboración como fórmula magistral por parte de los Servicios de Farmacia.

Aparte de la dificultad de adquisición, también hay que tener en cuenta otras peculiaridades que suelen caracterizar a estos medicamentos, como los difíciles regímenes de dosificación, las condiciones especiales de almacenamiento o administración o su elevado coste. Del conjunto de todas estas características, que hacen tan especiales los medicamentos destinados al tratamiento de las metabopatías, deriva la necesidad de que sean gestionados de forma centralizada por los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Por otro lado, un hospital que atiende ECM, más aún si se trata de un Centro de Referencia para esta patología, debe contar a cualquier hora del día con un grupo de productos farmacológicos para atender la demanda aguda de estos pacientes (57). Y no sólo es imprescindible la disponibilidad de los medicamentos más urgentes, destinados al tratamiento de la fase aguda o subaguda, sino también tener un pequeño stock de los tratamientos específicos de

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	VÍA	INDICACIÓN	ADQUISICIÓN	
Vitaminas de efecto coenzimático	Tiamina (vitamina B ₁)	Benerva® 100 mg amp. Benerva® 300 mg comp.	100-300 mg/día	i.m./v.o.	Enfermedad de orina de jarabe de arce Enfermedades OXPHOS	Suministro directo	
	Riboflavina (vitamina B ₂)	Fórmula magistral	100 mg/día	v.o.	Aciduria glutárica Acidosis láctica	Fórmula magistral	
	Piridoxina (vitamina B ₆)	Benadon® 300 mg amp.	100-500 mg/día	i.m./i.v.	Homocistinuria Hiperglicemia no cetósica ECU	Suministro directo	
	Cianocobalamina (vitamina B ₁₂)	Megamilbedoce® 10 mg amp. (hidroxicobalamina) Cyanokit® vial 2,5 gr/250 ml (hidroxicobalamina)	1-10 mg/día	i.m./i.v.	Defectos del metabolismo de la vitamina B ₁₂ Acidemia metilmalónica	Suministro directo Medicamento extranjero	
	Biotina (vitamina B ₇)	Medebiotin® 1 mg amp. Medebiotin® forte 5 mg amp. Medebiotin® forte 5 mg comp.	5-20 mg/día	i.m./v.o.	Defectos de la biotinidasa Defectos de las carboxilasas múltiples	Suministro directo	
	Ácido fólico	Actfol® 5 mg comp.	50 mg/día	v.o.	Déficit de fructosa 1,6 bifosfatasa IHF	Suministro directo	
	Ácido folínico	Folaxin® 7,5 mg comp. Lederfolin® 15 mg comp. Folidan® 50 mg vial	6-10 mg/kg/día 3-5 mg/kg/día	v.o. i.v.	Déficit de GS e hiperglicemia no cetósica (suplementos) Defectos del metabolismo de la homocisteína Defectos del metabolismo del ácido fólico y de vitamina B ₁₂	Suministro directo	
	Otros cofactores no vitamínicos	Ubiquinona (coenzima Q)	Decorenone® 500 mg/ 100 ml amp. bebibles	4-5 mg/kg/día repartido en tres dosis	v.o.	Enfermedades OXPHOS	Medicamento extranjero y uso compasivo
		Dihidrocloruro de sapropterina	Kuvan® 100 mg comp.	PKU: 10 mg/kg/día (dosis única)	v.o.	Fenilcetonuria (PKU) HPA por déficit de cofactor BH4	Suministro directo

Aminoácidos	L-arginina	Sobenor Cassen Flet® amp. bebibles Arginine 10% amp. Citrulina	HPA por déficit de BH4: 2-5 mg/kg/día (dosis única). Hasta 20 mg/kg/día (en 2-3 dosis)	v.o. i.v. v.o.	ECU ECU	Suministro directo Suministro directo	
	L-citrulina		50-700 mg/kg/día (en niños mayores dar dosis de 4-6 g/m ²) 100-200 mg/kg/día	v.o.	Lisinuria con intolerancia a proteínas	Suministro directo	
	Isoleucina	Isoleucina SHS	100-250 mg/kg/día	v.o.	Enfermedad de orina del jarabe de arce	Suministro directo	
	Glicina	Glicina SHS	250 mg/kg/día	v.o.	Acidemia isovalérica	Suministro directo	
	Detoxificadores	L-carnitina	Carnicor® 1 g amp. bebibles Carnicor® 1 g vial	50-100 mg/kg/día repartido en las comidas (se puede aumentar hasta 100 mg/kg/día) Dosis de carga: 50 mg/kg c/3-4 horas Dosis de mantenimiento: 50 mg/kg/día (dosis máx.: 3 g/día)	v.o. i.v. (glucosa al 5 o 10% y frasco de vidrio)	Defecto primario y secundario de carnitina	Suministro directo
		Betaina anhidra	Cystidane® 1 g polvo oral	Dosis inicial: 100 mg/kg/día (repartido en dos dosis) Puede ir incrementándose hasta 150 mg/kg/día (niños > 10 años: 3 g/12 horas)	v.o.	Homocistinuria AAM con homocistinuria	Suministro directo

Tabla 9. Composición del botiquín de emergencia para metabopatías

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSES	VÍA	INDICACIÓN	ADQUISICIÓN
	Cisreamina	Cystagon® 50 mg cáps. Cystagon® 150 mg cáps.	Niños ≤ 12 años: 1,30 g/m ² /día repartido en cuatro dosis Niños > 12 años y > 50 kg: 2 g/día repartido en cuatro tomas	v.o.	Cistinosis nefropática	Suministro directo
Inhibidores de la síntesis/ quelantes de ácido láctico	Dicloroacetato Dicloropropionato	Ceresine® No comercializado	50 mg/kg/día en dos dosis 50 mg/kg/día en 1-2 dosis	i.v. i.v.	Acidosis láctica por defectos de PDH	Uso compasivo No comercializado
Quelantes de succinil-acetona	Nitisinona	Orfadin® 2 mg cáps. Orfadin® 5 mg cáps. Orfadin® 10 mg cáps.	1-2 mg/kg/día	v.o.	Tirosinemia tipo I	Suministro directo
Fármacos para la hiperamonemia	Benzoato sódico	Benzoato sódico 250 mg/5 ml amp. medicamentos extranjeros: Ammunol®: mezcla i.v. de benzoato y fenilbutarato sódico y Buphenyl® 500 mg comp.) Ammonaps® 250 g gránulos Ammonaps® 500 mg cáps.	Dosis de carga: 250 mg/kg a pasar en 90 minutos seguido de una PV: 250-500 mg/kg/día En niños mayores a dosis de 5,5 g/m ²	i.v. (dextrosa al 10%) v.o.	Hiperamonemia	Suministro directo
	Fenilbutirato sódico	Ammonaps® 250 g gránulos Ammonaps® 500 mg cáps.	200-600 mg/kg/día	v.o.	Hiperamonemia	Suministro directo
	Carbamilglutamato	Carbaglut® 200 mg comp. dispersables	Dosis de choque: 100 mg/kg Dosis de mantenimiento: 100 mg/kg/día en 3-4 dosis junto a las comidas	v.o.	Hiperamonemia	Suministro directo

Hipoglucemiantes (hiperinsulinismo grave)	Hidrocortisona	Actocortina® amp.	5 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis	i.v.	Hiperinsulinismo	Suministro directo
	Glucagón	Glucagon-Get Hypoklyt® 1 mg	D ₀ : 30-100 mcg/kg (máx. 1 mg/dosis) D _m : 5-20 mcg/kg/hora en infusión s.c.	i.v.	Hiperinsulinismo	Suministro directo
	Diazóxido	Proglidem® 25 mg cáps. Proglidem® 100 mg cáps.	10-25 mg/kg/día (repartido en cuatro dosis)	v.o.	Hiperinsulinismo	Medicamento extranjero
	Octreótido	Sandostatim® 100 µg amp. Sandostatim® 500 µg amp.	20-30 mcg/kg/día (repartido en 2-4 dosis)	i.v.	Hiperinsulinismo	Uso fuera de indicación en FT
Antioxidantes	Vitamina C	Ácido ascórbico® 1 gr/5 ml amp. Ácido ascórbico® 750 mg comp.	50-60 mg/kg/día	v.o., i.v.	IHF Homocistinuria Tirosinemias Alcaptonuria Déficit de GS Enfermedades OXPHOS	Suministro directo
	Vitamina K ₃ (menadiona)	Konakion® 2 mg amp.	1 mg/kg/día	v.o., i.v.	Enfermedades OXPHOS	Suministro directo
Otros	L-dopa + carbidopa	Sineme® 100/25 mg Sineme® 250/25 mg	L-dopa: 2-10 mg/kg/día Carbidopa: 1-2 mg/kg/día	v.o.	Fenilcetonuria maligna	Uso fuera de indicación en FT
	Dextrometorfano	Romilar®	5-35 mg/kg/día	v.o.	Hiperiglicemia no cetósica	Uso fuera de indicación en FT

ECU; enfermedades del ciclo de la urea; FT: ficha técnica; GS: glutatión sintetasa; HPA: hiperfenilalaninemia; IHF: intolerancia hereditaria a la fructosa; PKU: fenilcetonuria (HPA por déficit enzimático). El suministro directo supone la libre adquisición a los laboratorios farmacéuticos. El uso fuera de indicación en FT implica la petición del consentimiento informado del paciente y la autorización por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo previa presentación de un informe clínico justificativo y autorización de la Dirección Médica del Centro. El uso compasivo implica los mismos trámites que el uso fuera de indicación en FT pero se refiere a medicamentos no comercializados en nuestro país. El medicamento extranjero implica la solicitud individualizada en aquellos sin stock disponible o la reposición de este stock al Ministerio de Sanidad y Consumo. La formulación magistral implica la adquisición de la materia prima a los laboratorios habilitados para ello o la encomendación, según la legislación vigente, de dicha elaboración a laboratorios previamente certificados para elaboración a terceros.

Tabla 9 (cont.). *Composición del botiquín de emergencia para metabolopatías*

los ECM más conocidos en nuestro medio, así como información acerca de su dosificación, administración, adquisición y utilización. El conjunto de los medicamentos más urgentes, así como la sinopsis de toda la información necesaria para el abordaje terapéutico, es lo que se ha definido como botiquín de emergencia para metabopatías (58). Su composición puede variar, ya que en función de la casuística cada hospital debe adaptar su contenido básico, aunque parece lógico pensar en la cobertura de los fármacos de urgencia vital. Las normas básicas para su establecimiento han de incluir que: el abordaje terapéutico, junto con las dosificaciones, que, en cada caso, esté perfectamente protocolizado; que dichos protocolos incluyan el sistema de obtención del fármaco; y que se difundan y sean perfectamente conocidos tanto por los miembros de la Unidad Clínica como por el personal del Servicio de Farmacia. La tabla 9 detalla los fármacos destinados al tratamiento de los síntomas más frecuentes ante una sospecha de ECM (tratamiento de las fases aguda o subaguda), especificándose las dosificaciones recomendadas y la vía de administración, así como sus condiciones de uso y las vías de adquisición.

A la hora de establecer un botiquín de emergencia hay que tener en cuenta dos aspectos: que los ECM se engloban dentro de las denominadas "enfermedades raras" y, por tanto, tienen muy baja incidencia; y que hay que considerar también la caducidad y el coste de estos productos; por ello lo más recomendable es poseer un stock reducido pero con una reposición ágil y continua. Con todo ello parece lógico que la ubicación del botiquín de emergencia esté centralizada en el Servicio de Farmacia para tener un mayor control de la organización y dispensación y evitar inmovilizaciones prolongadas de medicación, pérdidas por caducidad y roturas de stock. Adicionalmente, sería posible mantener en las Unidades de Hospitalización involucradas un pequeño almacenamiento de algunos fármacos, siempre que sea el farmacéutico el encargado de controlar su dispensación (58).

Es recomendable en los hospitales terciarios, sean o no de referencia para estas patologías, el conocimiento y establecimiento de los botiquines de emergencia, pues atienden de forma altamente especializada a los enfermos susceptibles de sufrir un ECM, lo que garantiza una mejora global de atención a estos pacientes.

Hasta el momento no existe regulación al respecto. Únicamente el interés común del personal facultativo médico y farmacéutico implicado en la gestión de los tratamientos para estas patologías está haciendo de este tema, hasta ahora tan desconocido, un campo de conocimientos cada vez más amplio, promoviendo la creación de botiquines individuales en muchos hospitales de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Ojembarrena Martínez E, Aquino Fariña L. *Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos*. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 165-72.
2. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo*. Ergón: Madrid; 2004.
3. Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P. *Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 63-98.
4. Arjona D, Dorao P. *Diagnóstico y manejo inicial de los errores congénitos del metabolismo*. En: Ruiz Domínguez JA, Montero Reguera R, Hernández González N, Guerrero-Fernández J, Galán de Dios J, Romero Albillos A (eds.). *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría*. 4.ª ed. *Publicación de libros médicos*: Madrid; 2003. p. 232-6.
5. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. *Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction*. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29: 261-74.
6. Jain A, Aggarwal R, Jeeva Sankar M, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. *Hypoglycemia in the newborn*. *Indian J Pediatr*. 2010; 77: 1137-42.

- 7. Baldellou Vázquez A, Ruiz-Echarri Zacaya MP, Campos Calleja C.** Hipoglucemias. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 251-61.
- 8. Arnoux JB, De Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al.** Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*. 2010; 86: 287-94.
- 9. Benjamin Glaser MD.** Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI). [Internet]. University of Washington: Seattle (WA); UpToDate; 2010. [Último acceso: 15 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- 10. Hussain K, Aynsley-Green A, Stanley CA.** Medications used in the treatment of hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism of infancy (HI). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2: 163-7.
- 11. Ferraz DP, Almeida MA, Mello BF.** Octreotide therapy for Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49: 460-7.
- 12. AEEG-Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis.** [Página web en internet]. AEEG: Murcia; 1999-2011. [Acceso el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.glucogenesis.org>.
- 13. Cabral A.** Enfermedades de almacenamiento del glucógeno y defectos de la gluconeogénesis. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 263-82.
- 14. Genzyme Europe (eds.).** Resumen de las características del producto Myozime®. [Monografía en internet]. Agencia española del medicamento y productos sanitarios: Madrid; 2006. [Último acceso el 3 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
- 15. Genzyme Corporation (eds.).** About the Center for Drug Evaluation and Research: Lumizyme®. [Monografía en internet]. FDA: Silver Spring, MD; 2010. [Último acceso el 15 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125291lbl.pdf.
- 16. Genzyme Corporation.** [Página web en internet]. Genzyme Corporation: Cambridge; 2002-2011. [Acceso el 17 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.lumizyme.com>.
- 17. Baldellou Vázquez A.** Errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 283-91.
- 18. Ruiz Pons M.** Errores congénitos del metabolismo de la fructosa. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 294-303.
- 19. Merck Serono Europe Limited (eds.).** Resumen de las características del producto (Kugar®). [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2009. [Último acceso el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.
- 20. Trefz FK, Belanger-Quintana A.** Sapropterin dihydrochloride: a new drug and a new concept in the management of phenylketonuria. *Drugs Today*. 2010; 46: 589-600.
- 21. Somaraju UR, Merrin M.** Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 16: CD008005.
- 22. Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A.** Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010; 100: 229-33.
- 23. Díaz Fernández C, Jara Vega P.** Tirosinemias. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 319-33.
- 24. Swedish Orphan (eds.).** Resumen de las características del producto Orfadin®. [Monografía en internet]. Agencia europea del medicamento: Londres; 2005. [Último acceso el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.
- 25. Santra S, Baumann U.** Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 1229-36.
- 26. Rodríguez de Córdoba S, Peñalva Soto MA.** Alcaptonuria. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 335-45.
- 26. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB, Sebring N, Bernardini I, Kaiser-Kupfer MI, et al.** Use of nitisinone in patients with alcaptonuria. *Metabolism*. 2005; 54: 719-28.
- 28. Couce ML, Balcells S, Dalmau J, Grinberg D, Rodés M, Vilaseca MA (eds.).** Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria. [Monografía en internet]. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo: Santiago de Compostela; 1985-2009. [Último acceso el 15 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://ae3com.eu>.

29. Couce Pico ML, Fraga Bermúdez JM. Homocistinuria y alteraciones del metabolismo de folatos y vitamina B₁₂. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 357-66.
30. Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab*. 2006; 88: 201-7.
31. Orphan Europe (eds.). *Resumen de las características del producto Cystadane®*. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2007. [Último acceso el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.
32. Baldellou Vázquez A, Salazar García-Blanco MJ, García Jiménez MC. Hiperglicemia no cetósica. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 347-55.
33. García-Pérez A, Martínez-Granero MA, Martín-Ancel AM, Bonet-Serra B, García-Muñoz MJ, García-Segura JM, et al. Clinical progress of neonatal non-ketotic hyperglycinemia under treatment. *Rev Neurol*. 2004; 39: 727-30.
34. Korman SH, Wexler ID, Gutman A, Rolland MO, Kanno J, Kure S. Treatment from birth of nonketotic hyperglycinemia due to a novel GLDC mutation. *Ann Neurol*. 2006; 59: 411-5.
35. Prats Viñas JM. Aciduria glutárica tipo I. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 387-92.
36. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Prieto Perera JA, Andrade Lodeiro F, Ibáñez Ruiz M. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP). En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 377-86.
37. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 367-75.
38. Pérez-Cerdá Silvestre C, Merinero Cortés B. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 393-406.
39. De Luis Román DA, Izaola Jáuregui O. Maple syrup disease: a rare entity that we must know. Review of its dietetic management. *An Med Interna*. 2005; 22: 493-7.
40. Kalkan Ucar S, Coker M, Habif S, Saz EU, Karapinar B, Ucar H, et al. The first use of N-carbamylglutamate in a patient with decompensated maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis*. 2009; 24: 409-14.
41. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med*. 2011; 4: 21-8.
42. Aldámiz-Echevarría Azuara L, Pérez de Nanclores Leal G, Alustiza Martínez E. Dislipemias genéticas. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 441-57.
43. Merkens LS, Connor WE, Linck LM, Lin DS, Flavell DP, Steiner RD. Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res*. 2004; 56: 726-32.
44. Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inher Metab Dis*. 2007; 30: 375-87.
45. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr*. 2001; 55: 524-34.
46. Pintos Morell G, Díaz Gómez A, Galán Ortega A. Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 429-40.
47. Pineda Marfá M, Artuch Iriberrí R. Tratamientos en las enfermedades mitocondriales. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 531-40.
48. Sanjurjo Crespo P, Rubio Zamora V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 541-51.
49. Asociación Española de Pediatría. [Página de internet]. Junta Directiva de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición: Madrid; 2010.

Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. [Último acceso el 15 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos>.

50. Grupo de consenso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias. Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. [Internet]. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2009. [Acceso el 14 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>.

51. The Medical Biochemistry Page. [Página de internet]. King MW: California; c1996-2011. Nitrogen Metabolism and the Urea Cycle. [Actualizado el 13 de febrero de 2011; último acceso el 19 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org/nitrogen-metabolism>.

52. Orphan Europe (eds.). Resumen de las características del producto Ammonaps®. [Monografía en internet]. Agencia europea del medicamento: Londres; 2009. [Último acceso el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.

53. Orphan Europe (eds.). Resumen de las características del producto Carbaglu®. [Monografía en internet].

Agencia europea del medicamento: Londres; 2009. [Último acceso el 17 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.

54. Martín Hernández E, García Silva MT. Trastornos del metabolismo del glutatión. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 603-12.

55. Ristoff E, Larsson A. Inborn errors in the metabolism of glutathione. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 16.

56. Jain A, Buist NR, Kennaway NG, Powell BR, Auld PA, Mårtensson J. Effect of ascorbate or N-acetylcysteine treatment in a patient with hereditary glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr.* 1994; 124: 229-33.

57. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Andrade Lodeiro F, Prieto Perera JA. Organización de un centro terciario para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 195-203.

58. Fernández-Llamazares CM, Serrano ML, Manrique-Rodríguez S, Sanjurjo M. Setting up an emergency stock for metabolic diseases. *Clin Ter.* 2010; 161: 523-8.