



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias de la Salud
Licenciatura en Nutrición**

**Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.
Importancia del tratamiento nutricional.**

Nº 210

Luciana V. Polito

Tutora: María Bernarda Pirovano

Departamento de Investigaciones
Agosto 2007

Agradecimientos

A mis padres José María y Liliana por guiarme en el camino de la vida.

A mi tutora la Lic. Bernarda Pirovano, quien paciente y generosamente me dedicó su tiempo y predisposición para concretar este trabajo.

A mi querida amiga Mabel Salgado por los momentos dedicados a esta tesina.

A Marina Fascetto que gracias a su amistad y apoyo incondicional pude concretar este trabajo.

Al FESEN, especialmente a la Dra. Marina Szlago por facilitarme la información necesaria para llevar a cabo este trabajo.

Índice

| | |
|---|----|
| Agradecimientos..... | 3 |
| 1. Introducción..... | 7 |
| 2. Perspectiva histórica..... | 8 |
| Capítulo I | |
| 3. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce..... | 9 |
| 3.1 Nombres alternativos..... | 9 |
| 4. Etiología de la enfermedad..... | 9 |
| 5. Incidencia..... | 10 |
| 6. Patogenia y genética..... | 10 |
| 6.1 Genética..... | 10 |
| 6.1.1 Probabilidades de heredar un rasgo..... | 11 |
| 6.2 Patogenia..... | 11 |
| 6.2.1 Localización bioquímica de EOJA..... | 12 |
| 6.3 Características bioquímicas de los aminoácidos..... | 12 |
| 6.3.1 Valina..... | 12 |
| 6.3.2 Leucina..... | 13 |
| 6.3.3 Isoleucina..... | 13 |
| 7. Clasificación de EOJA..... | 13 |
| 7.1 Clásica..... | 14 |
| 7.1.1 Diagnóstico..... | 14 |
| 7.1.2 Tratamiento..... | 14 |
| 7.1.3 Pronóstico..... | 15 |
| 7.2 Intermitente..... | 15 |
| 7.2.1 Tratamiento..... | 15 |
| 7.3 Leve o intermedia..... | 15 |
| 7.4 Con respuesta a la tiamina..... | 15 |
| 7.5 Por déficit en la subunidad E3..... | 16 |
| 7.5.1 Laboratorio..... | 16 |
| 7.5.2 Tratamiento..... | 16 |
| 7.5.3 Pronóstico..... | 16 |
| 8. Manifestaciones clínicas..... | 17 |
| 8.1 Forma de inicio neonatal grave..... | 17 |
| 8.2 Forma de inicio tardío intermitente..... | 17 |
| 8.3 Forma crónica progresiva..... | 17 |
| 8.4 Sintomatología clínica..... | 17 |
| 8.4.1 Forma clásica..... | 17 |
| 8.4.2 Forma intermedia..... | 17 |
| 8.4.3 Forma intermitente..... | 17 |
| 8.4.4 Forma sensible a la tiamina..... | 17 |
| 8.4.5 Deficiencia en la subunidad E3..... | 17 |
| 8.5 Síntomas..... | 18 |
| 9. Diagnóstico..... | 18 |
| 9.1 Análisis bioquímicos específicos..... | 18 |
| 9.1.1 Análisis de aminoácidos en plasma y orina..... | 19 |
| 9.1.2 Análisis de ácidos orgánicos en plasma y orina..... | 21 |
| 9.1.2.1 Cetosis..... | 21 |
| 9.1.2.2 Acidosis..... | 21 |
| 9.1.3 Diagnóstico enzimático..... | 22 |
| 9.1.3.1 Neonatal..... | 22 |
| 9.1.3.2 Prenatal..... | 22 |
| 9.2 Estudios moleculares..... | 22 |
| 9.3 Diagnóstico diferencial..... | 22 |

Capítulo II

| | |
|--|----|
| 10. Tratamiento general..... | 23 |
| 10.1 Fase aguda | 23 |
| 10.2 Fase de mantenimiento | 23 |
| 10.2.1 Objetivo | 24 |
| 11. Tratamiento dietoterápico | 24 |
| 11.1 Alimentos permitidos, prohibidos y que se deben controlar en EOJA..... | 25 |
| 11.2 Contenido promedio de LEU, VAL, ISOLEU, proteína, grasa y energía por porción | 25 |
| 11.3 Verduras y frutas con menor contenido de leucina | 25 |
| 11.4 Necesidades nutricionales..... | 25 |
| 11.5 Componentes esenciales de la dieta..... | 26 |
| 11.6 Proteínas y Errores Congénitos del Metabolismo | 26 |
| 12. Tratamiento dietoterápico de mantenimiento | 26 |
| 12.1 Concentraciones plasmáticas recomendables de AACR en EOJA..... | 26 |
| 13. Tratamiento dietoterápico durante las descompensaciones | 27 |
| 13.1 Régimen de emergencia en EOJA..... | 27 |
| 13.2 Régimen de emergencia con Doucal | 27 |
| 13.3 Cuidados cuando el paciente se encuentra enfermo | 27 |
| 14. Monitorización de la dieta..... | 28 |
| 14.1 Seguimiento nutricional a largo plazo | 28 |
| 15. Complicaciones | 29 |
| 16. Pronóstico..... | 29 |
| 16.1 Datos a tener en cuenta por los padres | 29 |
| 16.2 Pautas después de la confirmación del diagnóstico | 29 |

Capítulo III

| | |
|--|----|
| 17. Prevención y Pesquisa Neonatal..... | 30 |
| 17.1 Prevención..... | 30 |
| 17.2 Pesquisa Neonatal | 30 |
| 17.2.1 Historia de la pesquisa neonatal | 30 |
| 17.3 Investigación | 30 |
| 17.3.1 Espectometría de Masa en Tándem | 31 |
| 17.4 Programa de Pesquisa Neonatal | 31 |
| 17.4.1 Ley 10.429 | 32 |
| 17.4.2 Solicitud de la prueba para detección de EOJA..... | 33 |
| 17.4.3 Estrategia de pesquisa..... | 33 |
| 18. Grupo de trabajo..... | 33 |
| 19. Grupo de apoyo a la familia con hijos con EOJA | 33 |
| 20. Embarazo y EOJA..... | 34 |
| 20.1 Análisis bioquímicos en embarazadas con EOJA..... | 34 |
| 20.2 Razones médicas para la suplementación | 34 |
| 20.3 Consecuencias sobre el embarazo de una Enfermedad heredo-metabólica fetal | 35 |
| 20.4 Enfermedades heredo-metabólicas que no afectan el desarrollo embrionario..... | 35 |
| 20.5 La leche materna en la dieta de los Errores Congénitos Metabólicos..... | 35 |
| 20.6 Indicaciones y contraindicaciones | 36 |
| 21. Conclusión | 36 |
| 22. Anexos | 36 |
| 22.1 Anexo I..... | 36 |
| 22.2 Anexo II..... | 40 |
| 22.3 Anexo III..... | 42 |
| 22.4 Anexo IV | 57 |
| 22.5 Anexo V | 58 |
| Bibliografía | 59 |

1. Introducción

La Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce o EOJA es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, perteneciente al grupo de los Errores Congénitos Metabólicos, que afecta la capacidad del organismo para metabolizar los tres aminoácidos esenciales de cadena ramificada, leucina, isoleucina y valina (AACR)¹, que deberán obtenerse de la proteína dietética. La incidencia de esta enfermedad varía de acuerdo al grupo étnico estudiado, siendo en los países anglosajones de 1 en 185.000 nacidos vivos y en países latinos de 1 en 60.000, excepto en la población Mennonita que existe una alta consanguinidad y portadores de una de las mutaciones que producen la forma más aguda, con una incidencia de 1 en 176 nacidos vivos.²

Esta patología puede manifestarse de cinco maneras: clásica, intermitente, leve o intermedia, con respuesta a la tiamina y por déficit en la subunidad E3, siendo la primera la que presenta las manifestaciones clínicas más graves como hipertensión, rigidez muscular, letargia, coma, convulsiones e hipoglucemia entre otras.³

El diagnóstico se confirma por la presencia de concentraciones elevadas de AACR en sangre y orina, además de sus cetoácidos en sangre y orina. La mayoría de los pacientes no tratados afectados con la forma clásica fallecen en los primeros meses de vida debido a las crisis metabólicas o deterioro neurológico. Es por eso que si el tratamiento de la forma neonatal se inicia en la primera semana de vida, puede observarse un desarrollo físico y mental normal.

El tratamiento inicial de un neonato con EOJA requiere una restricción severa y rápida en los niveles de AACR. Niveles elevados de leucina son muy tóxicos y pueden producir lesiones cerebrales resultando un retraso mental, dificultades neurológicas al caminar y hablar, convulsiones e incluso la muerte. La normalización de los AACR, particularmente leucina, restringiendo el producto de los mismos, sin deteriorar el crecimiento y desarrollo intelectual es la meta de la terapia dietética, que será de por vida. No obstante, la dieta se centra en una fórmula sintética que puede ser mezclada con alimentos naturales. Esta enfermedad puede ser controlada y recibir el tratamiento adecuado para que niño se desarrolle normalmente, si se detecta mediante la Pesquisa Neonatal.⁴

1. Ver ampliación en características de los tres aminoácidos en p. 13-14.

2. Rizzardini, M. Pediatría. 1999. p.789.

3. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, 2000. p. 389

4. Ver ampliación de Pesquisa Neonatal y su Ley de en p 44.

2. Perspectiva histórica

En 1954, Menkes⁵ y colaboradores divulgaron que una familia perdió a 4 chicos antes de cumplir los 3 meses debido a un desorden neurodegenerativo, con convulsiones, apatía, anorexia y trastornos respiratorios. La orina de estos bebés tenía un olor característico a jarabe de arce (azúcar quemada). Por lo tanto, este desorden fue llamado Enfermedad de la orina del azúcar del arce y, más adelante, del jarabe de arce.⁶

En Inglaterra fue llamada por primera vez "leucinosis" que indica más apropiadamente el aumento sanguíneo y urinario de los aminoácidos ramificados en estos pacientes.

En los años siguientes, Dancis⁷ y colaboradores identificaron los compuestos patogénicos como los aminoácidos con cadenas conectadas y sus ácidos correspondientes. En 1960, demostraron que el defecto enzimático en EOJA, estaba en el nivel de la descarboxilación de los aminoácidos con cadenas conectadas.

Snyderman⁸ y colaboradores iniciaron el primer tratamiento dietético acertado de EOJA restringiendo el producto de los aminoácidos con cadenas conectadas.

En 1971, Scriver⁹ y colaboradores divulgaron el primer caso de EOJA con respuesta a la tiamina. El complejo ácido con cadenas conectadas de la deshidrogenasa alfa-alfa- keto (BCKD) fue purificado y caracterizado en 1978.

Menkes encontró en un paciente de Westall¹⁰ y colaboradores una excreción aumentada de ácido α -cetoisocaproico, α -ceto- β -metilvaleriánico y α -cetoisovaleriánico a nivel urinario. Dichos ácidos son el producto de transaminación de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina respectivamente.

El origen del olor que presenta la orina aún no ha sido elucidado. Según las investigaciones de Menkes podría ser determinado por la presencia de aldehídos polímeros del ácido α -hidroxibutírico. De este modo se había reconocido a la leucinosis, como una nueva alteración del metabolismo de los aminoácidos que determina la lesión cerebral metabólica. En esta enfermedad se encuentra bloqueada la descarboxilación oxidativa de los 3 aminoácidos ramificados luego de producida la transaminación. La ubicación exacta del bloqueo dentro de los tres pasos de la reacción de descarboxilación oxidativa, no ha sido aclarado hasta el momento. En razón de la alteración de la descarboxilación entran en juego vías metabólicas colaterales que se traducen en una mayor formación y excreción de los α -hidroxiácidos, análogos de los aminoácidos ramificados. En este proceso también se produce la aloisoleucina.

Un grupo de médicos describieron en 1961 una variante benigna de la leucinosis en una niña de 3 ½ años que hasta entonces se había desarrollado mental y físicamente normal, sin dieta. A los 16 meses se produjo un estado de ataxia y coma con hiporreflexia de extremidades inferiores, movimientos coreo-atetósicos de los brazos en presencia de una otitis media. Hasta finalizar el segundo año de vida se produjeron otros 3 episodios de pre-coma con ataxia, observándose asimismo que la orina presentaba el olor característico. En los ataques comatosos se pudo determinar una excreción aumentada de α -cetoácidos así como de leucina, isoleucina y valina en orina; en los intervalos asintomáticos dichos metabolitos se hallaban en cantidades normales. Suspendida la ingesta de leche no se volvieron a producir los ataques.

En un hermano menor, mentalmente normal, se produjo el primer episodio de ataxia a los 10 meses de edad con una infección de las vías respiratorias.

En 1983 la primera revista de información acerca de EOJA fue impresa y distribuida por los EEUU y Canadá. Hasta el presente ha continuado ofreciendo información sobre los últimos tratamientos, dietas, reportes sobre los avances en la investigación para una cura, noticias familiares y temas relacionados.

Los nativos de Canadá preparaban la miel de maple (jarabe de arce) haciendo agujeros en los árboles de éste, donde colectaban la savia y luego la depositaban en un recipiente. Luego le ponían leña ardiente que calentaba la savia evaporando el contenido de agua y convirtiéndola en miel. La savia representa a la mujer, la leña ardiente al hombre y el resultado, la dulce miel de maple o jarabe de arce, a los niños.

Los primeros pioneros canadienses utilizaban grandes calderas para calentar la savia de los maples. Surtidores de metal son empotrados en los maples a finales del invierno cuando la savia comienza a derretirse, es por eso que tiene un costo elevado en el mercado. Con la presión creada, la savia sale de los surtidores a recipientes que cuelgan de éstos. Un árbol grande puede tener hasta cuatro agujeros surtiendo savia. Se requieren 40 litros de savia para hacer 1 litro de miel de maple. En general, un agujero produce 40 litros de savia. El 75-80% del jarabe de arce del mundo es producido en Quebec.¹¹

5. Biografía: Químico norteamericano.

6. Instant Access to the minds of medicine: <http://www.emedicine.com> [Consulta: 31 de mayo 2005]

7. Biografía: J. Dancis, médico norteamericano contemporáneo.

8. Biografía: Antropólogo; (1958 – 1995).

9. Biografía: Dr. Charles Scriver, 1930; Montreal, Québec. Pionero en la investigación genética, especialmente el raquitismo en chicos.

10. Biografía: F. C. Westall, neurólogo.

11. MSUD Family Support Group: <http://www.musd-support.org> [Consulta: 19 de Julio de 2005]

Las características genéticas de la raza humana se han modificado muy poco desde la era paleolítica (hace aproximadamente 40.000 años). Suponiendo una tasa de mutación de 0.5% por cada 10^6 años, se puede asumir que desde entonces no se han producido cambios importantes en el genoma, lo que indica que nuestros genes son semejantes a los del hombre de esa época.

Sin embargo, los seres humanos de la actualidad se enfrentan a situaciones ambientales muy diferentes a las que se enfrentó en aquella época.

A través de la historia se han presentado algunos cambios en los patrones de alimentación como por ejemplo el inicio de la agricultura y la selección de razas animales para el consumo humano. Es evidente que, en los últimos 150 años, además de las variaciones en la alimentación también han ocurrido cambios en el estilo de vida así como la exposición a sustancias tóxicas que influyen en el metabolismo que es controlado genéticamente, lo que favorece la aparición de enfermedades que involucran componentes genéticos y nutricionales como cáncer, diabetes y obesidad entre otras.

Por lo tanto, es muy probable que la aparición de las patologías señaladas reaccionen mejor a los cambios en la alimentación y estilo de vida que a modificaciones en el genotipo de la población.

Capítulo I

3. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

3.1 Nombres alternativos

- Deficiencia de BCKD (branched-chain α -keto acid dehydrogenase)¹²
- Deficiencia de cadena ramificada de la deshidrogenasa del cetoácido alfa.
- Cetonuria de cadena ramificada I.
- MSUD (Maple Syrup Urine Disease).¹³
- Cetoaciduria de cadena ramificada.¹⁴

4. Etiología de la enfermedad

EOJA es una enfermedad autosómica recesiva¹⁵, cerebral degenerativa, asociada con un olor característico al jarabe de arce, que como se nombró anteriormente es una miel que se hace a partir de la savia de unos árboles llamados maple de Canadá.

También conocida como MSUD (Maple Syrup Urine Disease, por su sigla en inglés), esta enfermedad tiene como base un bloqueo en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, por lo que también recibe el nombre de cetonuria de cadenas ramificadas. El defecto se produce por la deficiencia de la enzima deshidrogenasa de cetoácidos alfa de cadena ramificada, complejo enzimático mitocondrial que normalmente convierte los cetoácidos alfa en sus ésteres de acil-CoA. Este bloqueo metabólico tiene como consecuencia la acumulación de los aminoácidos de cadena ramificada y sus cetoácidos respectivos.¹⁶

Los aminoácidos de cadena ramificada, leucina, isoleucina y valina (VIL)¹⁷ existen en concentraciones elevadas en sangre y orina, y éstos a su vez contienen los cetoácidos análogos de aquellos aminoácidos.^{18 19 20}

Según la presentación clínica, o la respuesta terapéutica a la tiamina, se reconocen 5 tipos de EOJA, que en la clasificación de la misma se detallarán sus causas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de cada una.

- EOJA clásica.
- EOJA intermitente.
- EOJA leve.
- EOJA con respuesta a la tiamina.
- EOJA por déficit en la subunidad E3.²¹

[Consulta: 28 de julio 2005]

12. Chiang, D; Shih, V. Scriver, Maple Urine Syrup Disease. Capítulo 87, 2001. p. 1971-1994.

13. Mahan, L; Escott-Stump, S. Nutrición y Dietoterapia de, Krause, 2001.p. 1082

14. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, www.ae3.com.org. [Consulta: 27 de julio 2005] p. 2-15.

15. Ver diagrama de herencia autonómica recesiva en p. 11.

16. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. Op.Cit. p. 2-15

17. Ver ampliación de las características de los tres aminoácidos en las p. 13-14.

18. Abdalá, A. Medicina interna, 1996. p. 318-319.

19. Cornejo, V. [et. al.] Revista Chilena de Pediatría, 65, (1994) p. 69-71

20. Ver ampliación de los tres aminoácidos. Op. Cit.

21. Chuang, D; Shih, V. Scriver, Maple Syup Urine Disease, Op. Cit. p. 1981-1985.

5. Incidencia

La incidencia de esta enfermedad es variable y diferente en distintas poblaciones. En países anglosajones es de 1 en 185.000 – 300.000 nacidos vivos, esta cifra variará dependiendo del lugar exacto donde se ubique dicha población.²² En cambio en España es de 1 en 40.000 – 60.000 nacidos vivos.²³ Un caso curioso presenta la comunidad “Mennonita”²⁴, por la alta consanguinidad²⁵, donde la frecuencia de portadores de alguna de las mutaciones que producen las formas más agudas es de 1 en 175 nacidos vivos.²⁶ Los pacientes afectados de esta población son homocigotos para una mutación específica del gen de la subunidad E1 α .²⁷

6. Patogenia y Genética

6.1 Genética

EOJA es una enfermedad genética autosómica recesiva. Esto significa que ambos padres de un niño con esta enfermedad deben acarrear una mutación en el mismo gen (mismo código genético). Estos genes mutados no funcionan normalmente, causando así la enfermedad. A la persona con una mutación genética se la llama *portador*. Estos no son afectados por un gen anormal, al igual que todos somos portadores de códigos genéticos, como aquellos para el color de ojos o del cabello, todos somos portadores de varios genes anormales que causan enfermedades.²⁸

Cada persona tiene dos genes que codifican la actividad de la enzima involucrada en la asimilación de los aminoácidos de cadena ramificada o AACR, un gen proviene de la madre y un gen del padre. Si un gen funciona normalmente pero el otro no, entonces la persona es portadora de EOJA. Si ninguno de los genes funciona normalmente, entonces esa persona padece de EOJA. Pero puede recibir un gen normal de cada padre y no tener ningún gen mutado de la enfermedad.

El niño recibe un gen de cada uno:

- Cuando los dos padres son *portadores*, existe la posibilidad de que 1 de 4 embarazos, el bebé reciba un gen defectuoso de cada padre y así contraiga la enfermedad.
- 2 de 4 que el bebé reciba un gen defectuoso y un gen normal y así sea *portador*.
- 1 en 4 que el bebé reciba 2 genes normales, y así no le transmiten la enfermedad a sus descendientes.²⁹

La [herencia](#) de enfermedades, anomalías o rasgos genéticos se describe tanto por el tipo de cromosoma en que se encuentra el gen anormal (autosómico o cromosoma sexual), o porque el mismo gen sea dominante o recesivo. Esto se debe a si un solo gen defectuoso de uno de los padres (herencia dominante) o ambas copias del gen (una de cada padre) son defectuosas (herencia recesiva).

Las enfermedades autosómicas se heredan por medio de los cromosomas no sexuales (pares 1 a 22) y las ligadas al sexo se heredan a través del cromosoma X, uno de los “cromosomas sexuales” (las enfermedades no se heredan por medio del cromosoma Y).

22. Chuang, D; Shih, V. Scriver, Maple Syup Urine Disease, Op. Cit. p. 1987

23. Revista Chilena de Pediatría, vol 65, n°1, pág. 32-36.

24. Ver ampliación de Mennonitas en anexo II, p. 60..

25. Rizzardini, M. Pediatría. Op.Cit. p.789.

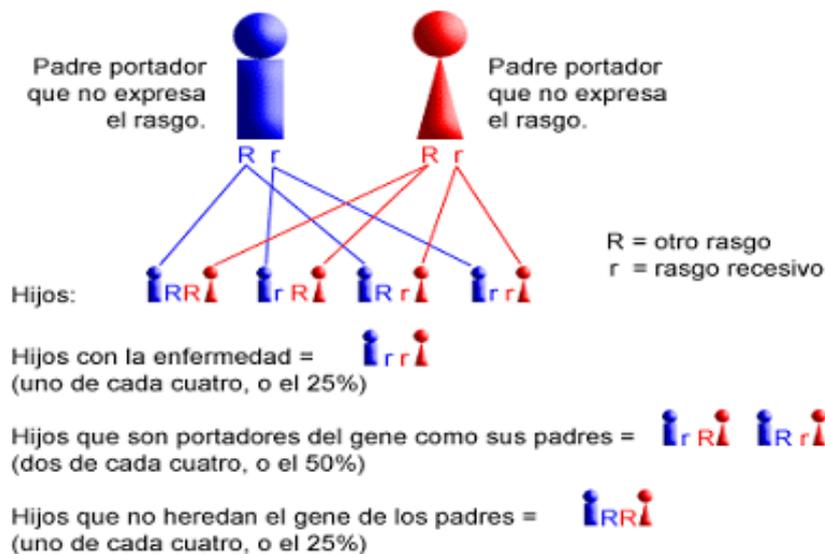
26. Rizzardini, M. Pediatría. Op.Cit. p. 789-790.

27. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op.Cit. p. 389.

28. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit. p.389-392.

29. Instant Access to the minds of medicine: <http://www.emedicine.com> Op.Cit.

Diagrama de herencia autosómica recesiva



6.1.1 Probabilidades de heredar un rasgo

Si ambos padres son portadores de un rasgo autosómico recesivo, existe un 25% de probabilidades de que un hijo herede los dos genes anormales y por lo tanto desarrolle la enfermedad y un 50% de probabilidades de que un hijo herede sólo un gen anormal (siendo así portador).³⁰

Esto no significa que los hijos obligatoriamente *estarán* afectados, pero sí significa que cada hijo tiene 1 posibilidad en 4 de heredar la enfermedad y una posibilidad 50:50 de ser portador.³¹

6.2 Patogenia

En esta enfermedad, los niveles elevados de leucina, isoleucina y valina se pueden detectar en sangre. La concentración creciente de los AACR es causada por una actividad deficiente heredada de la descarboxilasa.

La descarboxilación de la leucina, isoleucina y valina se efectúa mediante un sistema enzimático complejo, que utiliza pirofosfato de tiamina como coenzima.

Esta enzima mitocondrial consta de cuatro subunidades: $E1\alpha$, $E1\beta$, $E2$ y $E3$. La última fracción es compartida por otras dos deshidrogenasas del organismo, la piruvato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa. El déficit de este sistema enzimático ocasiona EOJA, así llamada por el olor que despiden los líquidos corporales, especialmente la orina.

El metabolito más tóxico es el cetoácido 2-oxoisocaproico, derivado de la leucina. El complejo enzimático 2-oxoácido deshidrogenasa está compuesto por las unidades $E1$, $E2$ y $E3$. La unidad $E1$ es dependiente de tiamina y consta de 2 subunidades a y b y todo el complejo se organiza en torno a $E2$.³²

Los pacientes con la forma clásica pueden tener déficit de las subunidades $E1a$, $E1b$ o $E2$. El de la $E1a$ se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19, el $E1b$ en el brazo corto del cromosoma 6, el de $E2$ en el brazo corto del cromosoma 1 y el de la $E3$ en el brazo corto del cromosoma 7.

Cada unidad y subunidad está codificada en cromosomas diferentes y en cada una se han encontrado mutaciones responsables de la forma severa de la enfermedad.^{33 34}

30. Nacional Library of Medicine: <http://www.nlm.nih.gov> [Consulta:30 de mayo 2005]

31. Laboratorio de productos para EOJA: <http://www.shsna.com> [Consulta: 21 de octubre 2004]

32. Fundación Bioquímica Argentina: <http://www.fba.org.ar>. [Consulta: 24 de agosto 2004].

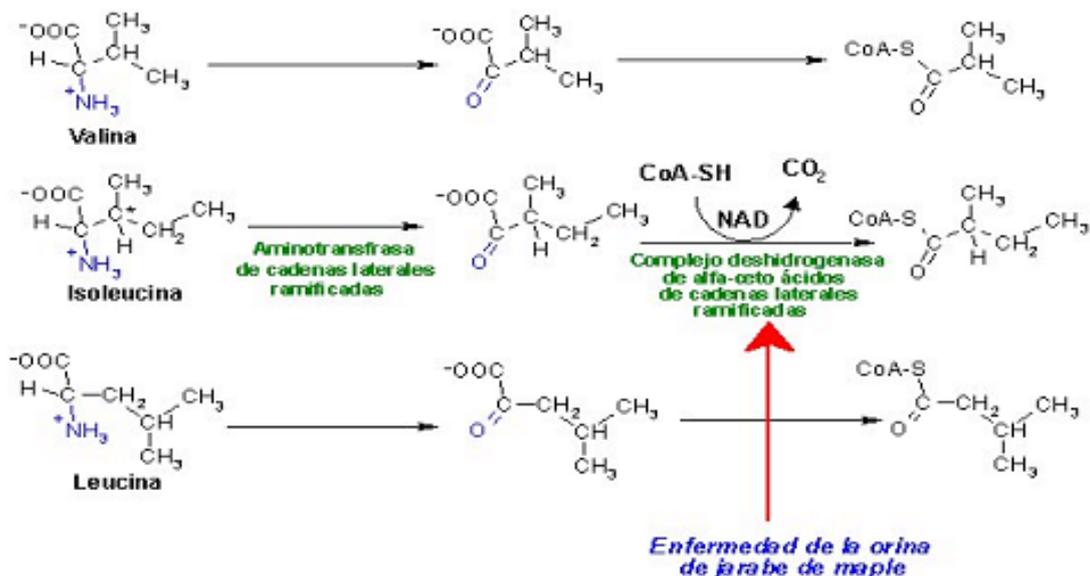
33. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit.

34. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389-391

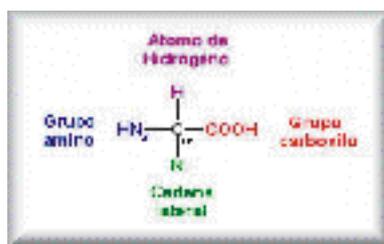
Cuadro 1³⁵

| Componente Enzimático | Ubicación Cromosómica |
|-----------------------|-------------------------------|
| E1 | 19q13.1 - q13.2 6p21 - p22 |
| E2 | 1p31 |
| E3 | 7q31 - q32 |

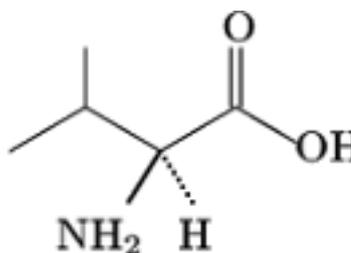
6.2.1 Localización bioquímica de EOJA



6.3 Características bioquímicas de los aminoácidos 36



6.3.1 Valina (ácido L-2-aminoisovaleriánico)

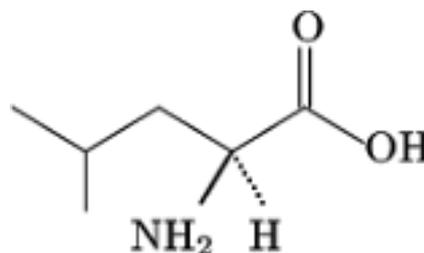


35. Laboratorios IACA: <http://www.iaca.com.ar> [Consulta: 27 de mayo 2005]

36. Murray R, [et.al] V. Bioquímica de Harper. 14ta ed. Buenos Aires: El manual moderno; 2002.

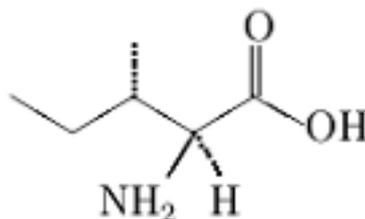
- Aminoácido que forma parte del código genético.
- Es esencial para la nutrición humana, ya que debe ser obtenido por medio de la dieta en cantidades adecuadas para satisfacer las necesidades del organismo.
- Se encuentra en altas concentraciones en los músculos y favorece la recuperación del mismo luego del ejercicio físico, además juega un papel importante en la cicatrización de heridas y crecimiento de nuevos tejidos.
- La deficiencia puede afectar la mielina que recubre los nervios.
- Las mejores fuentes dietéticas del valina incluyen la carne roja, productos lácteos, huevos, leche y queso. También se encuentra en abundancia en la proteína de soja.³⁷

6.3.2 Leucina (ácido L-2-amino-metilvaleriánico)



- Aminoácido neutro que forma parte del código genético.
- Esencial para la nutrición humana, y también deberá ser aportado por la dieta en cantidades necesarias.
- Junto con la isoleucina (esteroisómero de la isoleucina que no se encuentra normalmente en la sangre) y valina forman parte del conjunto de los aminoácidos de cadena ramificada.
- Ayuda a regular el nivel de azúcar en sangre, crecimiento, reparación del tejido muscular, producción de hormonas del crecimiento y cicatrización de heridas.
- La deficiencia es rara, ya que se encuentra presente en todos los alimentos que contengan proteínas: arroz moreno, trigo entero, habas, harina de soja, y carnes.³⁸

6.3.3 Isoleucina (ácido L-2-amino-3-metilvaleriánico)



- Aminoácido neutro que forma parte del código genético.
- Esencial para la nutrición humana y también deberá ser aportado por la dieta en cantidades necesarias para el organismo.
- Junto con la valina y leucina forman parte del grupo de los aminoácidos de cadena ramificada.
- Promueve la recuperación muscular después del ejercicio físico.
- Necesario para la formación de hemoglobina.
- Ayuda a la regulación del nivel de azúcar en sangre.
- Se encuentra involucrado en la coagulación sanguínea.
- Se lo encuentra en los alimentos ricos en proteínas como carne, pollo, pescado, huevos, productos lácteos y vegetales.³⁹

7. Clasificación de EOJA

Como se mencionó anteriormente, existen cinco clases de EOJA: clásica, intermitente, intermedia, con respuesta a la tiamina y con déficit en la subunidad E3. A continuación se detallarán las diferentes variantes de cada una y sus respectivas causas, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y pruebas de laboratorio entre otras.

37. Suplementos alimenticios para EOJA: <http://www.supplementnews.org/valine>. [Consulta: 28 de julio 2005]

38. Suplementos alimenticios para EOJA: <http://www.supplementnews.org/valine>. Op. Cit

39. Suplementos alimenticios para EOJA: <http://www.supplementnews.org/valine>. Op. Cit

7.1 Clásica

Se presenta en un recién nacido a término, luego de 5 a 10 días en que permanece asintomático.⁴⁰ Presenta las manifestaciones clínicas más graves.

- Los lactantes afectados que son normales al nacer, presentan vómitos y rechazo del alimento durante la primera semana de vida.
- A los pocos días, aparece letargia y coma. La exploración física revela la existencia de hipertonía y rigidez muscular, con opistótonos intensos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que produce un arqueamiento desde la nuca hasta los talones).⁴¹
- Los períodos de hipertonía se alternan con los de flaccidez.
- Los signos neurológicos se confunden con los de una sepsis generalizada o meningitis.
- La mayoría de los lactantes sufre convulsiones y habitualmente presenta hipoglucemia. La corrección de la glucemia no basta para mejorar la situación clínica.

7.1.1 Diagnóstico

Se sospecha por el olor característico a jarabe de arce, el sudor y cerumen. Suele confirmarse por el análisis de los aminoácidos, que revela incrementos importantes de las concentraciones plasmáticas de leucina, valina, isoleucina y aloisoleucina (esteroisómero de la leucina que no se encuentra normalmente en la sangre), así como un descenso de alanina. Los niveles de leucina casi siempre son más altos que los de los otros tres aminoácidos.

La orina contiene gran cantidad de leucina, isoleucina y valina, así como de sus respectivos cetoácidos. El estudio por neuroimagen (mediante un escáner y resonancia magnética) durante la fase aguda muestra edema cerebral, especialmente en el cerebro, la parte dorsal del tronco del encéfalo, el péndulo cerebral y la cápsula interna. Pasado el episodio agudo y a medida que avanza la edad, pueden aparecer hipomielinización y atrofia cerebral.⁴²

7.1.2 Tratamiento

Del episodio agudo se dirige a eliminar rápidamente los aminoácidos ramificados y sus metabolitos de los tejidos y líquidos orgánicos. Como la depuración renal de estos compuestos es escasa, la hidratación por sí sola no produce mejoría rápida.

La diálisis peritoneal es el recurso terapéutico más eficaz. Ésta consiste en la remoción por difusión de los productos de desecho de la sangre utilizando al peritoneo como membrana dialítica.⁴³

Para ello se coloca un catéter que conduce a la cavidad peritoneal por donde una solución de diálisis con alto contenido en dextrosa (dializado) se infunde. Luego de una cierta cantidad de horas, se remueve el dializado de la cavidad, conteniendo las toxinas y el exceso de líquidos acumulados en el paciente y vuelve a colocarse una nueva solución de diálisis. Cada uno de estos procedimientos se denomina "cambio" y son llevados a cabo por el paciente o familiar en su domicilio.

Existen tres modalidades principales de diálisis peritoneal:

- A) Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA): De 1 a 3 litros de dializado, 4 a 5 veces durante el día, con un cambio más prolongado durante la noche.
- B) Diálisis peritoneal continua cíclica (DPCC): Utiliza una máquina (cicladora) que realiza frecuentes cambios (4-5) de dializado mientras el paciente duerme y le permite permanecer con un solo cambio durante la noche.
- C) Diálisis peritoneal nocturna intermitente (DPNI): Se realizan los cambios (8-10) por la noche solamente con la cicladora, y durante el día el paciente no tiene líquido en el peritoneo.⁴⁴

A las 24 horas de iniciar el tratamiento, suele observarse un importante descenso de los niveles plasmáticos de leucina, isoleucina y valina. Hay que intentar detener el estado catabólico del paciente aportando calorías suficientes por vía oral o intravenosa.

Para tratar al enfermo que se ha recuperado de la fase aguda, se le deberá indicar una dieta baja en aminoácidos ramificados, pudiéndose preparar productos comerciales artificiales exentos de éstos.⁴⁵ Debido a que éstos no pueden sintetizarse en el organismo, deben añadirse pequeñas cantidades a la dieta; su cantidad calculará con especial cuidado realizando análisis frecuentes de los aminoácidos en plasma. Cuando la isoleucina en plasma de los lactantes afectados desciende hasta valores muy bajos, aparece un cuadro clínico que semeja la acrodermatitis enteropática (enfermedad autosómica recesiva

40. Rizzardini, M. Op. Cit. p.789-790.

41. Abdalá, A. Op. Cit. p.318-319

42. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389 p. 389-391

43. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389 p. 389-391

44. Torresani, M E, Lineamientos para el cuidado nutricional, 1999 p. 386-398

45. Ver anexo III, productos comerciales, en la p. 63.

que se caracteriza por una absorción deficiente de zinc, lo que produce lesiones cutáneas exematoides, alopecia, diarrea, infecciones bacterianas y micóticas intercurrentes, y por último, la muerte del paciente, estos síntomas se observan al principio del destete de la leche humana con el cambio a la leche de vaca); añadiendo isoleucina a la dieta se obtiene una mejoría rápida y completa. Los pacientes que padecen de esta enfermedad, deben seguir este plan alimentario de por vida.^{46 47}

7.1.3 Pronóstico

En niños afectados a largo plazo, sigue siendo reservado. Durante las situaciones de estrés, como una infección o intervención, pueden aparecer cetoacidosis intensa y edema cerebral, que desembocan en la muerte. Son secuelas frecuentes los déficit neurológicos y el deterioro mental.⁴⁸

7.2 Intermitente

Aparece durante la edad preescolar o adolescencia en pacientes previamente sanos. Los síntomas aparecen como un episodio agudo desencadenado por una infección, ayuno (incluso por el ayuno preoperatorio para una cirugía) o por un cambio en la ingesta, como ocurre en el momento del destete, con la introducción de fórmulas lácteas o alimentación sólida.

Los niños aparentemente sanos, al sufrir estrés por una infección o intervención quirúrgica presentan vómitos, olor a jarabe de arce, ataxia, letargia, deshidratación y coma. Durante estas crisis, los datos de laboratorio son indistinguibles de los de la forma clásica, y el paciente puede fallecer.

Los aminoácidos ramificados se encuentran elevados sólo durante las crisis, sin embargo el niño puede presentar lesión neurológica en función de la edad de comienzo y de la severidad de la crisis.⁴⁹

La muerte se puede producir en el primer episodio agudo, debido a un coma metabólico, neurológico, hepático, por una ataxia aguda o, incluso, por síntomas psiquiátricos. Si no muere y no es sometido a un estudio metabólico, entra en estado intercrítico, que cursa sin síntomas y con exámenes metabólicos reiteradamente negativos, de modo que una persona sin experiencia puede descartar erróneamente la enfermedad metabólica.⁵⁰ Es frecuente que los padres soliciten asesoría genética para saber si es probable que esto se repita, pero, si no se realizan estudios metabólicos y no se toman muestras en el momento de la urgencia, difícilmente se les podrá aconsejar.

7.2.1 Tratamiento

El tratamiento de la crisis aguda de esta variedad intermitente es similar al de la forma clásica. Una vez recuperado, aunque el enfermo tolere una dieta normal, se aconseja una alimentación baja en aminoácidos de cadena ramificada. En estos casos, la actividad de la deshidrogenasa es más elevada que en los de la forma clásica, pudiendo llegar hasta un 5 -20 % de la actividad normal.⁵¹

7.3 Leve o intermedia

Los niños afectados muestran un cuadro más leve después del período neonatal. Las manifestaciones clínicas son insidiosas y se limitan al sistema nervioso central. Los pacientes sufren retraso mental leve o moderado (después de los 5 meses), con o sin convulsiones, vómitos crónicos y retraso del crecimiento entre ligero y moderado. Además, suelen despedir un olor a jarabe de arce y excretar en la orina cantidades moderadas de aminoácidos ramificados y de sus derivados cetoácidos.

Es frecuente que estos niños sean diagnosticados durante una enfermedad intercurrente, cuando aparecen los signos y síntomas de EOJA clásica. La actividad de la deshidrogenasa representa un 15 – 25% de los valores normales. Se precisa un tratamiento dietético similar al de EOJA clásica y se recomienda un intento de tratamiento con tiamina, dado que las manifestaciones de algunos enfermos mejoran con esta sustancia.^{52 53}

7.4 Con respuesta a la tiamina

Algunos niños con formas leves o intermedias de EOJA tratados con dosis altas de tiamina presentan una mejoría clínica y bioquímica muy buena. Las dosis de tiamina necesarias, así como el tiempo de respuesta, son muy variables.

46. Ver cuadro 2 en p. 19-20.

47. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389-390

48. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389-390

49. Rizzardini, M. Pediatría. Op. Cit. p. 790.

50. Ver cuadro 2 Op. Cit.

51. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389 -390

52. Ver cuadro 2 Op. Cit.

53. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389 -390

Algunos niños mejoran con dosis de 10 mg/24 hs. durante tres semanas, como mínimo, antes de que se observe una respuesta favorable. Estos pacientes también necesitan dietas pobres en aminoácidos ramificados, además de suplementos de tiamina. La actividad enzimática en los que padecen EOJA es del 30 –40% de los valores normales.⁵⁴

7.5 Por déficit en la subunidad E3

Se trata de un trastorno poco frecuente. Los pacientes desarrollan acidosis láctica, además de EOJA, ya que la subunidad E3, es también el componente de la piruvato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenada.⁵⁵ Desde una perspectiva clínica, a los dos meses de edad se origina un trastorno neurológico progresivo que se manifiesta con hipotonía y retraso del desarrollo. Los movimientos anómalos progresan hasta la ataxia. El niño puede morir en la primera infancia.⁵⁶

7.5.1 Laboratorio

Estos estudios muestran acidosis láctica persistente con niveles plasmáticos elevados de lactato, piruvato y alanina. Se registra un aumento moderado en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos de cadena ramificada. Los pacientes excretan por la orina grandes cantidades de lactato, piruvato y α -glutarato, así como de los tres cetoácidos ramificados. Estos pacientes tienen un déficit en las subunidades E3 de la enzima deshidrogenasa.⁵⁷

7.5.2 Tratamiento

No se conoce ningún tratamiento eficaz. La restricción dietética de aminoácidos de cadena ramificada y el tratamiento con dosis elevadas de tiamina, biotina y ácido lipoico han resultado ineficaces.⁵⁸

7.5.3 Pronóstico

Este puede mejorar significativamente con un diagnóstico rápido y una dieta exenta de los AACR. Para poder prevenir las secuelas neurometabólicas graves, se dispone de una prueba de laboratorio rápida y específica que permite hacer un diagnóstico aún antes de que aparezcan los primeros síntomas. La determinación de los niveles de L-leucina en sangre obtenida entre 24 y 48 horas después de la primer ingesta completa y dentro de los tres primeros días de vida, constituye una excelente forma de establecer un diagnóstico rápido, que permite instaurar inmediatamente las medidas nutricionales adecuadas y así minimizar o anular los efectos neurotóxicos de los metabolitos, con lo que se consigue evitar el problema del retraso mental y del desarrollo.

La actividad enzimática puede medirse en los leucocitos y fibroblastos, lo que permite diagnosticar a los heterocigotos y también hacer un diagnóstico prenatal y neonatal, en cultivo de fibroblastos afectados.

Cuadro 2⁵⁹⁻⁶⁰

| FORMA DE PRESENTACIÓN | OBSERVACIONES CLÍNICAS | ALTERACIONES BIOQUÍMICAS | % DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA |
|-----------------------------|--|--|---------------------------|
| CLASICA | Encefalopatía neonatal aguda. | Niveles muy altos de leucina, valina, isoleucina y aloisoleucina. | 0 - 2 |
| INTERMEDIA | Retardo en el crecimiento y desarrollo. | Niveles moderadamente altos de leucina, valina, isoleucina y aloisoleucina. | 3 - 30 |
| INTERMITENTE | Episodios de ataxia y cetoacidosis relacionados con infecciones o situaciones de stress. | Los aminoácidos ramificados se encuentran elevados sólo en las situaciones de crisis. | 5 - 20 |
| CON RESPUESTA A LA TIAMINA | Retardo del crecimiento y desarrollo. | Los niveles de leucina, valina, isoleucina y aloisoleucina disminuyen con el aporte de tiamina. | 2 - 40 |
| POR DEFICIT DE SUBUNIDAD E3 | Retardo del crecimiento, severa acidosis láctica y deterioro progresivo. | Niveles aumentados de leucina, isoleucina, valina, ácido láctico, pirúvico y α -cetoglutarico | 0 - 25 |

54. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389-392.

55. Rizzardini, M. Pediatría. Op. Cit p. 790.

56. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389-392.

57. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389-392.

58. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 389-392.

59. Chuang, D; Shih, V. Scriver, Maple Syup Urine Disease, Op. Cit. p. 1971-1994

60. Laboratorios IACA: <http://www.iaca.com.ar> Op.Cit

8. Manifestaciones clínicas

Pueden ser esquematizadas de tres maneras: inicio neonatal de forma grave, inicio tardío intermitente o crónico y la última de manera progresiva o crónica. A continuación se detallarán las características de cada una:

8.1 Forma de inicio neonatal grave

Presenta una alteración neurológica, de tipo intoxicación con cetosis o cetoacidosis. Se trata de recién nacidos que después de un embarazo y parto normal, inician, al cabo de horas o días, dependiendo del tipo de mutación y no del contenido proteico de la alimentación, un rechazo a la ingesta con tendencia al sueño y progresivo coma, asociándose en la evolución de distrés respiratorio, apnea, bradicardia e hipotermia. En el estado comatoso presentan cambios en el tono muscular y movimientos involuntarios, así mismo, puede presentar edema cerebral. La deshidratación o la acidosis metabólica no son pronunciadas.⁶¹

8.2 Forma de inicio tardío intermitente

Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan esta forma. Después de un tiempo libre de síntomas, superior a un año, cuando sufren un estrés catabólico por infecciones, o una alimentación proteica muy rica, presentan ataques de letargia con ataxia, asociándose en ocasiones a hemiplejía, hemianopsia⁶² o signos de edema cerebral que simulan un accidente cerebro vascular o tumor.⁶³

8.3 Forma crónica progresiva

Presenta persistente anorexia, vómitos, falta de medro y osteoporosis, son signos frecuentes de presentación, confundiendo con problemas gastroenterológicos. En ocasiones se presenta como dificultad para la marcha, hipotonía o pérdida de masa muscular, que se confunden con alguna miopatía.⁶⁴

8.4 Sintomatología clínica

Se basa en la presentación clínica y respuesta bioquímica a la administración de tiamina. Estos pacientes se dividen en cinco fenotipos clínicos y bioquímicos diferentes: clásica, intermedia, que responden a tiamina y con deficiencia de la subunidad E3. A continuación se detallará cada una:

8.4.1 Forma clásica: Comienza en los primeros 3-4 días de vida tras el inicio de la alimentación, con rechazo de la alimentación, letargia, alteraciones del tono muscular, convulsiones y coma. Hay cetoacidosis con cetonuria y puede existir hipoglucemia, hay un aumento marcado en las AACR, especialmente leucina. La actividad enzimática en fibroblastos es <2% con respecto a la actividad normal.

8.4.2 Forma intermedia: Suele presentarse a partir del período de lactante y a lo largo de la infancia, con los siguientes síntomas: retraso en el desarrollo psicomotor y convulsiones; puede existir oftalmoplejía en el período neonatal. La encefalopatía es rara. Bioquímicamente se manifiesta por episodios de cetoacidosis y aumento persistente de los AACR y BCKA, aunque menos intenso que en la forma clásica, teniendo una actividad enzimática del 3-20% con respecto a lo normal.

8.4.3 Forma intermitente: Aparece en pacientes con desarrollo prácticamente normal, caracterizada como crisis de ataxia/cetoacidosis desencadenadas por procesos febriles y/o ingestas excesivas de proteínas. Cuando los pacientes se encuentran asintomáticos los niveles de AACR y BCKA son normales, con una actividad enzimática residual del 5-20% con respecto a lo normal.

8.4.4 Forma sensible a la tiamina: No existe un criterio uniforme para su diagnóstico. En general, estos pacientes no tienen enfermedad aguda neonatal y su curso clínico es parecido a la forma intermedia, caracterizándose por un aumento de AACR, que se normaliza tras el tratamiento con dosis farmacológicas de tiamina, manteniendo una ingesta constante de proteínas. La actividad enzimática residual es del 2-40% con respecto a lo normal.

8.4.5 Deficiencia en la subunidad E3: Es una deficiencia rara, el fenotipo clínico es similar a la forma intermedia de EOJA, pero acompañada de un aumento de ácido láctico, pirúvico, α -cetoglutarato, α -hidroxivalérico y α -hidroxiglutarico. Los AACR están moderadamente aumentados en plasma a comparación con la forma clásica.

Existen formas *no clasificables* con diferentes alelos mutantes que se comportan como heterocigotos.^{65 66}

61. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, 2001. p. 286

62. Definición: mal funcionamiento de un lado de la zona óptica.

63. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op.Cit. p. 286

64. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op.Cit. p. 286.

65. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit

66. Fundación Bioquímica Argentina: <http://www.fba.org.ar> Op. Cit.

8.5 Síntomas⁶⁷

Los niños que padecen de EOJA parecen sanos al nacer. En el paciente típico, los síntomas comienzan después de los 3 a 5 días y progresan rápidamente hasta la muerte en 2 – 4 semanas.

Las primeras manifestaciones incluyen:

- Desnutrición.
- Dificultad para la alimentación.
- Vómitos.
- Respiración irregular.
- Los signos neurológicos se pueden confundir con una sepsis o meningitis.
- Retardo mental.
- Pérdida progresiva del reflejo de Moro (reflejo de sobresalto).
- Hipoglucemia grave.
- Convulsiones.
- Hipotonía axial con episodios de hipertonia (tono anormalmente elevado del músculo) que puede llegar al opistótono.
- Rigidez muscular generalizada con o sin flaccidez intermitente.
- Orina con olor a jarabe de arce.
- Coma.

Si la enfermedad no es diagnosticada y los pacientes no son tratados en ese momento, éstos fallecen o quedan con graves secuelas neurológicas. La muerte ocurre normalmente siguiendo a la aparición de rigidez de descerebración. En los pacientes que sobreviven al primer año, se encuentra un defecto de mielinización similar a la de Fenilcetonuria⁶⁸ (PKU).

La característica que permite distinguir cualquier forma de cetoaciduria de cadena ramificada de otras enfermedades cerebrales degenerativas en la infancia, es el olor a jarabe de arce o caramelo de la orina, piel o pelo. El olor puede hacerse evidente 1 o 2 días después del nacimiento y puede persistir, variar de intensidad y puede no ser detectado en ninguna muestra.

9. Diagnóstico

El diagnóstico clínico de sospecha, se plantea ante el olor a jarabe de arce, provenientes de las secreciones corporales: orina, sudor y cerumen, que puede evidenciarse uno o dos días después del nacimiento.⁶⁹ Suele confirmarse por el aumento plasmático de leucina, isoleucina, valina, aloisoleucina y un descenso de alanina. Los niveles de leucina suelen ser más altos que los de los otros tres aminoácidos. En la orina también están elevados dichos aminoácidos y sus respectivos cetoácidos, ella presenta además un resultado positivo en la prueba de la DNPH (detecta alfa – cetoácidos en orina, característico de EOJA. Es significativa sólo en ausencia de glucosuria y cetonuria).⁷⁰

El diagnóstico prenatal se establece mediante el análisis enzimático de los amniocitos cultivados, tejidos de las vellosidades coriónicas o por el examen de muestras de vellosidades coriónicas.^{71 72}

El diagnóstico está basado en:

9.1 Análisis bioquímicos específicos.

9.1.1 Análisis de aminoácidos (AACR) en plasma y orina.

9.1.2 Análisis de ácidos orgánicos (BCKA) en plasma y orina (cetosis y acidosis)

9.1.3 Diagnóstico enzimático.

9.2 Estudios moleculares.⁷³

9.1 Análisis bioquímicos específicos

Dentro de los estudios de los análisis bioquímicos, podemos encontrar al de aminoácidos en plasma y orina, de ácidos orgánicos en plasma y orina (cetosis y acidosis) y al diagnóstico enzimático (prenatal y neonatal). Todos estos serán detallados a continuación.

67. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit.

68. Definición: Hiperfenilalaninemia en la cual la fenilalanina no es metabolizada a tirosina.

69. Rudolph, A. Pediatría. 1982. pág. 277-278

70. Abdalá, A. Medicina interna, pediatría, Op.Cit. p. 318-319

71. Behman; Klegmon; Jonson. Nelson, tratado de pediatría, Op. Cit p. 391

72. Avery, First. La práctica de la pediatría. 1991. p. 858-859

73. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit

9.1.1 Análisis de aminoácidos en plasma y orina 74

- Aminoácidos en orina

Esta prueba se realiza para detectar el aumento en los niveles de excreción de aminoácidos en la orina, lo cual indica posibles defectos innatos en el metabolismo a causa de la deficiencia de una enzima específica.

Forma en que se realiza el examen

Bebés: Es necesario lavar y secar completamente los genitales del bebé antes de colocar la bolsa colectoras de orina (bolsa plástica con una cinta adhesiva en su extremo) sobre el bebé. Debe asegurarse de que la bolsa esté bien sujeta para evitar que la orina se derrame. Después que el bebé halla orinado, se transfiere la orina a un recipiente esterilizado.

Niños o adultos: Para obtener una muestra de orina y recoger una cantidad limpia, los hombres y niños deben tener limpia la cabeza del pene. Las mujeres y niñas deben lavar el área que hay entre los labios de la vulva con agua y jabón y enjuagar muy bien. Algunas veces se puede utilizar un equipo especial para muestra de orina que contiene solución de limpieza y paños esterilizados. Después de orinar una pequeña cantidad en la taza y limpiar la uretra de sustancias contaminantes, se debe recoger una muestra de orina en un recipiente limpio o esterilizado. Se precisan aproximadamente de 30 a 60ml de orina para el examen. Se debe retirar el recipiente sin dejar de orinar. Finalmente, se lo debe entregar al laboratorio.



Preparación para el examen

No es necesario restringir la ingesta de líquidos o alimentos. Se debe informar al médico sobre cualquier medicamento que el paciente halla estado tomando recientemente. Si el bebé se está alimentando con leche materna y debe someterse a este examen, se debe informar al médico de cualquier medicamento que esté tomando la madre.

El examen involucra solo una micción normal. Este se realiza para evaluar los niveles de aminoácidos en la orina. Es común que algunos de éstos se encuentren ahí, pero los niveles elevados indican una posible deficiencia enzimática innata. Aunque este examen muestra niveles aumentados de aminoácidos en la orina, es necesario realizar una cromatografía (separación de dos o más compuestos químicos en una solución) cuantitativa de la orina por 24 horas para medir de una manera exacta los niveles elevados del aminoácido específico. Si el examen se realiza oportunamente en bebés y se trata el defecto, se puede prevenir el retardo mental severo que podría presentarse.⁷⁵

- **Aminoácidos en plasma**⁷⁶⁻⁷⁷

Es una prueba de tamizaje que se realiza a los bebés para detectar problemas con el metabolismo de los aminoácidos.

74. Chuang, D; Shih, V. Scriver, Maple Syrup Urine Disease, Op. Cit p. 1988-1989

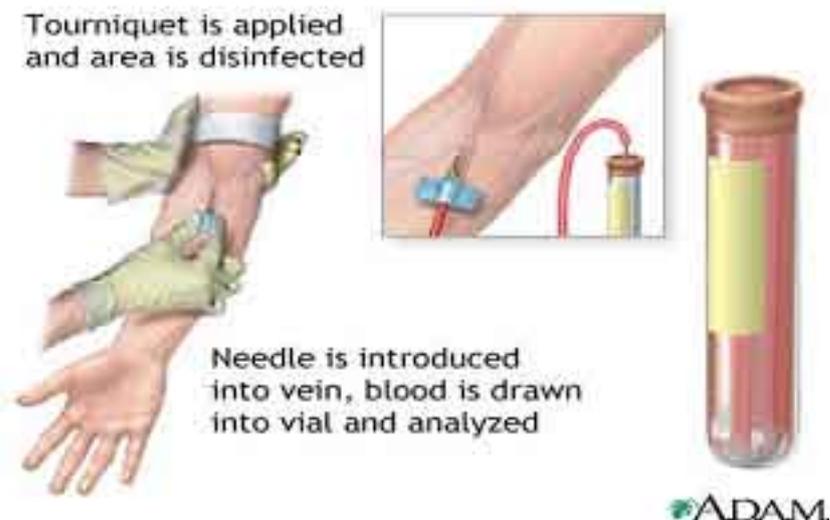
75. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit.

76. Chuang, D; Shih, V. Scriver, Maple Syrup Urine Disease, Op. Cit p.1988-1989

77. Avery, First. La práctica de la pediatría. Op. Cit. p. 1071-1072

Forma en que se realiza el examen

Por lo general, el área es el talón, que se limpia con un antiséptico y se pinza con una aguja o lanceta para luego recoger la sangre en una pipeta, en una lámina de vidrio, sobre una tira de examen o en un recipiente pequeño. Finalmente, se puede aplicar un algodón o un vendaje en el sitio de la punción si el sangrado persiste. Luego, mediante una cromatografía se analizan los aminoácidos en la muestra de sangre del niño.



Preparación para el examen

El paciente no debe consumir alimentos por 4 horas antes del examen, ya que los resultados se pueden alterar o invalidar. Cuando se inserta la aguja para extraer la sangre, algunas personas sienten un dolor moderado, mientras que otras sólo un pinchazo. La introducción de esta aguja probablemente provoca un llanto en el niño que durará sólo un momento.⁷⁸

Razones por las que se realiza la prueba

Los aminoácidos son los bloques de construcción para las proteínas en el cuerpo y su acumulación puede presentarse a causa de anomalías en los mecanismos normales de su metabolismo o eliminación. El aumento de los niveles de aminoácidos se revela en el plasma o en la orina. Si el examen se realiza de manera oportuna a los bebés que presentan defectos heredados en el metabolismo de estos compuestos, usualmente se les puede realizar un tratamiento para prevenir el retardo mental severo que podría ocasionarles.

Los riesgos asociados con la extracción de sangre son leves:

- Sangrado excesivo.
- Desmayo o sensación de mareo.
- Hematoma.
- Infección (riesgo leve en cualquier momento que se presenta una ruptura cutánea).

El nivel elevado de un aminoácido en particular es un buen indicador de la presencia de un defecto hereditario en su metabolismo. La prueba para un aminoácido específico también se puede utilizar para hacer un seguimiento a la efectividad de un tratamiento en particular.

Si el nivel total del aminoácido está elevado, la causa de dicho aumento pueden deberse a enfermedades o condiciones tales como:

- Insuficiencia renal crónica.
- Insuficiencia renal aguda.
- Eclampsia (aparición de convulsiones durante el embarazo, generalmente en la semana 20 de gestación)
- Intolerancia a la fructosa.
- Síndrome de Reye (este síndrome implica un daño cerebral y hepático de causa desconocida y es una condición asociada con el uso de aspirina en niños para tratar la viruela o el virus de influenza).
- Cetoacidosis por diabetes.
- Artritis reumatoidea (involucra un ataque en el cuerpo producido por sus propias células inmunes. Las causas pueden ser diferentes en cada caso: infecciosas, genéticas y hormonales).

78. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit

- Enfermedad de Hartnup (trastorno metabólico hereditario que involucra el transporte de los aminoácidos triptofanos en el intestino delgado y riñones).
- Corea de Huntington (condición hereditaria caracterizada por movimientos corporales anormales, demencia y problemas psiquiátricos).
- Fiebre por flebótomos (mosquito que produce Leishmaniasis)
- Síndrome nefrótico.
- Hiperfunción suprarrenal cortical.

9.1.2 Análisis de ácidos orgánicos en plasma y orina 79 80

9.1.2.1 Cetosis

Es un examen que mide la cantidad de cetonas en la sangre y cualquiera sea su cantidad se considera anormal.

Forma en que se realiza el examen

Adultos o niños: La sangre se extrae de una vena, usualmente de la parte anterior del codo o del dorso de la mano. El sitio de punción se limpia con un antiséptico y luego se coloca un torniquete (banda elástica) o un brazalete (utilizado para medir la presión sanguínea) alrededor del brazo con el fin de ejercer presión y restringir el flujo sanguíneo a través de la vena. Esto hace que las venas bajo el torniquete se dilaten, inmediatamente después se introduce una aguja en la vena y se recoge la sangre en un frasco hermético o jeringa. Durante el procedimiento, se retira el torniquete para restablecer la circulación y una vez que se ha recogido la sangre, se retira la aguja y se presiona moderadamente sobre el sitio de punción para detener cualquier sangrado.

Bebés o niños pequeños: En los bebés o niños pequeños, el área se limpia con un antiséptico y se pinza un dedo con una aguja o lanceta para luego recoger la sangre en una pipeta, en una lámina de vidrio, sobre una tira de examen o en un recipiente pequeño. Finalmente, se puede aplicar un algodón o un vendaje en el sitio de la punción si el sangrado persiste. Para este examen no se debe consumir ningún alimento cuatro horas antes.

Al bebé se lo puede inmovilizar con las manos o con dispositivos físicos, ya que les falta control físico, coordinación y capacidad para seguir instrucciones que los niños mayores y adultos normalmente poseen.

Si se efectúa una venopunción para obtener una muestra de sangre o empezar una vía IV (intravenosa), la inmovilización es necesaria, ya que si el niño se mueve mientras le están insertando la aguja, la lesión puede lastimar el sistema venoso, algún hueso, tejido o nervios.

La mayoría de los exámenes y procedimientos requieren una precisión extrema para obtener los resultados deseados, ya sea para colocar una vía IV correctamente, asegurarse de los resultados exactos de un examen o evitar lesiones al bebé. Además de la inmovilización, hay otras medidas como los medicamentos, observación y monitores.

9.1.2.2 Acidosis

Es una condición que se caracteriza por un exceso de ácido en los líquidos del cuerpo.

Causas, incidencia y factores de riesgo

El equilibrio ácido-básico del cuerpo (pH) es regulado por los riñones y los pulmones. La acidosis es causada por una acumulación de ácido o una pérdida significativa de bicarbonato. Los principales tipos de acidosis son la [acidosis respiratoria](#) y la [acidosis metabólica](#). Para intentar corregir éstas y mantener el pH normal, el cuerpo realiza los ajustes necesarios.

La acidosis respiratoria se desarrolla cuando hay cantidades excesivas de dióxido de carbono en el cuerpo, debido principalmente a una disminución en la respiración.

Existen varios tipos de acidosis metabólica: acidosis diabética, llamada también cetoacidosis diabética, la cual se desarrolla cuando hay una acumulación de cuerpos cetónicos durante los estados avanzados de una diabetes mellitus no controlada. La acidosis hiperclorémica es ocasionada por los niveles excesivos de cloruro en la sangre y la acidosis láctica es una acumulación de ácido láctico, la cual puede ser causada por la ausencia prolongada de oxígeno, ejercicio prolongado, hiperventilación y medicamentos tales como los utilizados para tratar la diabetes.⁸¹

79. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit

80. Avery, First. La práctica de la pediatría. Op. Cit. p. 1071-1072

81. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit.

Signos y exámenes

Un análisis de gases arteriales o química sanguínea, confirmarán la acidosis en la mayoría de los casos. El tratamiento dependerá de cuál sea su causa.

Pronóstico y prevención

La acidosis puede ser peligrosa si no se trata. Muchas de la causas responden adecuadamente al tratamiento.

Aunque existen varios tipos de acidosis, todas presentarán síntomas que requieren de un tratamiento médico. La prevención o tratamiento de las causas subyacentes puede evitar algunos casos de acidosis

9.1.3 Diagnóstico enzimático**9.1.3.1 Neonatal**

Se realiza la determinación de la descarboxilación de leucina, isoleucina y valina, en leucocitos y cultivos de linfoblastos o fibroblastos de los pacientes con EOJA.

9.1.3.2 Prenatal

Se realiza en análisis directo en el tejido o en cultivos celulares de vellosidades coriónicas incubados con leucina como sustrato.⁸²

9.2 Estudios moleculares

Diagnóstico de portadores y prenatal: La detección se lleva a cabo en familias en las que las mutaciones son conocidas. El uso de oligonucleótidos específicos ha permitido evidenciar e identificar mutaciones en ADN de pacientes con EOJA. Este es obtenido de sangre o cultivos celulares y se híbrida con sondas de oligonucleótidos conteniendo la mutación.⁸³

9.3 Diagnóstico diferencial

Se podrá realizar un diagnóstico diferencial en el lactante o preescolar con episodios intermitentes de compromiso de conciencia, ataxia, macrocefalia: sospechar déficit enzimáticos parciales del metabolismo de aminoácidos como en el caso de EOJA intermitente.⁸⁴ El coma neurológico agudo intermitente puede cursar con edema cerebral, lo que ocurre frecuentemente en EOJA y el déficit de ornitina transcarbamilasa (enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, aunque las hembras heterocigóticas pueden también presentar la enfermedad). El diagnóstico diferencial se plantea con un tumor cerebral, que puede ser más frecuente, pero no hay que dejar de buscar estas enfermedades.

82. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit

83. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit

84. Revista Médica de Santiago: <http://www.rms.cl> [Consulta: 30 de julio 2005]

Capítulo II. 10. Tratamiento general

10.1 Fase aguda

Los objetivos en la fase de descompensación metabólica se basan en tres puntos:

- A) Eliminar los metabolitos tóxicos.
- B) Soporte nutricional.
- C) Conseguir el anabolismo.

El primer aspecto se consigue con diálisis peritoneal, hemodiálisis o exanguinotransfusión, siendo desde el punto de vista más práctico la diálisis peritoneal y la más efectiva, puesto que la hemodiálisis, aunque reduce más rápidamente los niveles de AACR, presenta problemas en lactantes, y la exanguinotransfusión también consigue descensos significativos de los AACR, pero que vuelven a incrementarse tras su finalización.

En cualquier caso, la elección de una u otra técnica depende de las disponibilidades y experiencias de cada hospital. La técnica escogida debe iniciarse con urgencia en pacientes metabólicamente descompensados. Es fundamental inducir el anabolismo con fórmula parenteral si su estado es crítico. Se acepta que las indicaciones de iniciar al mismo tiempo la diálisis peritoneal o hemodiálisis son: la tolerancia de la alimentación por sonda nasogástrica, concentración de leucina plasmática superior a 2500 – 3000 $\mu\text{mol/L}$, síntomas neurológicos graves, edad mayor a 11 – 15 días de vida; asimismo debe iniciarse una de estas técnicas si tras 24 horas de nutrición oral / parenteral hay deterioro clínico.

La nutrición parenteral debe realizarse con una mezcla de aminoácidos exenta de AACR con alto contenido energético en forma de glucosa, aporte de líquidos adecuados, añadiendo insulina (en caso de necesitarse) en cantidad suficiente para mantener las glucemias entre 100 – 130 mg/dl. La administración de lípidos hasta 2.5 mg/Kg/día permite aumentar el aporte energético.^{85 86}

10.2 Fase de mantenimiento

El objetivo del tratamiento es mantener las concentraciones plasmáticas de los AACR en valores lo más próximos posibles a los normales.

La leucina es el aminoácido de cadena ramificada o AACR que se encuentra en mayor proporción en los alimentos naturales y es el más neurotóxico, por lo que su estricta monitorización es fundamental, debiéndose mantener su concentración plasmática entre 2 – 6 mg/dl.

Los 2 aspectos principales al tratamiento de EOJA son la gerencia a largo plazo y el tratamiento de episodios en la descompensación metabólica aguda. El apoyo principal del tratamiento es la restricción dietética de los tres aminoácidos de cadena ramificada.

El tratamiento inicial de un neonato con EOJA requiere una restricción severa y rápida en los niveles de AACR. Niveles elevados de leucina son muy tóxicos y pueden producir lesiones cerebrales resultando un retraso mental, dificultades neurológicas al caminar y hablar, convulsiones e incluso la muerte.

A pesar de que anteriormente se indicó que la diálisis era el tratamiento más efectivo, ya no lo es en la actualidad, debido a que es reemplazado por la administración de soluciones intravenosas de aminoácidos que no contengan los AACR y los cuales tengan glucosa (azúcar) añadida para aportar calorías adicionales. El uso de estas soluciones desarrolladas específicamente con este propósito, permite que el exceso de leucina, valina e isoleucina sea utilizado para sintetizar proteínas en el cuerpo, disminuyendo así los niveles de AACR.

Algunas veces la insulina se administra para prevenir deficiencias de estos dos AACR ya que los niveles bajan más rápidamente que la leucina.⁸⁷

El cuidado de EOJA a largo plazo lleva consigo una dieta cuidadosamente controlada la cual limita el consumo de proteína dietética para prevenir la acumulación de AACR en la sangre.

El tratamiento temprano puede prevenir el daño cerebral. Estudios médicos recientes sugieren que la posibilidad del logro intelectual normal esté aumentado, cuando el tratamiento se comienza antes de las dos semanas de vida y se alcanza el control metabólico óptimo, particularmente durante los primeros años de vida. Sin embargo, episodios como las infecciones, son potencialmente peligrosas en cualquier edad y pueden precipitar la descompensación metabólica.⁸⁸

85. Pons, R.M; [et. al]. Acta pediátrica Española, [2002]. p. 34-35

86. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit

87. Hernandez, M. Pediatría. Editorial: Ediciones Díaz de Santos, S.A. 391 p.

88. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit

10.2.1 Objetivo

La meta total del tratamiento es corregir el desequilibrio metabólico. Dependiendo de la severidad de la condición del recién nacido, la hemodiálisis, o la diálisis peritoneal, ya nombradas anteriormente, pueden ser necesarias en un principio, y la nutrición parenteral total (NPT) puede ser utilizada si la alimentación enteral no es bien tolerada.⁸⁹

11. Tratamiento dietoterápico

La normalización de los aminoácidos de cadenas ramificadas, particularmente leucina, restringiendo el producto de los mismos, sin deteriorar el crecimiento y desarrollo intelectual es la meta de la terapia dietética, que será de por vida.

La dieta se centra en una fórmula sintética (suplemento), la cual provee los nutrientes y todos los aminoácidos excepto leucina, valina e isoleucina,⁹⁰ pero son de otra manera, nutricionalmente completas, ya que contienen todas las vitaminas, minerales, calorías y el resto de los otros aminoácidos necesarios para el crecimiento.

Cuadro 3

| | | |
|--------------------------------------|------------------|---------------------------|
| MSUD | BRISTOL MYERS | Lactantes y niños |
| MSUD ANALOG | SHS ESPAÑA | Lactantes |
| MSUD MAXAMAID | SHS ESPAÑA | Niños > 1 año |
| MSUD 1 | MILUPA SA | Hasta 2 años |
| MSUD 2 | MILUPA SA | Edad preescolar y escolar |
| TRIOSORBIN PEDIATRICO JARABE DE ARCE | FARMACIA IBERICA | Lactantes |

Cuadro 4

| | | |
|------------------------|------------|---------------------------|
| LEU 1 | MILUPA SA | Hasta 2 años |
| LEU 2 | MILUPA SA | Edad preescolar y escolar |
| LEU MAXAMID SABORIZADA | SHS ESPAÑA | Niños > 1 año |

Inicialmente al bebé se le dará una fórmula de EOJA suplementada con cantidades cuidadosamente controladas de una fórmula con base proteica.⁹¹ Esta lo proveerá con la cantidad limitada de AACR necesarios para crecer y desarrollarse normalmente sin exceder los niveles de tolerancia.

Un control frecuente de los niveles de sangre y ajustes en la fórmula son necesarios para asegurar el balance correcto de leucina, isoleucina y valina.

A medida que se van desarrollando, los niños con esta enfermedad continúan tomando la fórmula especial. Se les permiten otras comidas, las cuales son medidas y pesadas en el hogar para reemplazar la cantidad de leucina recetada cada día.

Normalmente la dieta no incluye ningún alimento alto en proteínas como **carne, pescado, frutos secos, huevos y la mayoría de los productos lácteos**. Los niños gradualmente aprenden a aceptar la responsabilidad de controlar sus dietas.⁹²

No hay una edad en la cual el tratamiento a través de la dieta pueda terminar. La terapia de por vida es esencial para un resultado óptimo.

La dieta consiste en un producto metabólico especial que contenga grasa, carbohidratos, vitaminas, minerales y los aminoácidos desprovistos de AACR, que se combina con una cantidad medida y ajustada de leche humana o de fórmula infantil.⁹³

89. Pons, R.M; [et. al]. Acta pediátrica Española. Op. Cit p. 34-35

90. Ver cuadro 3 y 4 en p. 32.

91. Ver productos comerciales en Anexo III, pág. 63

92. Pons, R.M; [et. al]. Acta pediátrica Española. Op. Cit p. 34-36

93. MSUD Family Support Group: <http://www.musd-support.org> [Consulta: 19 de Julio de 2005]

11.1 Alimentos permitidos, prohibidos y que se deben controlar en EOJA94

| Alimentos no aconsejables | Alimentos aconsejables | Alimentos que se controlarán |
|---|---|---|
| Carnes, pescados, huevos, leche y derivados. Pan, productos de pastelería, frutos secos, legumbres y caldos de carne. | Azúcares y productos azucarados, confituras, todos los aceites, manteca, margarinas vegetales, zumos de frutas naturales, maicena, productos hipoproteicos comerciales y condimentos. | Leche de vaca o artificial, puré de verduras con papas, harinas infantiles. |

11.2 Contenido promedio de LEU, VAL, ISOLEU, proteína, grasa y energía por porción (100g)⁹⁵

| Alimento | ILE (mg) | LEU(mg) | VAL (mg) | Prot. (g) | Grasa (g) | HC (Kcal) |
|----------------------|----------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Panes/cereales | 18 | 35 | 25 | 0.5 | 0 | 30 |
| Grasas | 7 | 10 | 7 | 0.1 | 8 | 70 |
| Frutas | 17 | 25 | 22 | 0.6 | 0 | 75 |
| Verduras | 22 | 30 | 24 | 0.6 | 0 | 15 |
| Alim. Libres A* | 3 | 5 | 4 | 0.1 | Variable | 50 |
| Alim. Libres B** | 0 | 0 | 0 | 0 | Variable | 55 |
| Leche entera (100ml) | 203 | 329 | 224 | 3.4 | 3.4 | 62 |

* Estos alimentos contienen pequeñas cantidades de AACR; esta categoría incluye pastas bajas en proteína, panes y algunos dulces.

** Estos alimentos contienen poco o nula cantidad de AACR; son principalmente bebidas endulzadas y dulces.

11.3 Frutas y verduras con menor contenido en Leucina 96

| | |
|--------------------------------------|---|
| Verduras con >50 mg leucina/100g (a) | Berenjena, remolacha, zanahoria, apio, achicoria, calabacines, pepino, cebolla, pimientos, rábano, batata, tomate, calabaza, coles. |
| Frutas con <30 mg leucina/100g (b) | Manzana, jugo de manzana, cereza, naranja, jugo de naranja, pomelo, mandarina, limón, uva, pera, piña, ciruela, melón, fram-buesa, arándanos. |

(a): El contenido proteico oscila entre 0.5-1 g/100g. (b): El contenido proteico oscila entre 0.3-1 g/100g.

La leche humana proporciona las cantidades requeridas de AACR necesarias para apoyar el crecimiento, mientras que el producto metabólico especial provee las cantidades restantes de proteínas, vitaminas, y minerales necesarios para el mismo.

11.4 Necesidades nutricionales⁹⁷

Necesidades nutricionales durante la infancia

| Nutrientes | 0 – 6 meses | 6 – 12 meses |
|--------------------|-------------|--------------|
| Calorías (Kcal/kg) | 145 – 95 | 135 – 80 |
| Líquido (ml/kg) | 160 – 135 | 145 – 120 |
| Proteínas (g/kg) | 3.5 – 3.0 | 3.0 – 2.5 |
| Isoleucina (mg/lg) | 90 – 30 | 90 – 30 |
| Valina (mg/kg) | 95 – 40 | 60 – 30 |
| Leucina (mg/kg) | 100 - 60 | 75 – 40 |

94. Lambruschini, F. Nutricion y dietética clinica, Op.Cit p. 288.

95. Mahan, L; Escott-Stump, S. Nutrición y Dietoterapia de, Krause, Op. Cit. p. 1082-1083

96. Pons, R.M; [et. al]. Acta pediátrica Española. Op. Cit

97. Laboratorio Mead Jonson: <http://www.meadjonhson.com>. [Consulta: 22 de julio 2005]

11.5 Componentes esenciales de la dieta

- Leucina.
- Sustituto de la proteína.
- Suplemento de vitaminas y minerales.
- Suplementos de los aminoácidos isoleucina y valina
- Energía: Deberá ser proporcionada a partir de los alimentos naturales o con fórmulas que no contengan AACR.

11.6 Proteínas y Errores congénitos del metabolismo

En la actualidad no existen argumentos sólidos que recomiendan una dieta hiperproteica en el tratamiento dietético de las Enfermedades Metabólicas Congénitas (EMC). Al contrario, existen muchas situaciones en las que es necesaria una dieta hipoproteica, que sea capaz de mantener en los niveles adecuados a determinados productos metabólicos como los aminoácidos que, procedentes del inadecuado metabolismo de éstos o de las proteínas, pueden resultar tóxicos para el organismo. Al mismo tiempo, es preciso asegurar que la dieta establecida sea capaz de aportar el suficiente nitrógeno para cubrir los requerimientos mínimos necesarios en cada edad, lo que tiene una especial importancia por debajo de los dos o tres años, durante las cuales el crecimiento del niño está en relación directa con el aporte proteico que recibe.

Cuando la situación clínica del infante no permite un aporte proteico mínimo de seguridad en forma de proteínas naturales, es preciso suplementar la ración con módulos de aminoácidos esenciales, con la esperanza de que sean incorporados más fácilmente a la síntesis proteica y no den lugar a metabolitos intermedios indeseados; o bien con módulos de aminoácidos exentos del aminoácido que haya que restringir o eliminar de la dieta. En estos casos, debe tenerse en cuenta que la biodisponibilidad de estas mezclas es habitualmente inferior, en un 25% a la de las proteínas naturales, por lo que la ración total debe ser compensada.

12. Tratamiento dietoterápico de mantenimiento

El principio del tratamiento dietético es normalizar las concentraciones en sangre de los aminoácidos de cadena ramificada, limitando su ingesta, pero manteniéndolas en cantidades necesarias para lograr un desarrollo y crecimiento normales.

En el diagnóstico de los nuevos casos se debe efectuar un ensayo terapéutico con tiamina a dosis de 30 – 300mg/día, al menos durante 3 semanas, para descartar algún paciente dependiente de tiamina.

El tratamiento dietético debe continuarse durante toda la vida, siendo la ingesta de leucina la base para confeccionar la dieta. Las necesidades por kilo de peso disminuyen según aumenta la edad; se acepta que en los primeros 2- 3 meses de vida se sitúen alrededor de los 100 – 110mg/kg, disminuyendo durante el primer año de vida a 40 – 50mg/kg; los niños mayores, en cambio, ingieren aproximadamente entre 400 y 600mg/día.

Cuando se trata de lactantes se deben suministrar soluciones puras de isoleucina o valina en las que 10 ml de agua contengan 100mg de aminoácido; inicialmente se aporta entre 50 y 100mg/día repartidos en tres tomas hasta alcanzar los valores de referencia indicados a continuación.

12.1 Concentraciones plasmáticas recomendables de AACR en EOJA⁹⁸

| Aminoácido | EOJA | Intervalo de referencia |
|------------|-----------|----------------------------|
| Leucina | 200 - 700 | 65 – 220 $\mu\text{mol/L}$ |
| Isoleucina | 100 – 400 | 26 – 100 $\mu\text{mol/L}$ |
| valina | 100 - 400 | 90 – 300 $\mu\text{mol/L}$ |

En la fase aguda, las fórmulas que se emplearán estarán exentas de leucina hasta que las concentraciones de este aminoácido sean inferiores a 800 $\mu\text{mol/L}$. Así mismo, debe ser una dieta hipercalórica con una ingesta frecuente cada 2-3 horas. El aporte de aminoácidos de estas fórmulas libres de AACR es 3g/kg/peso/día. Las concentraciones de AACR en plasma deben ser controladas diariamente y, cuando se encuentran dentro de los valores de referencia, deben ser suministradas para mantener dichos valores, lo cual se efectúa mezclando las fórmulas libres de estos aminoácidos con fórmulas infantiles normales, donde se conocen las concentraciones de éstos.

La alimentación complementaria se inicia a partir de los 4 – 6 meses, comenzándose con alimentos de bajo contenido en leucina, como las frutas, puré de verduras y siempre después de haber recibido su fórmula especial.

98. Pons, R.M; [et. al]. Acta pediátrica Española. Op. Cit

Cuando la ingesta de alimentación complementaria aumenta, hay que calcular la cantidad ingerida de leucina diaria, basándose en la tabla de composición química de alimentos, especialmente las cantidades de ésta en cada uno.

Pasado el año de edad las fórmulas especiales se van adecuando a las necesidades del niño, suplementando con vitaminas y minerales. La cantidad total que deben recibir de dichas fórmulas tiene que ser repartida en 3 o 4 tomas por día, y se ha de tener en cuenta que son preparados que pueden aumentar la osmolaridad de la mezcla, razón por la que se ha de vigilar la ingesta de agua, que deberá ser alrededor de 150ml/Kg/día.⁹⁹

13. Tratamiento dietoterápico durante las descompensaciones

En las descompensaciones se acumulan los AACR, especialmente la leucina, sobre todo debido al aporte inadecuado de energía causado por el incremento de las necesidades energéticas y el catabolismo muscular. Ante la primera señal de descompensación (hipotonía, somnolencia, agitación o irritabilidad, rechazo al alimento, trastornos de conciencia, respiración amplia y profunda, trastornos del equilibrio y dificultad para la escritura entre otros) los objetivos deben ser los siguientes:

- Reducir e impedir la acumulación de leucina, lo que causaría un deterioro neurológico.
- Proporcionar el aporte energético necesario para reducir los efectos del ayuno y evitar el catabolismo.
- Aportar la ingesta normal de aminoácidos, sin utilizar los de cadenas ramificadas para promover la síntesis proteica.

Las pautas de emergencia consisten en:

- Suprimir o disminuir sustancialmente el aporte habitual de leucina.
- Administrar una dieta de emergencia, con tomas frecuentes cada 2 horas, ya sea por vía oral o por sonda nasogástrica.
- Administrar suplementos de aminoácidos sin leucina.

Se monitorizan las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada para determinar el momento de la reintroducción de leucina, haciéndolo cuando la concentración de ésta sea inferior a 800µmol/l conjuntamente con los otros aminoácidos.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

13.1 Régimen de emergencia en EOJA¹⁰²

| Edad (años) | Polímeros de glucosa | Energía (Kcal/100 ml) | Osmolaridad (mOsm) | Volumen (ml/Kg de agua/día) |
|-------------|----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------|
| 0 – 0.5 | 10 | 40 | 103 | 150 – 200 ml/kg |
| 0.5 – 1 | 10 | 40 | 103 | 120 – 150 ml/kg |
| 1 – 2 | 15 | 60 | 174 | 95 ml/Kg |
| 2 – 6 | 20 | 80 | 245 | 1200 – 1500 ml |
| 6 – 10 | 20 | 80 | 245 | 1500 – 2000 ml |
| > 10 | 25 | 100 | 418 | 2000 ml |

13.2 Régimen de emergencia con Doucal*¹⁰³

| Dilución | Volumen de agua (ml/kg) | Doucal (g) | Kcal/ml | mOsm |
|----------|-------------------------|------------|---------|------|
| 1.4 | 150 | 37.5 | 1 | 196 |
| 1.3 | 150 | 50 | 1.2 | 310 |
| 1.2 | 150 | 75 | 1.7 | 525 |

***Doucal**: Es un preparado de los Laboratorios SHS libre de aminoácidos de cadena ramificada. Su composición por 100 g: 72.7 g de hidratos de carbono, 22.3 g de lípidos y 470 Kcal. En nuestro país no se comercializa.

13.3 Cuidados cuando el paciente se encuentra enfermo

Cualquier infección común o enfermedad puede causar elevaciones de los AACR, que puede producir un episodio de vómitos, diarrea, irritabilidad, pérdida de sueño, respiración irregular, tartamudeo, alucinaciones y habla ligada. Si se deja sin cuidado, el niño podría entrar en coma y fallecer. Es por eso que cualquier síntoma de enfermedad requiere el inicio del “plan de día de enfermedad” e inmediato contacto con el médico para comenzar el tratamiento de la misma.

99. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op.Cit p. 287-289

100. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op.Cit p. 287-289

101. Pons, R.M; [et. al]. Acta pediátrica Española. Op. Cit

102. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op.Cit p. 287-289

103. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op.Cit p. 287-289

El plan de día de la enfermedad está designado para mantener al niño fuera del hospital. La meta del régimen es proveer adecuadas calorías y aminoácidos para mantener las necesidades del cuerpo y gastar el exceso de AACR en la sangre promoviendo la síntesis proteica.

Usualmente este plan disminuye la ingestión de leucina y aumenta la cantidad de fórmula que se le prescribe al niño. Se le debe sacar sangre frecuentemente durante estos días para controlar los niveles de aminoácidos.

Si el niño no puede tolerar las tomas durante la enfermedad, podría ser necesaria la hospitalización para proveerle las calorías y aminoácidos necesarios a través de una solución intravenosa especial que no contienen ningún AACR.

Las calorías necesarias podrían proveerse añadiendo lípidos y/o glucosa a la mezcla intravenosa. Son esenciales frecuentes evaluaciones del estado clínico del niño y de sus niveles sanguíneos.¹⁰⁴

14. Monitorización de la dieta

La dieta debe ser monitorizada por métodos clínicos, bioquímicos y controles del estado nutricional, especialmente observando los signos de malnutrición proteica. Se efectuarán análisis periódicos para valorar las concentraciones de oligoelementos y minerales.

En los lactantes, el control de los AACR se efectúa de manera semanal, por su rápido crecimiento, cada 2-3 semanas entre el primer y tercer año de vida, y luego cada 8 semanas, dependiendo de la estabilidad del paciente. La ingesta de leucina varía dependiendo de las concentraciones plasmáticas. Por ejemplo, si la leucina se encuentra entre 700 y 800 $\mu\text{mol/l}$, se reducirá en 50-100mg diarios, por el contrario, si se encuentra entre 100 y 200 $\mu\text{mol/l}$, se aumentará en 50 o 100mg diarios. Si las de isoleucina o valina son inferiores a 100 $\mu\text{mol/l}$, se debe suplementar con 50 o 100mg diarios del aminoácido deficitario.^{105 106}

14.1 Seguimiento nutricional a largo plazo

Una vez establecido el diagnóstico se inicia la etapa correspondiente a través de un seguimiento sistemático y estricto. En América del Sur, países como Chile, específicamente El Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile, ha desarrollado un programa de seguimiento, conformado por un equipo multidisciplinario que incluye:

- Evaluación clínica: Se realiza una vez al mes en lactantes y preescolares. En niños más grandes de 2 a 4 veces al año. El propósito es detectar signos carenciales, cuadros infecciosos, evaluar el crecimiento y desarrollo.
- Evaluación nutricional: Al momento del diagnóstico se efectúa cada 15 días, y posteriormente una vez al mes. Permite realizar todas las adecuaciones de nutrientes con respecto a patrones estándares, prescribir las fórmulas lácteas especiales para la patología, evaluar y ajustar de acuerdo a valores en sangre el sustrato acumulado, detectar deficiencias o excesos de nutrientes. La educación nutricional a los padres y al niño es esencial para lograr una buena adherencia y éxito al tratamiento nutricional. Se evaluará además el estado nutricional y los requerimientos de nutrientes según parámetros antropométricos, edad y estado de salud.
- Evaluación bioquímica: La frecuencia mínima es una vez al mes. Se determina el nivel de los aminoácidos y/o sus metabolitos por análisis de aminoácidos y ácidos orgánicos. Debido a las restricciones de alimentos naturales, es necesario realizar exámenes de rutina una o dos veces al año (hemograma o proteínas séricas).
- Evaluación psicológica: Las mediciones psicométricas son esenciales ya que se está previniendo el daño neurológico. Estas evaluaciones se efectúan a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses, y posteriormente una vez al año. Se usa la prueba de Bayley¹⁰⁷ a niños menores de 36 meses y la de Stanford – Binet¹⁰⁸ en niños mayores.

La prueba de Bayley consta de tres escalas diferenciadas que contribuyen a evaluar el desarrollo del niño en los primeros dos años y medio de vida. La primera es la Escala Mental, que aprecia aspectos relacionados con el desarrollo cognitivo y la capacidad de comunicación. La segunda es la Escala de Psicomotricidad que evalúa el grado de coordinación corporal, así como habilidades motrices finas en manos y dedos. Y por último el Registro del Comportamiento que permite analizar la naturaleza de las orientaciones sociales y objetivas hacia el entorno.¹⁰⁹

104. MSUD Family Support Group: <http://www.musd-support.org> Op. Cit.

105. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op.Cit p. 287-289

106. Mahan, K.; Escott Strump, S. Nutrición y Dietoterapia de Krause. 1998. p. 887-894

107. Biografía: Nancy Bayley, psicóloga, 1899 - 1994

108. Biografía: Alfred Binet, inicio los primeros estudios sobre la inteligencia.

109. Universidad Complutense Madrid: <Http://www.ucm.es> [Consulta: 7 de Julio 2005]

La escala de inteligencia de Stanford-Binet es una prueba estandarizada que determina inteligencia y capacidades cognoscitivas en los niños y adultos envejecidos. La escala prueba la inteligencia a través de cuatro áreas: razonamiento verbal, razonamiento cuantitativo, razonamiento abstracto/visual, y memoria a corto plazo.¹¹⁰

- Evaluación neurológica: Se realiza cada dos meses durante los dos primeros años de edad y posteriormente 1 o 2 veces al año. Se evalúa el desarrollo psicomotor, se destacan posibles deficiencias, y se entregan herramientas para aplicar la estimulación.

En argentina no existe hasta el momento un programa completo que incluya esta serie de evaluaciones.

15. Complicaciones

- Si se recibe un tratamiento pobre o escaso, se presentan daños neurológicos como un bajo coeficiente intelectual (CI).
- Episodios de acidosis que pueden ser mortales.

Las personas que tengan antecedentes familiares de EOJA y deseen tener hijos deben consultar al médico. También lo harán cuando el recién nacido presente síntomas que sugieran la presencia de la enfermedad.¹¹¹⁻¹¹²

16. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con esta enfermedad es favorable para la vida y el funcionamiento, siempre y cuando el tratamiento se inicie en la etapa neonatal. Si el tratamiento de esta forma se inicia dentro de la primera semana de vida, puede observarse un desarrollo mental y físico normal.¹¹³

Los programas de tamizaje neonatal o pesquisa para esta enfermedad mejoran de manera sensible el pronóstico de los pacientes, ya que logran detectarlos en la etapa neonatal antes de que se desarrollen las secuelas permanentes. Los niños no tratados o tratados tardíamente pueden fallecer o presentar daño neurológico grave.

Los pacientes con las formas intermedias e intermitentes de la enfermedad que son sensibles a la tiamina presentan menor frecuencia de episodios de cetoacidosis cuando reciben terapia a base de tiamina con o sin dieta restringida.^{114 115}

Los infantes con la forma clásica demuestran que se retrasa de manera significativa el desarrollo y ocurre dentro de los primeros meses de vida. Si el diagnóstico se retrasa más de 14 días, los síntomas se asociarán al retraso mental y parálisis cerebral, pero si lo hace al final de la primera semana de vida, las consecuencias serán irreversibles.

Los niños con las formas intermedias o intermitentes pueden demostrar que una cierta forma de desarrollo se retrasa, dependiendo de la actividad enzimática residual.

La morbilidad se puede prevenir casi totalmente por medio del diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, durante los episodios de la descompensación metabólica.

16.1 Datos a tener en cuenta por los padres

Se debe tratar de evitar alarmar a los padres del niño si el diagnóstico todavía no se ha confirmado. Si el paciente necesita la prueba adicional o la evaluación diagnóstica, se deberá asegurar que los padres entiendan la importancia de seguir las recomendaciones del pediatra y/o especialista.¹¹⁶

16.2 Pautas después de la confirmación del diagnóstico

Estas pautas deben ser seguidas después de que el diagnóstico de EOJA se haya confirmado:

- Los padres deben entender que el tratamiento es de por vida y que la conformidad con la parte dietoterápica es imprescindible para la salud, crecimiento y desarrollo del niño.
- Los infantes y los niños que padecen EOJA deben tener citas regulares con los especialistas encargados en metabolopatías.

110. Prueba de Stanford-Binet: <http://www.healthatoz.com> [Consulta: 10 de junio 2005]

111. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit.

112. Mahan, K.; Escott Strump, S. Nutrición y Dietoterapia de Krause. Op. Cit. p. 887-894

113. Avery, First. La práctica de la pediatría. Op. Cit. p. 858-859

114. Abdalá, A. Medicina interna, pediatría, Op.Cit. p. 319.

115. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Op.Cit

116. Illinois Department of Public Health: <http://www.idph.state.il.us> [Consulta: 20 de julio 2005]

Capítulo III. 17. Prevención y Pesquisa Neonatal

17.1 Prevención

Ante la aparición de un caso en la familia, se sugiere asesoría genética. El diagnóstico prenatal incluye el examen de las células fetales, líquido amniótico o membranas amnióticas para detectar anomalías en el feto. La asesoría genética facilita a los padres el conocimiento para tener la oportunidad de tomar decisiones inteligentes e informadas con respecto a un posible embarazo y sus consecuencias.

Algunos padres basados en la asesoría, y frente a una posible enfermedad genética fetal, han renunciado al embarazo y se han decidido por la adopción de hijos, mientras que otros han optado por la inseminación artificial de un donador anónimo que probablemente no sea portador de la enfermedad específica.¹¹⁷

La prevención de las enfermedades de transmisión genética puede constar de selecciones importantes como por ejemplo evitar el embarazo, donación de óvulos o espermatozoides, el diagnóstico preimplantacional/prenatal y la terminación o tratamiento temprano de embarazos afectados.¹¹⁸ Cualquier niño con el riesgo o sospechado de tenerla debe ser probado. Si el resultado es positivo, o se sospecha positivo, el tratamiento se debe comenzar de inmediato.

La prueba para identificar los portadores está solamente disponible para el tipo clásico de Mennonitas con EOJA. Esta población de Pennsylvania del Este, está en el alto riesgo para esta forma clásica del desorden.

Existe también el kit de EOJA para detectar valores de leucina y aloisoleucina.¹¹⁹

17.2 Pesquisa Neonatal

17.2.1 Historia de la Pesquisa Neonatal

Los programas de pesquisa neonatal en los países desarrollados son una realidad desde que el Dr. Robert Guthrie¹²⁰ (EEUU) en 1961 puso en marcha la técnica de inhibición bacteriana para determinar el nivel de fenilalanina¹²¹ en una gota de sangre recogida sobre papel de filtro para detectar un niño fenilcetonúrico (PKU, por su sigla en inglés), y J.H.Dussault¹²² en Canadá comenzó en 1974 la determinación de hormonas tiroideas (T4) en el recién nacido, para detectar Hipotiroidismo Congénito (HC).

Estas 2 enfermedades detectadas a tiempo pueden prevenir un daño irreversible.

Algunos países de América Latina comenzaron en los años 80 esfuerzos aislados por realizar la pesquisa en sus países, pero fue en la década del 90 cuando realmente tomaron conciencia que se debían extender estos programas a todo el continente. En 1996 se reúnen en Porto Alegre científicos Latinoamericanos y deciden formar la Sociedad Latinoamericana de Errores Congénitos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal, la cual tuvo su fundación en La Habana en 1997 en el curso del 1er Congreso Latinoamericano, en mérito a ser Cuba el primer país de Latinoamérica que tuvo su programa de pesquisa.

En nuestro país, hace 10 años, en 2 instituciones públicas un grupo de profesionales de la Salud, Médicos y Químicos Farmacéuticos comenzaron sin saber unos de otros la pesquisa de niños con déficit de Hormonas Tiroideas (T3I, T4I), mediante el estudio en sangre de cordón o de talón de la Hormona Tiroideo Estimulante (HTSH) por metodologías también diferentes como Enzimoimmunoanálisis (ELISA) o Radioenmunoanálisis (RIA).

La pesquisa de enfermedades congénitas prevenibles es una obligación moral y ética de los países como el nuestro en donde la muerte por enfermedades infecciosas en la infancia ha sido superada y la mortalidad infantil está por debajo de 15/1000. El costo de la pesquisa para HC es 10 veces menor que el tratamiento de esos niños si evolucionara la lesión neurológica.¹²³ EOJA esta en el panel ampliado de pesquisa y es optativo (por lo tanto presenta un costo adicional)

17.3 Investigación

- EOJA se puede detectar en el período del recién nacido, mediante el método bacteriano de la inhibición, cromatografía de capa delgada y Espectometría de Masa en Tándem* que pueden detectar un aumento de leucina, isoleucina y aloisoleucina¹²⁴.

117. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit

118. University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> Op. Cit

119. Ver detalles del Kit MSUD en Anexo IV, pág. 78.

120. Biografía: Médico que trabaja en Nueva York, pionero en la técnica de la detección de PKU obteniendo 5 gotas de sangre en el recién nacido.

121. Definición: Uno de los 9 aminoácidos esenciales.

122. Biografía: James Dussault, médico, 1958 - 2002

123. Fundación Bioquímica Argentina: <http://www.fba.org.ar>. [Consulta: 24 de agosto 2004]

124. Definición: Producto de transaminación del cetoácido de isoleucina, casi patognomónico.

- Estos métodos pueden no detectar a todos los pacientes con la deficiencia E3 o EOJA intermitente.
- La investigación de la población se realiza en algunos estados de los EEUU. La prueba de investigación y la disponibilidad de resultados necesita ser lo más rápido luego del nacimiento para prevenir la enfermedad y sus complicaciones irreversibles.

17.3.1 *Espectrometría de Masa en Tándem (EMT)

Utiliza estándares internos que son isótopos estables, por lo tanto es un método cuantitativo y fácilmente reproducible. Esta técnica mide la masa o peso molecular de una sustancia, usando este equipo con dos espectrómetros de masa en secuencia. El primero separa los compuestos de acuerdo a su peso molecular a partir de las muestras de sangre que previamente han sido nebulizadas. Estas especies separadas pasan a una celda de colisión, donde son bombardeadas con gas argón de alta energía. Los fragmentos resultantes son transferidos al segundo espectrómetro para análisis de su peso molecular. Como cada compuesto tiene un peso molecular único, es posible identificar las moléculas. Con la EMT se logran separar aproximadamente 20 moléculas en un solo experimento de 2 minutos de duración, generando perfiles característicos para determinadas enfermedades.¹²⁵

17.4 Programa de Pesquisa Neonatal

Este programa se articula entre la Secretaría de Salud y el Consejo de los Derechos de niñas, niños y adolescentes. Su objetivo es asegurar la concurrencia de los recién nacidos con sus madres para la comprobación de resultados de los análisis de detección de hipotiroidismo¹²⁶ y Fenilcetonuria¹²⁷ (ambas obligatorias en la provincia de Buenos Aires por Ley 10.429/86)¹²⁸, que ofrecen resultados positivos o dudosos. El programa tiene normatizado todo el proceso que va desde la toma de la muestra de sangre del recién nacido hasta el tratamiento de los casos positivos, con responsables por nivel y circuitos de derivaciones de las muestras.

Esto reviste particular importancia por el corto tiempo disponible para realizar medidas de prevención que eviten la discapacidad de los niños/as. Un equipo especial del Consejo realiza este seguimiento cuando los servicios hospitalarios no pueden localizar a la familia. Dicho programa está siendo aplicado en todos los hospitales públicos de la Ciudad de Buenos Aires, en donde se atienden nacimientos.¹²⁹

El FESEN (Fundación para el Estudio de las Enfermedades neurometabólicas)¹³⁰ propone un programa de detección de Errores Congénitos, que consiste en la ampliación del panel¹³¹ de detección de errores congénitos por Espectrometría de Masa en Tándem.

La ampliación de este panel, además de las pruebas clásicas de Fenilcetonuria, Hipotiroidismo Congénito¹³², Fibrosis Quística¹³³, Galactosemia¹³⁴, Hiperplasia Suprarrenal Congénita¹³⁵ y Deficiencia de Biotinidasa¹³⁶ efectuadas desde hace varios años, propone la detección simultánea de un panel de 20 Errores Congénitos del Metabolismo¹³⁷ en una única muestra de sangre y análisis. Este grupo de 20 patologías, las cuales se listan a continuación, pueden dividirse según la efectividad del tratamiento ante la implementación precoz del mismo:

- Enfermedades en las que el tratamiento precoz evita el deterioro o la muerte del paciente
Fenilcetonuria, Hiperonitinemia, **Leucinosis**, Tirosinosis, Citrulinemia, Acidemia Argininosuccínica, Hipermetioninemias, Acidemias propiónica, Acidemias metilmalónicas, Acidemia glutárica tipo I, Deficiencia de metil – crotonil – CoA carboxilasa, Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, Deficiencia de 3-OH-metil-glutaril-CoA liasa, Deficiencia de múltiples Acil-CoA deshidrogenada.

Este nuevo análisis efectuado utilizando la EMT, la cual en los últimos años ha sido reconocida internacionalmente como una tecnología iniciadora de una Nueva Era en el Screening Neonatal, y como el avance más importante de la Pesquisa Neonatal desde la introducción del Hipotiroidismo Congénito a mediados de la década del 70.

125. Instituto Nacional De Tecnología Industrial: <http://www.inta.cl>. [Consulta: 17 de julio 2005]

126. Definición: Producción insuficiente de hormonas tiroideas circulantes, causada por una disfunción de la glándula tiroidea.

127. Definición: Enfermedad causada por una acumulación excesiva de fenilalanina en el organismo.

128. Ver Ley completa en la página 44.

129. Consejo de los derechos de niñas, niños y adolescentes: <http://www.infanciayderechos.gov.ar> [Consulta: 15 de julio 2005]

130. Ubicado en Uriarte 2383, Bs. As, Argentina. Te/fax: 54-11-4774-3058

131. Ver tarjeta del panel ampliado en la página 44.

132. Definición: Enfermedad caracterizada por un déficit de la hormona tiroidea, causando malformaciones congénitas.

133. Definición: Enfermedad genética que se caracteriza por tener una disfunción de las glándulas exocrinas

134. Definición: Enfermedad metabólica genética heredada.

135. Definición: Trastorno hereditario relacionado con las glándulas suprarrenales, caracterizada por un déficit de las hormonas cortisol, aldosterona y una sobreproducción de andrógenos.

136. Definición: Enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de la biotina.

137. Ver la ampliación en el Anexo I, página 53.

Más allá de las afirmaciones anteriores debe tenerse en cuenta que, si bien la EMT permite la incorporación de nuevas enfermedades congénitas a la Pesquisa Neonatal, en todos los casos se trata de una prueba complementaria que de ninguna manera sustituye a las pruebas clásicas de uso en la actualidad. Cuando se analiza la frecuencia combinada de las 20 enfermedades citadas, es posible determinar que 1 de cada 3.600 a 4.000 nacidos vivos presentará alguna de ellas.

La Fundación Bioquímica Argentina (FBA)¹³⁸ implementó en enero de 1991 un Programa de Detección Neonatal de PKU (Fenilcetonuria), la cual se le incorporó en julio de 1992 la pesquisa de HCP (Hipotiroidismo Congénito), en julio de 1995 la de Fibrosis Quística y Galactosemia, en diciembre de 1997 la de Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Deficiencia de Biotinidasa y en **noviembre de 2001 la de Enfermedad de la Orina de Jarabe de Arce**.

Hasta fines de 2002 han sido estudiados 1.207.642 recién nacidos, habiéndose detectado 695 con algunas de las enfermedades antes mencionadas o sus variantes.^{139 140}

En Argentina, el FESEN es la única institución que reconoce formalmente la aparición de 26 pacientes con EOJA.

Panel ampliado¹⁴¹

Detección de **Errores Congénitos**
 PANEL AMPLIADO POR ESPECTROMETRÍA DE MASA EN TANDEM
 Para uso exclusivo de FESEN
 Para uso exclusivo de Fundación Bioquímica Argentina
 Escribir aquí el número de chequera
 APELLIDO Y NOMBRES DEL BEBE
 FECHA DE NACIMIENTO / / EDAD GESTACIONAL semanas
 FECHA DE LA MUESTRA / /
 ANTIBIOTICOS: bebé : si no
 mamá : si no

17.4.1 LEY 10.429

ARTÍCULO 1º: Es obligatoria en todo el territorio de la Provincia de Buenos Aires, la investigación masiva con la finalidad del diagnóstico precoz de todo tipo de anomalías para el desarrollo del sistema nervioso de los niños recién nacidos y el consecuente tratamiento de los enfermos detectados por esa pesquisa.

ARTÍCULO 2º: Quedan sujetos a las disposiciones de esta ley, los servicios hospitalarios públicos de la Provincia; las obstetras y los profesionales médicos que asistan al nacimiento o que con posterioridad presten asistencia a los recién nacidos.

ARTÍCULO 3º: Los padres, tutores, y cuidadores de los recién nacidos, son responsables con respecto a las personas a su cargo, de requerir el cumplimiento de lo dispuesto en esta ley y su correspondiente Decreto Reglamentario.

ARTÍCULO 4º: El Ministerio de Salud será el organismo de aplicación de la presente ley y tendrá a su cargo la programación, implementación y desarrollo de las actividades necesarias a efectos de realizar la educación sanitaria, detección masiva, diagnóstico precoz y tratamiento correspondiente de las enfermedades pesquisables que se determinan en la presente ley.

138. Para mayor información llamar al: (0221) 424-1252; www.fba.org.ar.

139. Fundación Bioquímica Argentina: <http://www.fba.org.ar>. Op. Cit

140. Página digital del Centro de detección de errores congénitos de la Universidad de Belgrano: <http://www.ceegmud.ub.edu.ar>
[Consulta: 12 de junio 2005]

141. Fundación Bioquímica Argentina: <http://www.fba.org.ar> Op. Cit.

ARTÍCULO 5°: El Ministerio de Salud, coordinará con las autoridades sanitarias nacionales, municipales, Colegios Profesionales, entidades gremiales del área de la salud e instituciones de bien público, las actividades a que hubiere lugar para su mejor cometido.

ARTÍCULO 6°: A los fines de la aplicación de la presente ley, se consideran comprendidos, el Hipotiroidismo Congénito y la Fenilcetonuria, quedando el Poder Ejecutivo, facultado para ampliar esta nómina, cuando razones de política sanitaria lo justifiquen.

ARTÍCULO 7°: Autorízase al Poder Ejecutivo a crear la Partida Presupuestaria correspondiente y a realizar las adecuaciones necesarias para atender los requerimientos de la presente ley.¹⁴²

17.4.2 Solicitud de la prueba para detección de EOJA

Para solicitar la realización de esta prueba, y hasta tanto no se ponga en circulación un modelo de tarjeta modificada en el que se incluya un casillero para esta patología, la solicitud debe efectuarse agregando en la tarjeta la leyenda EOJA o LEU. Existen además, encuestas que se les realizan a los padres con hijos que padecen de esta enfermedad, en donde se especifican los datos personales del paciente y antecedentes¹⁴³. Esta encuesta se realiza en EEUU.

17.4.3 Estrategia de Pesquisa

La Pesquisa de EOJA se realizará utilizando un Método Enzimático Fluorométrico de desarrollo propio, el cual mide simultáneamente los 3 aminoácidos de cadena ramificada. Sin embargo los resultados serán expresados en mg/dl equivalentes de Leucina, lo cual significa que sobre estos resultados se aplicará un factor de corrección para expresar la masa presente de los 3 aminoácidos como concentración de LEU.

La estrategia de Pesquisa propiamente dicha consistirá en medir inicialmente los AACR con el método antes mencionado y en caso de observarse valores aumentados se procederá a efectuar un dosaje específico de LEU utilizando el Método de Inhibición Bacteriana, también de desarrollo propio, sobre la misma muestra de sangre. Una vez obtenidos ambos resultados y de acuerdo con la magnitud de los mismos se procederá a solicitar una segunda muestra colectada en papel de filtro para repetir los análisis, o derivar al paciente para su inmediata evaluación clínica y confirmación diagnóstica.

Resulta oportuno mencionar que es de vital importancia llegar al diagnóstico antes de los 10 días de vida, puesto que si el mismo se retrasara puede producirse un severo daño neurológico o inclusive la muerte del bebé por una descompensación metabólica.¹⁴⁴

18. Grupo de trabajo

Debido a la complejidad de esta enfermedad, los pacientes afectados requieren de una atención integral en centros especializados, donde pueda interactuar un equipo de médicos, nutricionistas, asistentes sociales, kinesiólogos y enfermeras, y donde la participación de los padres de estos pacientes sea activa a través de grupos de autoayuda y difusión.^{145 146}

19. Grupo de apoyo a la familia con hijos con EOJA

Es necesario que aquellas personas dedicadas al cuidado del niño entiendan completamente la dieta y el tratamiento de esta enfermedad.

En el año 1982 padres y profesionales interesados en el apoyo e información llevaron a cabo el primer seminario de EOJA. Fue ahí donde se planteó la necesidad de un grupo de apoyo de familias. En 1983 la primera revista de información acerca de EOJA fue impresa y distribuida por los EEUU y Canadá. Hasta el presente ha continuado ofreciendo información sobre los últimos tratamientos, dietas, reportes sobre los avances en la investigación para una cura, noticias familiares y temas relacionados.

El grupo familiar de apoyo de EOJA es una organización sin fines lucrativos compuesta por profesionales y familiares del mundo entero. Esta organización permanece desarrollando recursos para lograr los objetivos de apoyo y educación, y así proveer un mejor cuidado al niño.

El grupo de apoyo de familia está dedicado a:

- Brindar oportunidades de apoyo y contacto personal a aquellos con EOJA y sus familias.
- Distribuir información y dar conocimiento público acerca de la enfermedad.
- Fortalecer el enlace entre familias y profesionales.

142. Legislatura Nacional: <http://www.gob.gba.gov.ar/legislación> [Consulta: 4 de agosto 2005]

143. Ver anexo IV, en página 78.

144. Fundación Bioquímica Argentina: <http://www.fba.org.ar> Op. Cit

145. Meneghello, R [et. al]. *Pediatría*. 1997. p. 2045-2049.

146. Cornejo, V. [et. al.] *Revista Chilena de Pediatría*, 65, Op. Cit. p. 69-71

- Fomentar programas de exámenes al recién nacido (Pesquisa Neonatal o Newborn Screening), e investigación para la cura de la enfermedad.¹⁴⁷

En Argentina no existe hasta el momento un grupo que respalde y apoye a las familias con hijos con EOJA.

20. Embarazo y EOJA

Existen pocos casos de mujeres que han llegado a la etapa reproductiva. Se conoce uno descrito por Van Calcar¹⁴⁸ y colaboradores, referido a una mujer de 25 años que fue controlada desde los 11 días de vida. Su dieta inicial en el primer trimestre fue de 1.2g/kg de proteínas, siendo el reparto al 50% de proteínas naturales y producto libre de aminoácidos de cadena ramificada. En el segundo trimestre la proporción fue entre el 35 y 65%, siendo suplementada con carnitina. En la semana 37 de embarazo, la ingesta proteica era de 1.5g/kg con suplemento de carnitina de 150mg/kg. Luego nació una nena de 2.6Kg no afectada, con un desarrollo normal hasta los 2 años, pero su evolución no fue tratada.

El posparto fue complicado, debido a una descompensación metabólica, posiblemente causada por la involución uterina que genera productos nitrogenados.¹⁴⁹

20.1 Análisis bioquímicos en embarazadas con EOJA¹⁵⁰

| Protocolo para las mujeres embarazadas con EOJA * | | |
|---|-------------------------|-----------------------|
| Análisis | 1r y 2do trimestre | 3ro Trimestre |
| Cetonas de la orina | Diario | Diario |
| DNPH | Semanario por la mañana | Diario por la mañana |
| Aminoácidos | Cada 2 semanas | Semanal |
| Carnitina | Mensual | Cada 2 semanas |
| Ácidos orgánicos de la orina | Una vez por trimestre | Cada 2 semanas |
| Albúmina | Una vez por trimestre | Una vez por trimestre |
| Hemoglobina Y Hematocrito | Una vez por trimestre | Una vez por trimestre |
| Aumento del peso | Cada dos semanas | Semanal |
| * No, si existe una descompensación metabólica | | |

| Aminoácidos medios del plasma e ingestión dietética para el segundo embarazo | | | | |
|--|------------|-------------------------------|------------|----------------------------|
| | Leucina | Valina | Isoleucina | Producto medio del leucina |
| | µmol/l | µmol/l | µmol/l | (magnesio) |
| 1r Trimestre | 128 | 143 | 65 | 2000 |
| 2do Trimestre | 167 | 206 | 81 | 2000 |
| 3ro Trimestre | 288 | 303 | 131 | 2200 |
| Valores normales: | leucina | 120 +/- 32 µmol/l (1.6 mg/dl) | | |
| | Valina | 225 +/- 50 µmol/l (2.6 mg/dl) | | |
| | isoleucina | 57 +/- 20 µmol/l (1.6 mg/dl) | | |

20.2 Razones médicas para la suplementación

La OMS estableció que un 5% de las madres podría tener dificultades reales para un amamantamiento sin problemas. El empleo de fórmulas infantiles debe ser indicado con criterio médicamente aceptable.

La lactancia materna constituye la manera natural de alimentación de la especie humana. Con un adecuado apoyo, contención e información, es de esperar que todas las madres decidan amamantar a sus hijos.

Los criterios para utilizar las fórmulas son:

- Recién nacidos con menos de 1.500gr. y/o menos de 32 semanas de gestación.
- Psicosis materna, eclampsia, estado de shock.
- Fenilcetonuria, Galactosemia y **EOJA**.

147. MSUD Family Support Group: <http://www.musd-support.org> Op. Cit.

148. Biografía: Novelista y pedagoga, cuyas publicaciones hablan de temas médicos; (1822-1904)

149. Lambruschini, F. Nutrición y dietética clínica, Op. Cit.

150. MSUD Family Support Group: <http://www.musd-support.org> Op. Cit

- Pérdida aguda de agua que no se compense con el aumento de las mamadas.
- Medicaciones que reciba la madre y que contraindiquen la lactancia natural tales como citotóxicos y radiactivos entre otros.
- En el caso de que la madre portadora del Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), padezca o no SIDA, se deberá contraindicar la lactancia y proveer la cantidad necesaria de fórmula infantil hasta el año de vida.
- Herpes activo del pezón o de la piel del pecho. En este caso se recomienda suspender transitoriamente la lactancia del pecho afectado y extremar las medidas de higiene.¹⁵¹

20.3 Consecuencias sobre el embarazo de una Enfermedad heredo – metabólica fetal

Generalmente las enfermedades metabólicas del feto no repercuten en la gestación y salud materna, pero suele hacerlo en el periparto y puerperio inmediato.

Aunque en el caso de algunas aminoacidopatías y acidurias orgánicas fetales se han hallado niveles elevados de aminoácidos y ácidos orgánicos en el líquido amniótico y excreción significativa de estos compuestos en la orina materna, no se han podido asociar estos cambios puramente bioquímicos con alteraciones de la salud materna.

Una actividad enzimática heterocigótica en gestantes de fetos afectados con algún trastorno de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos, parece estar asociado hasta en el 80 % de los casos a alteraciones clínicas maternas durante la gestación. Estas no se producen si el feto es heterocigótico^{152 153}.

20.4 Enfermedades heredo – metabólicas que no afectan el desarrollo embriofetal

Aquí se ubica a un variado grupo de trastornos metabólicos que cursan con desarrollo embriofetal normal y se obtiene un recién nacido sin malformaciones, con peso y talla adecuados y aparentemente sano. Se trata de los trastornos originados por el bloqueo de una vía metabólica debido al déficit de una enzima o cofactor, lo cual produce un acumulo de metabolitos tóxicos y una intoxicación de origen endógena.

Entre ellos se pueden citar: ciertas aminoacidopatías (Fenilcetonuria, Leucinosis, Tirosinemia, Homocistinuria), acidurias orgánicas (isovalérica, metilmalónica y propiónica) y la intolerancia a la fructosa y galactosa.

Durante la gestación, la placenta actúa como filtro y se encarga de depurar al feto de estos metabolitos tóxicos, lo que explica la ausencia de síntomas en el recién nacido, de ahí que no es necesaria una terapéutica intrauterina.

Lo más característico es que después de un período inicial libre de síntomas (horas o días) y en relación con el aporte alimentario exógeno, aparecen en el recién nacido los síntomas característicos de intoxicación aguda (vómitos, somnolencia, movimientos anormales y encefalopatía, excepto Galactosemia Congénita y las enfermedades metabólicas que responden a la vitaminoterapia.

Se promueve el tratamiento prenatal a partir del tercer mes con carnitina (50mg/kg/d) y glicina (100mg/kg/d) en madres con fetos en los que se sospecha una aciduria orgánica no sensible a vitaminoterapia (metilmalónica, isovalérica y propiónica) y aquellos con trastornos de la oxidación de ácidos grasos. Contrariamente a lo que sucede con los trastornos dependientes de vitaminas, en este caso la administración de carnitina actúa como destoxicante y lejos de interferir, aumenta la excreción neonatal de derivados de acilcarnitinas, lo cual favorece el diagnóstico posnatal.¹⁵⁴

20.5 La leche materna en la dieta de los Errores Congénitos Metabólicos (ECM)

Hasta hace poco tiempo, el diagnóstico de una enfermedad congénita del metabolismo que precisara una compleja manipulación de la dieta, suponía sistemáticamente el abandono de la lactancia materna y el inicio de una lactancia artificial. En todos los trastornos del metabolismo de moléculas complejas (como por ejemplo: lipidosis, oligosacaridosis) y *en la mayoría de los trastornos del metabolismo intermedio, se mantiene la lactancia materna como base de la dieta del bebé.*

Existen sólidas evidencias de que los niños con una EMC alimentados con leche materna antes de que se les diagnostique la enfermedad o bien si han continuado con la lactancia después del diagnóstico, tienen un desarrollo intelectual mejor que aquellos que, en sus mismas condiciones, han sido alimentados, antes o después del diagnóstico, a lactancia artificial o fórmulas.¹⁵⁵

151. Sociedad española de errores innatos del metabolismo, formato PDF: <http://www.eimaep.org> [Consulta: 5 de agosto 2005]

152. Sociedad española de errores innatos del metabolismo, formato PDF: <http://www.eimaep.org> Op. Cit.

153. MSUD Family Support Group: <http://www.musd-support.org> Op. Cit

154. Sociedad española de errores innatos del metabolismo, formato PDF: <http://www.eimaep.org> Op. Cit

155. Sociedad española de errores innatos del metabolismo, formato PDF: <http://www.eimaep.org> Op. Cit

20.6 Indicaciones y contraindicaciones

Sólo existe una contraindicación estricta para la lactancia natural en las enfermedades metabólicas, y es la Galactosemia. En todas las enfermedades congénitas del metabolismo intermedio de los lípidos, de las proteínas – aminoácidos o de los hidratos de carbono, debe respetarse la lactancia como base de la dieta para los bebés.

Finalmente, en los trastornos del metabolismo de las vitaminas o minerales, si las madres lactantes mantienen una dieta adecuada y una vida sana, la leche materna es un alimento excelente por su equilibrada y completa composición en todos esos nutrientes. En los casos en que su contenido pueda ser insuficiente para las necesidades del niño, motivado por una dieta materna inadecuada, o por mayores necesidades del niño, resulta el vehículo más idóneo para cualquier tipo de suplemento, ya que asegura una mayor biodisponibilidad de todos esos elementos.

21. Conclusión

Debido a que la Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva, en donde se ve afectada la capacidad del organismo para metabolizar los aminoácidos de cadenas ramificadas (leucina, isoleucina y valina), el objetivo fundamental de esta patología está orientado a prevenir los síntomas, complicaciones que acarrea, y aunque no tiene cura, se trata de lograr en el paciente una calidad de vida confortable. Para esto no es necesario una infraestructura sofisticada, sino un adecuado tratamiento nutricional, ya que éste es el pilar fundamental de la enfermedad.

Dado que se manifiesta en la etapa neonatal con signos y síntomas graves que pueden terminar con la muerte del niño, es imprescindible la detección temprana mediante la Pesquisa Neonatal, que es la herramienta indispensable para lograr un tratamiento nutricional adecuado de por vida, que incluya una alimentación libre de estos aminoácidos y sus respectivas fórmulas comerciales. Lamentablemente, en nuestro país, la Pesquisa Neonatal para la detección de esta enfermedad no es obligatoria.

En caso de no ser tratado a tiempo, deja secuelas neurológicas importantes, pero si no lo recibe, fallece a las pocas semanas de vida.

El éxito del tratamiento nutricional dependerá de la capacidad del equipo de trabajo de profesionales especializados en enfermedades metabólicas, realizando el seguimiento del niño mediante controles periódicos, en las etapas del crecimiento y desarrollo, y proporcionándole a éste y su entorno familiar apoyo psicológico.

22. Anexos

22.1 Anexo I

Errores Congénitos del Metabolismo

Las enfermedades metabólicas (EM) o Errores Congénitos del Metabolismo (ECM), son enfermedades genéticas basadas en la alteración de una proteína o enzima que hace que un proceso metabólico quede bloqueado. Son enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva en su mayoría, con alto riesgo de recurrencia.

La alteración de un gen (mutación) produce una enzima anormal, la que lleva a un bloqueo de la vía metabólica en la que participa, con acumulación o déficit de sustratos de esta vía, determinando las alteraciones bioquímicas características de cada ECM.

Su incidencia individual es baja, pero la continua descripción de nuevas enfermedades (más de 1000 actualmente) hace que consideradas en su conjunto no sean tan infrecuentes: se estima en 1 por cada 800 – 5000 recién nacidos, según el grupo étnico estudiado, y cerca del 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el período neonatal.

En este período, la aparición de la sintomatología puede ser muy aguda ocasionando a veces una emergencia clínica. Estas enfermedades son de compromiso multisistémico, pero el sistema nervioso central es el más afectado (34%).

Muchas veces son recién nacidos (RN) producto de embarazo y parto normal y sin síntomas durante los primeros días. Pueden presentar antecedentes prenatales como alteración de la motilidad fetal, pudiendo nacer deprimidos, con alteraciones del tono o presentar convulsiones precoces.¹⁵⁶

Para el diagnóstico se requiere que el pediatra - neonatólogo esté alerta y familiarizado con los síntomas de presentación y en gran medida del apoyo de exámenes de laboratorio. La importancia de su manejo precoz radica en la posibilidad de prevenir graves secuelas mentales, físicas, y en muchos casos, la muerte.

156. Mena, P. Revista Chilena de Pediatría, vol 68 n°3 1997. p. 141-147

Los síntomas se producen por:

- Déficit de sustancias producidas por la reacción comprometida en el defecto.
- Acumulación de precursores inmediatos o remotos al defecto.
- Aumento de productos alternativos por estimulación de otras vías metabólicas.
- Inhibición de vías alternativas por el sustrato acumulado.

ECM que aparecen en los recién nacidos:

- Alteración de los aminoácidos.
- Alteración de los ácidos orgánicos.
- Alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono.
- Alteración en la gluconeogénesis / hipoglucemia.
- Acidosis láctica primarias.
- Alteración en el metabolismo de vitaminas / metales.
- Enfermedades de almacenaje.

Clasificación de los ECM

Desde el punto de vista terapéutico pueden dividirse en 5 grupos:

- 1) Desórdenes de tipo intoxicación: Aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, intolerancia a los azúcares como la Galactosemia e intolerancia a la fructosa, defectos de oxidación de ácidos grasos.157
- 2) Desórdenes con tolerancia reducida al ayuno: Trastornos de la homeostasis de glucosa y en los cuales los cuerpos cetónicos no pueden ser sintetizados para su uso una vez que los depósitos de glucógeno han sido consumidos: defectos de oxidación de ácidos orgánicos y acidemias lácticas.158
- 3) Desórdenes por trastornos del metabolismo energético mitocondrial: Defectos del complejo piruvato deshidrogenasa y la cadena respiratoria159.
- 4) Desórdenes de neurotransmisores: Convulsiones respondedoras de Vitamina B6 y ácido fólico.160
- 5) Desórdenes sin tratamiento de emergencia específica disponible: Hiperglucemia no cetósica, deficiencia de sulfito oxidasa o enfermedades peroximales.161

Cuadro 1¹⁶²

| | | |
|-----------|---|--|
| Grupo I | Trastornos neurológicos, como intoxicación con cetosis, sin acidosis, sin deshidratación | Enfermedad orina jarabe de arce. |
| Grupo II | Cuadro neurológico con cetoacidosis e hiperamonemia | Acidemias orgánicas más frecuentes |
| | Con acidosis, sin cetosis y generalmente con hipoglucemia | Acidemias orgánicas menos frecuentes: aciduria glutárica tipo II, déficit de 3 –hidroxi-3 metilglutaril-CoAliasa, déficit de múltiple acil-CoA deshidrogenada. |
| | Cuadro neurológico con déficit energético, síntomas hepáticos y/o cardíacos, acidosis, aumento de ácido láctico e hiperamonemia | Algunos defectos de la oxidación de los ácidos grasos y de la cetogénesis. |
| Grupo III | Cuadro neurológico tipo déficit energético con acidosis láctica, amonio normal o ligeramente elevado, generalmente cetosis. | Acidosis láctica congénita, deficiencia múltiple de carboxilasas. |
| Grupo IV | Afectación neurológica tipo intoxicación con hiperamonemia y sin cetoacidosis. | Defectos del ciclo de la urea, algunos defectos de la β oxidación, hiperamonemia transitoria del RN. |
| | Déficit neurológico tipo déficit energético sin cetoacidosis y sin hiperamonemia. | Hiperglicinemia no cetósica, déficit de sulfito oxidasa, defectos peroximales, algunos trastornos de cadena respiratoria mitocondrial y defectos de la oxidación de ácidos grasos. |
| | Con manifestaciones de enfermedad de depósito. | Enfermedades lisosomales. |

157. Ver cuadro, en p. 54-55

158. Ver cuadro en p. 54-55

159. ver cuadro en p. 54-55

160. ver cuadro p. 54-55

161. ver cuadro en p. 54-55

162. Programa Seguimiento a prematuros: <http://www.prematuros.cl> [Consulta22 de junio 2005]

| | | |
|--|---|--|
| Grupo V Afectación hepática | Hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis, aumento de ácido láctico. | Glucogenosis tipos I, III, déficit de fructosa difosfasa. |
| | Hepatomegalia, aumento de ácido láctico, normo o hipoglucemia, cetoacidosis moderada o ausente. | Fructosemia, galactosemia, tirosinemia tipo I, déficit de cadena respiratoria. |
| | Hepatomegalia, ictericia colestásica, sin cetoacidosis, lactato y glucosa normal. | Déficit de alfa 1-antitripsina, enfermedades peroximales, trastornos del metabolismo de los ácidos biliares. |

Desde el punto de vista fisiopatológico, se dividen en 3 grupos:

- 1) ECM por alteración de la síntesis de moléculas complejas.
- 2) ECM del metabolismo intermedio que llevan a la intoxicación aguda por acumulación de metabolitos.
- 3) ECM del metabolismo intermedio que afecta la utilización o producción de energía.

Clínica

Hay 5 pasos importantes en el manejo de los ECM:

- 1) Sospecha¹⁶³
 - Los signos y síntomas que deben hacer pensar en un ECM son comunes y no específicos:
 - Enfermedad aguda que sigue un período de normalidad.
 - Letargo y coma.
 - Hipotonía, convulsiones e hipo rebelde.
 - Apnea o distrés respiratorio.
 - Sepsis, particularmente por E. coli.
 - Olor raro.
 - Ictericia.
 - Características dismórficas.
 - Organomegalia.
 - Historia familiar positiva o consanguinidad de los padres.

2) Evaluación

Consta de 5 partes:

- ❑ Historia familiar: Los RN estarán bien durante las primeras 24 horas o más y luego se irán descompensando. El niño pudo haber tenido problemas asociados con enfermedades menores o dificultad para el crecimiento.
- ❑ Examen físico: En pacientes con ECM es normal, excepto por los hallazgos no específicos como el letargo, coma, apnea, convulsiones o hipotonía. Estos son algunos de los ítems más importantes a tener en cuenta y que ayudarán a estrechar el diagnóstico diferencial:
 - Dismorfismo facial, cataratas, retinopatías, anomalías estructurales del cerebro, hepatomegalia, riñones displásicos y multiquísticos, miopatías, y olor raro en la orina.
- ❑ Screening inicial: La evaluación de un niño con ECM debe incluir:
 - Hematología completa, electrolitos, equilibrio ácido – base, glucosa, amoníaco, ácido úrico, examen de orina, lactato, piruvato, aminoácidos en plasma, y ácidos orgánicos en orina.
- ❑ Screening avanzado: Se realizan numerosas pruebas especializadas dependiendo del contexto clínico, como por ejemplo: carnitina, acilcarnitina, ácidos grasos de cadena muy larga y enzimas lisosomales entre otros. Muchas de estas pruebas pueden tardar semanas o meses para obtener los resultados.
- ❑ Pruebas de diagnóstico definitivo: Un diagnóstico definitivo a veces puede hacerse por los Screening pero se necesitará un análisis enzimático específico o pruebas de ADN, y en algunos casos se utiliza la biopsia de tejidos (músculo o hígado).

3) Estabilización

Los principios básicos para el tratamiento de los ECM agudos son:

- Prevención del catabolismo: Ofrecer fracciones mínimas de alimentos que contengan sustancias que provoquen la acción metabólica errónea. La administración de calorías se usa en el tratamiento de episodios agudos para intentar reducir la velocidad del catabolismo. Una ingesta baja en calorías pu-

163. Rainmann, B.E. Revista chilena de Pediatría, vol 70, n°1, 1999. p. 69-71

ede contribuir a un control metabólico pobre, y una ingesta excesiva puede exceder los mecanismos de compensación metabólica.

- Limitar la ingesta de las sustancias ofensivas: Se realizará a través de la dieta, en caso de ser posible.
- Aumentar la excreción de metabolitos tóxicos.
- Transplante, terapia génica: Estos tratamientos pueden curar muchos ECM, si ocurrió un daño cerebral irreversible antes de presentarse la oportunidad de utilizar estas terapias.

4) Tratamiento específico

Deberá ser dirigido por un equipo especialista en ECM: médicos, nutricionistas, psicólogos, asistentes sociales, bioquímicos, enfermeras, kinesiólogos y por supuesto la participación de los padres de los pacientes.

5) Consejo genético

Debido a que los ECM son hereditarios, la familia debe tener un consejo genético formal, incluso para el pronóstico del paciente, riesgo de la repetición, posibilidad del diagnóstico prenatal y para proteger a otros miembros familiares. Las portadoras de desórdenes recesivos unidos al cromosoma X deberán estar alertas de su potencial para futuros hijos.

Diagnóstico

El Diagnóstico bioquímico de los ECM requiere no sólo de una sofisticada tecnología, sino de una amplia experiencia para una correcta interpretación de los resultados.

El Diagnóstico comienza con una detallada anamnesis, que constará de los siguientes ítems:

- Historia familiar.
- Historia nutricional.
- Evolución de la enfermedad.

Todos los RN con enfermedad progresiva, luego de un embarazo y parto normal, requieren de un estudio metabólico básico, tan pronto como se establezca la sospecha de ECM. Ante esta situación, la toma de muestras para exámenes debe realizarse idealmente antes de poner al RN en régimen cero, ya que al eliminar el sustrato que está evocando la crisis, los exámenes pueden resultar falsamente normales.

Las muestras requeridas pueden ser muy variadas (suero, leucocitos y biopsia entre otras) y sus condiciones de conservación pueden ser distintas para diferentes análisis. En algunos ECM que se presentan con cuadros de descompensación aguda, los metabolitos anormales desaparecen rápidamente de la orina luego de iniciado el tratamiento. Para aumentar las posibilidades diagnósticas, es importante que las muestras sean obtenidas lo más cerca posible al cuadro agudo. El estudio del paciente en esas condiciones puede dar un resultado falso negativo, lo que obligaría a realizar pruebas de sobrecarga o ayuno.¹⁶⁴

Características de la Orina

Los olores anormales pueden detectarse directamente en la orina, en los pañales o en un papel filtro secante impregnados de orina. Varios ECM presentan olor de orina anormal.

La cetonuria en el período neonatal siempre es patológica y es un signo importante de enfermedad metabólica.

Olores característicos¹⁶⁵

| Enfermedad | Olor |
|--|-----------------|
| EOJA | Azúcar quemada |
| Acidemia isovalérica y Acidemia glutárica tipo II | Pies sudados |
| Fenilcetonuria | Olor rancio |
| Deficiencia múltiple de carboxilasas 3 – metilcrotonilglicinuria | Orina de gato |
| Tirosinemia tipo I. Malabsorción de metionina | Repollo cocido |
| Trimetilaminuria. Dimetilglicinuria | Pescado podrido |

164. Gandolfi, A.G. Compendio de pediatría. 1996, p. 67

165. Programa Seguimiento a prematuros: <http://www.prematuros.cl> Op. Cit.

Importancia del diagnóstico etiológico

En todos los casos debe confirmarse la etiología de los ECM mediante la identificación y cuantificación del déficit enzimático. Puesto que muchos de estos neonatos mueren sin haber sido diagnosticados y los estudios anatomopatológicos revelan pocos datos concluyentes, es imprescindible realizar una autopsia metabólica que nos permitirá establecer un diagnóstico y consejo genético específico. Esto no suele ocurrir en EOJA.

Actualmente la prevención y el diagnóstico precoz son las formas más eficaces de enfrentar estas enfermedades que por sus características, en general o llevan a la muerte o dejan secuelas si no son manejadas adecuadamente.¹⁶⁶

Manejo y tratamiento

En la práctica clínica, el tratamiento de un RN con sospecha de ECM corresponde a una urgencia vital, con toma de exámenes e inicio de tratamiento casi simultáneos.

General:

- Ambiente térmico adecuado.
- Monitorización.
- Cateterización.
- Uso de antibióticos y antivirales cuando estén indicados.

Inmediato:

- Practicar exámenes generales y sofisticados.
- Soporte vital y estabilización clínica:
- Asistencia respiratoria si es necesaria con soporte de la oxigenación y ventilación.
- Mantención hidroelectrolítica y del equilibrio ácido - base: corregir la acidosis metabólica con Control de diuresis, densidad urinaria y natremia.

Suprimir la ingesta y producción endógena de metabolitos tóxicos:

- Régimen cero en las primeras 24 horas, sólo suero glucosado 10%.
- Al segundo día aportar triglicéridos de cadena media para prevenir catabolismo proteico (0,5-2g/kg/día.)
- Aún cuando no se tenga un diagnóstico claro, se recomienda suspender el aporte proteico cuando se sospeche un ECM en un RN con compromiso clínico significativo.
- Tanto los carbohidratos como los lípidos se deben dar inicialmente por vía endovenosa, pero se debe usar la vía enteral lo más pronto posible
- Iniciar una dieta adecuada según el diagnóstico confirmado.
- Las vitaminas que se suplementan son Biotina (10mg/día), Tiamina (50mg/día), Riboflavina (100mg/día).
- Si los exámenes fueran negativos, a las 48 horas se podrá aportar leche materna o fórmula de bajo contenido proteico.
- El tratamiento nutricional intensivo y la suplementación de sustancias descritas debieran en muchos casos mejorar el cuadro. En caso de que esto no ocurra en 24-48 horas, se debe considerar la remoción de sustancias tóxicas con diálisis.
- Las indicaciones de diálisis son: Amonemia mayor o = a 600ug/dl, cetoacidosis grave, compromiso de conciencia progresivo, convulsiones y coma.
- La mejoría clínica con diálisis aparece en forma variable, a las 24 –48 horas en las acidurias orgánicas y entre 3 - 7 días en las alteraciones del ciclo de la urea.¹⁶⁷

22.2 Anexo II

Comunidad Mennonita

Secta Protestante que en la actualidad cuenta con casi medio millón de fieles distribuidos por Estados Unidos, Canadá, Holanda, Alemania, Polonia, Francia y Argentina.¹⁶⁸

El origen espiritual se remonta al año 1117, cuando en Lyon, Francia un grupo de creyentes reformistas se reunieron alrededor de Petrus Waldnus, quien rechazaba la doctrina del purgatorio y enseñó las doctrinas de Cristo del Nuevo Testamento, y también el amor como un verdadero ejemplo del cristianismo y un medio contra la violencia. La secta fue conocida por diferentes nombres y aunque fueron expulsados por el Papa en 1134, siguieron transmitiendo sus creencias y cultos por generaciones.

166. Gandolfi, A.G. Compendio de pediatría. Op. Cit. p. 67

167. Programa Seguimiento a prematuros: <http://www.prematuros.cl> Op. Cit

168. Enciclopedia Salvat, vol.8, 1898, p. 4145

En 1535, Holanda, un sacerdote católico ordenado en 1524 que estudia el evangelio, conoce al norte de Alemania en las Islas Friesianas a una comunidad de "anabaptistas" quienes lo convencen de que tome a su cargo la dirección espiritual de su iglesia, convirtiéndolo en su líder, fue él quien fijó el dogma y los principios del culto y el rito. Su nombre era Menno Simonz, y con él habían nacido *Los Mennonitas*.

Llegaron a Prusia, luego a Rusia, Canadá, Estados Unidos y de Canadá a Méjico, Bolivia y Paraguay.

Este grupo es extremadamente conservador, sin lujos, ahorrativos y emprendedores. Solo emplean moderna maquinaria agrícola por las necesidades del campo, dominan la conserva de embutidos y carnes frías, saladas y ahumadas, frutos, vegetales, productos de panadería, pero su principal virtud, además de la agricultura, es la elaboración de productos lácteos como el queso menonita.

Con una tradición de cuatro siglos, la vestimenta no ha cambiado, usando las mujeres vestidos anchos y floreados sobre fondo negro y chales o sombreros sobre sus hombros. Los hombres visten pantalones con sombrero de palma y los domingos o en ocasiones especiales usan trajes negros con camisas negras y sin corbata.

Sus casas son semejantes a las aldeas de Sajonia, Europa. Son cuadrangulares con ventanas pequeñas, las paredes de adobe, los graneros tienen estructura metálica del molino de viento y los talleres están dispuestos alrededor de los patios de las granjas.

La familia es la base de la organización social, ya que el sistema de gobierno de la familia es "matriarcal", es decir, a pesar de que aparentemente las mujeres menonitas no tienen ningún derecho, les está prohibido hablar en español, y el hombre no toma ninguna decisión si no lo consulta con su mujer. El matrimonio se realiza cuando los jóvenes pasan la pubertad, tiene características de contrato y un alto grado de reproducción; son raros los matrimonios con menos de diez hijos. Dentro de la familia hay un profundo respeto entre los miembros, obediencia y docilidad, rara vez violadas, hacia el padre.

Cada colonia tiene un obispo y un jefe civil y cada uno de ellos, a su vez, es auxiliado por un subjefe. Los obispos tienen un predicador en cada campo. Existe, además un grupo de asesores que, en casos especiales, son convocados a las llamadas "juntas de hermanos", para resolver problemas de interés colectivo. Los jefes civiles se encargan de resolver los problemas pequeños, pero el Consejo formado por el obispo y sus predicadores tienen la facultad de aprobar o no las resoluciones de aquellos o las "juntas de hermanos".

La educación consta de cuatro grados, a cargo de maestros elegidos por la comunidad, es obligatoria y consiste en instrucción religiosa, leer, escribir y realizar operaciones matemáticas elementales. La etapa escolar es entre los seis y los trece años. En un solo salón separados los hombres a la derecha y las mujeres la izquierda como en la iglesia, los alumnos reciben la educación de su grado hasta que el maestro decide si debe pasar al siguiente.

Los principios menonitas son todos religiosos. Es ésta la que norma las actitudes y las decisiones individuales y colectivas. Por lo tanto la sociedad constituye una verdadera teocracia, de moldes rígidos, en la que, por su falta de evolución, ni siquiera existe una verdadera organización sacerdotal. La unidad se logra por la identificación espiritual, la comunidad de intereses y el fanatismo común.

La iglesia presenta la misma sencillez del clero. Son construcciones amplias, simples y sin adornos. Carecen de torres y campanas, cuadros, esculturas, altares y de cualquier objeto religioso. La misa inicia a las ocho de la mañana y es de larga duración (dos horas), se limita a cantos religiosos que tienen por lo menos cinco siglos de antigüedad y no hay acompañamiento musical.

En Argentina existen varias colonias de menonitas como por ejemplo en Chaco, donde se instalaron en 1921 y permanecen ahí hasta el día de hoy.¹⁶⁹ También el de la Colonia Menonita Nueva Esperanza en el departamento de Guatraché, provincia de La Pampa, donde su llegada data del año 1985.¹⁷⁰

169. Asociación de Mennonitas y hermanos en Cristo: <http://www.mennonitas.org> [Consulta: 18 de julio 2005]

170. Colonia Menonita Nueva Esperanza, La Pampa, Argentina. Scripta Nova. Revista electrónica de geografía y ciencias sociales. Barcelona: Universidad de Barcelona, Vol. VII, nº 150.

22.3 Anexo III
Productos comerciales
Vitaflo¹⁷¹



Función

- Diseñado para los niños de 12 meses a 10 años de edad.
 - Contiene todos los aminoácidos, minerales y vitaminas necesarios para satisfacer los requerimientos según la edad.
 - Disponible en bolsas individuales de 20 g para que se pueda transportar más fácilmente.
 - Puede ser tomado como bebida, también hay un flavour en polvo disponibles en grosella negra, naranja, frambuesa y sabores tropicales.
- Tamaño del paquete: 30 bolsas de 20 g.

Utilización del gel y la bebida

| | | | |
|---|---|---|---|
| <p>PARA EL GEL Paso 1 Vaciar el contenido de la bolsa en un vaso. Cubrirlo de agua fría y luego agregar la bolsa.</p> |  | <p>PARA LA BEBIDA Paso 1 Vaciar el contenido de la bolsa en un vaso. Llenar ½ vaso de agua fría junto con el sobre (aproximadamente 100ml).</p> |  |
| <p>Paso 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  | <p>Paso 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  |
| <p>Paso 3 Esperar 2 minutos permitiendo que se forme un gel liso.</p> |  | <p>Paso 3 Bebida inmediatamente.</p> |  |

171. Laboratorio de productos comerciales: <http://www.vitaflo.co.uk> [Consulta: 6 de abril 2005]



Función

- Diseñado para chicos a partir de los 8 años.
- Contiene todos los aminoácidos, minerales y vitaminas necesarios para cubrir las necesidades de esa edad.
- Las bolsas de flavour están disponibles en grosella negra, limón, naranja, frambuesa y sabores tropicales, en bolsas de 25g, fácil de transportar.
- Diseñado para ser tomado como bebida.
Tamaño del paquete: 30 bolsas de 25g

Cómo utilizar MSUD expreso

| | | |
|---|--|---|
| <p>Paso 1 Vaciar el contenido de la bolsa en el vaso, más una bolsa del sabor si está requerido.</p>  | <p>Paso 2 Llene el ½ vaso manera para arriba con la agua fría (aproximadamente 80ml). Asegure la tapa y sacudir bien.</p>  | <p>Paso 3 Bebida inmediatamente.</p>  |
|---|--|---|



Función

- Es conveniente para los pacientes de 12 meses en adelante.
- El suplemento del aminoácido del isoleucina diseñado para asistir a la dieta de EOJA gerencia. Disponible en bolsas 4g que proporciona 50mg de isoleucina.
- Podrá ser utilizado conjuntamente con un sustituto de la proteína para la enfermedad como el gel de MSUD o MSUD expreso.
Tamaño del paquete: 30 bolsas de 4g.

Cómo utilizar el suplemento del aminoácido del isoleucina

| | | | |
|--|--|---|--|
| <p>PARA EL GEL PASO 1 Vierta el contenido en un vaso con una bolsa de gel de MSUD o de MSUD expreso con 30ml de agua fría en y una bolsita del sabor requerido.</p> |  | <p>PARA LA BEBIDA PASO 1 Vierta el contenido en un cubilete con una bolsa de gel de MSUD o de MSUD expreso. Llene el vaso 1/2 manera encima de la agua fría del sobre (aproximadamente 100ml).</p> |  |
| <p>PASO 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  | <p>PASO 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  |
| <p>PASO 3 Esperar 2 minutos permitiendo que se forme un gel liso.</p> |  | <p>PASO 3 Bebida inmediatamente.</p> |  |



Función

- Es conveniente para los pacientes de 12 meses en adelante.
- El suplemento de valina está diseñado para asistir a la dieta de la enfermedad.
- Se encuentra disponible en bolsas de 4g que proporciona 50mg de valina.
- Podrá ser utilizado conjuntamente con un sustituto de la proteína para al enfermedad EOJA con el Gel de MSUD o MSUD expreso.
Tamaño del paquete: 30 bolsas de 4g

Cómo utilizar el suplemento del aminoácido del valina

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>PARA EL GEL PASO 1 Vaciar el contenido de la bolsa en un vaso con 30ml de agua fría y agregar una bolsa del sabor requerido.</p> |  | <p>PARA LA BEBIDA PASO 1 Vaciar el contenido de la bolsa en un vaso. Llenarlo por la mitad de agua fría y agregar el sobre (aproximadamente 100ml).</p> |  |
| <p>PASO 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  | <p>PASO 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  |
| <p>PASO 3 Esperar 2 minutos permitiendo que se forme un gel liso.</p> |  | <p>PASO 3 Bebida inmediatamente.</p> |  |



Función

- Vitabite es una barra de gran energía proteica, con bajo contenido en chocolate, diseñada tanto para niños como para adultos en dietas restringidas en proteínas. Conveniente para todos los desórdenes metabólicos heredados, hígado y falla renal.
- Se puede utilizar de maneras variadas, ya que se puede consumir en barra, congelado o rallada. Tamaño del paquete: 7 barras de 25g



Función

- Los sabores sin proteína están diseñados específicamente para ser utilizados conjuntamente con la gama de productos de Vitaflo, ya sea el Gel o los demás productos.
- Contiene bajo contenido de azúcar y se encuentra disponible en grosella negra, limón, naranja, frambuesa y sabores tropicales. Tamaño del paquete: 30 bolsas de 4g

Cómo utilizar flavourpac

| | | | |
|---|---|---|---|
| <p>PARA EL GEL PASO 1 Vaciar el contenido de la bolsa en un vaso con 30ml de agua fría y agregue una bolsa del sabor requerido.</p> |  | <p>PARA LA BEBIDA PASO 1 Vaciar el contenido de la bolsa en un vaso. Llenarlo por la mitad de agua fría y agregar el sobre (aproximadamente 100ml).</p> |  |
| <p>PASO 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  | <p>PASO 2 Asegurar la tapa y sacudir el vaso por 10 segundos.</p> |  |
| <p>PASO 3 Esperar 2 minutos permitiendo que se forme un gel liso.</p> |  | <p>PASO 3 Bebida inmediatamente.</p> |  |



Análogo de MSUD¹⁷²

Características principales

- Producto libre de los 3 aminoácidos de cadena ramificada, en su presentación en polvo.
 - Contiene una mezcla equilibrada del resto de los aminoácidos, carbohidratos, grasas, vitaminas, minerales y elementos esenciales y no esenciales (hierro, selenio y cromo).
 - En 100g de producto proporciona 13g de proteína, con una osmolaridad de 377mOsm/Kg.
 - Indicado exclusivamente para EOJA.
- Las fórmulas infantiles se deben consumir conjuntamente con una fuente entera de la proteína (como leche materna o fórmula infantil estándar) en las cantidades prescritas, para asegurar un crecimiento y desarrollo normal.
 - La dosificación variará dependiendo de la edad, peso corporal, condición médica y la tolerancia proteica individual.

Indicaciones y medidas preventivas

- Lavarse las manos con agua potable y esterilizar el recipiente.
- Hervir el agua por 5 minutos y dejar que la temperatura disminuya, de modo tal que se sienta caliente en la muñeca.
- Agregar la cantidad estipulada del polvo y una fuente de proteína al recipiente ya esterilizado.
- Para realizar la dilución recomendada, el producto requiere de 30ml de agua para cada 5g de polvo.
- La fórmula, una vez preparada se deberá enfriar rápidamente, almacenar y utilizar en el plazo de 24 horas luego de la preparación. La fórmula restante se guardará en un recipiente y luego de una hora se desechará. El “tiempo de alimentación de la caída” del tubo no debe exceder 4 horas.

172. Laboratorio de productos para EOJA: <http://www.shsna.com> [Consulta: 21 de octubre 2004]

- Deberá ser consumida solamente por los chicos con EOJA.
- No podrá ser utilizada como única fuente nutricional y no utilizarla para alimentación parenteral.
- No se deberá almacenar a temperatura ambiente una vez abierta, ni a temperaturas extremas, sino que se ubicará en algún lugar fresco, seco (no refrigerado), dentro del plazo de un mes.

Tabla de composición química de la fórmula

| Alimentos | Por 100 g |
|-------------------------------|------------------|
| Calorías | 475 |
| Aminoácidos, g | 14.5 |
| Equivalente de la proteína, g | 13 |
| Grasa, g | 20.9 |
| Saturado, g | 6.8 |
| Monoinsaturado, g | 9.5 |
| Poliinsaturado, g | 3.6 |
| Carbohidratos, g | 59 |
| Ácido linoleico, magnesio | 3025 |

| Perfil del aminoácido, g | Por 100 g |
|---------------------------------|------------------|
| L-I-Alanina | 0.76 |
| L-I-Arginina | 1.34 |
| Acido L-L-Aspartico | 1.11 |
| L-I-Cisteina | 0.49 |
| Acido L-L-Glutamico | 1.49 |
| Glicina | 1.19 |
| L-I-Histidina | 0.76 |
| L-I-Isoleucina | Ninguno |
| L-I-Leucina | Ninguno |
| L-I-Lisina | 1.38 |
| L-I-Metionina | 0.32 |
| L-I-Fenilalanina | 0.90 |
| L-I-Prolina | 1.44 |
| L-I-Serina | 0.89 |
| L-I-Treonina | 1.00 |
| L-I-Triptopano | 0.40 |
| L-I-Tirosina | 0.90 |
| L-I-Valina | Ninguno |
| L-I-Carnitina | 0.01 |
| Taurina | 0.02 |
| L-I-Glutamina | 0.1 |

| Vitaminas | Por 100 g |
|---|------------------|
| Vitamina A, IU (magnetocardiograma R.E.) | 1760 (528) |
| Vitamina D ₂ , IU (magnetocardiograma) | 340 (8.5) |
| Vitamina E, IU (magnesio α-T.E.) | 4.9 (3.3) |
| Vitamina K, magnetocardiograma | 21 |
| Tiamina, magnetocardiograma | 500 |
| Riboflavina, magnetocardiograma | 600 |
| Vitamina B ₂ , magnetocardiograma | 520 |
| Vitamina B ₁₂ , magnetocardiograma | 1.25 |
| Niacina, magnetocardiograma | 4500 |
| Ácido fólico, magnetocardiograma | 38 |
| Ácido pantoténico, magnetocardiograma | 2600 |
| Biotina, magnetocardiograma | 26 |
| Vitamina C, magnesio | 40 |

| Minerales | Por 100 g |
|-------------------------------|------------------|
| Calcio, magnesio | 600 |
| Fósforo, magnesio | 500 |
| Magnesio, magnesio | 40 |
| Hierro, magnesio | 10 |
| Cinc, magnesio | 8 |
| Manganeso, magnetocardiograma | 600 |
| Cobre, magnetocardiograma | 450 |
| Yodo, magnetocardiograma | 47 |
| Molibdeno, magnetocardiograma | 15 |
| Cromo, magnetocardiograma | 15 |
| Selenio, magnetocardiograma | 15 |
| Sodio, magnesio (mEq) | 120 (5.2) |
| Potasio, magnesio (mEq) | 420 (10.8) |
| Cloruro, magnesio (mEq) | 290 (8.2) |

MSUD Maxamaid**Características principales**

- Contiene una mezcla equilibrada del resto de los aminoácidos, carbohidratos, vitaminas, minerales y rastro de elementos esenciales y no esenciales.
- En 100g de producto hay 25g de proteínas.
- El producto posee un sabor anaranjado agradable, lo que produce que sea más fácil su consumo.
- Su osmolaridad es de:

| Dilución | |
|----------|-------------|
| 1 a 7 | 680 mOsm/kg |
| 1 a 5 | 940 mOsm/kg |

- Se podrá utilizar sólo para EOJA.
- Se debe consumir conjuntamente con proteína natural, líquido y otros alimentos que deberán ser propuestas por el médico a cargo.
- Este producto variará dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica.
- Se recomienda que este producto sea reconstituido de 1 a 7 (100g de Maxamaid y 700ml de agua). Esta fórmula reconstituida se almacenará en el refrigerador y deberá ser utilizada dentro de las 24 horas.
- No se podrá utilizar en niños menores de 1 año y tampoco como única fuente nutricional o para alimentación parenteral.
- Un vez abierto el producto no se deberá almacenar a temperatura ambiente ni extremas, sino en lugares frescos, secos y utilizar dentro del mes.

Tabla de composición química de la fórmula

| Alimentos | Por 100 g |
|-------------------------------|-----------|
| Calorías | 350 |
| Aminoácidos, g | 28.6 |
| Equivalente de la proteína, g | 25 |
| Grasa, g | < 0.5 |
| Carbohidratos, g | 62 |

| Perfil del aminoácido, g | Por 100 g |
|--------------------------|-----------|
| L-I-Alanina | 1.48 |
| L-I-Arginina | 2.60 |
| Ácido L-L-Aspartico | 2.17 |
| L-I-Cisteina | 0.96 |
| Ácido L-L-Glutámico | 2.90 |
| Glicina | 2.31 |
| L-I-Histidina | 1.49 |
| L-I-Isoleucina | Ninguno |
| L-I-Leucina | Ninguno |
| L-I-Lisina | 2.69 |
| L-I-Metionina | 0.63 |
| L-I-Fenilalanina | 1.75 |
| L-I-Prolina | 2.81 |
| L-I-Serina | 1.73 |
| L-I-Treonina | 1.94 |
| L-I-Triptopano | 0.77 |
| L-I-Tirosina | 1.75 |
| L-I-Valina | Ninguno |
| L-I-Carnitina | 0.02 |
| Taurina | 0.14 |
| L-I-Glutamina | 0.28 |

| Vitaminas | Por 100 g |
|---|------------------|
| Vitamina A, IU (magnetocardiograma R.E.) | 1665 (500) |
| Vitamina D ₃ , IU (magnetocardiograma) | 480 (12) |
| Vitamina E, IU (magnesio α-T.E.) | 6.5 (4.4) |
| Vitamina K, magnetocardiograma | 35 |
| Tiamina, magnesio | 1.1 |
| Riboflavina, magnesio | 1.2 |
| Vitamina B ₆ , magnesio | 1 |
| Vitamina B ₁₂ , magnesio | 2 |
| Niacina, magnesio | 12 |
| Ácido fólico, magnetocardiograma | 150 |
| Ácido pantoténico, magnesio | 3.7 |
| Biotina, magnetocardiog. | 120 |
| Vitamina C, magnesio | 135 |

| Minerales | Por 100 g |
|-------------------------------|------------------|
| Calcio, magnesio | 810 |
| Fósforo, magnesio | 810 |
| Magnesio, magnesio | 200 |
| Hierro, magnesio | 12 |
| Cinc, magnesio | 13 |
| Manganeso, magnesio | 1.3 |
| Cobre, magnetocardiograma | 2000 |
| Yodo, magnetocardiograma | 90 |
| Molibdeno, magnetocardiograma | 45 |
| Cromo, magnetocardiograma | 45 |
| Selenio, magnetocardiograma | 40 |
| Sodio, magnesio (mEq) | 580 (25) |
| Potasio, magnesio (mEq) | 840 (22) |
| Cloruro, magnesio (mEq) | 450 (13) |

MSUD Maxamum



Características Principales

- Contiene una mezcla equilibrada del resto de los aminoácidos, carbohidratos, vitaminas, minerales y elementos esenciales y no esenciales.
- El producto proporciona 40 g de proteína en 100 g de polvo y no contiene grasa.
- Este producto posee un sabor anaranjado agradable
- Su Osmolalidad (mOsm/kg)es de:

| Dilución | |
|----------|--------------|
| 1 a 7 | 800 mOsm/kg |
| 1 a 5 | 1130 mOsm/kg |

- Se indicará solamente para EOJA.
- Este producto se deberá consumir conjuntamente con proteínas naturales, líquido y otros alimentos que serán especificados por el médico a cargo.
- Este producto variará dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica actual del paciente.
- Se recomienda que esté preparado en un porcentaje de 1 a 7 (35g de polvo y 250ml de agua).
- Se deberá refrigerar y utilizar dentro de las 24 horas luego de la preparación.
- No utilizar como única fuente nutricional y no podrá ser utilizado para alimentación parenteral. No almacenar la lata una vez abierta a temperatura ambiente ni extremas, sino en lugares frescos, secos (no refrigerados) y usar dentro del plazo de un mes.

Tabla de composición química de la fórmula

| Alimentos | Por 100 g |
|-------------------------------|-----------|
| Calorías | 305 |
| Equivalente de la proteína, g | 40 |
| Grasa, g | < 1 |
| Carbohidratos, g | 34 |

| Perfil del aminoácido, g | |
|--------------------------|---------|
| L-I-Alanina | 2.4 |
| L-I-Arginina | 4.1 |
| Ácido L-L-Aspartico | 3.4 |
| L-I-Cisteina | 1.6 |
| Ácido L-L-Glutamico | 4.6 |
| Glicina | 3.7 |
| L-I-Histidina | 2.3 |
| L-I-Isoleucina | Ninguno |
| L-I-Leucina | Ninguno |
| L-I-Lisina | 4.2 |
| L-I-Metionina | 0.99 |
| L-I-Fenilalanina | 2.8 |
| L-I-Prolina | 4.5 |
| L-I-Serina | 2.8 |
| L-I-Treonina | 3.1 |
| L-I-Triptopano | 1.3 |
| L-I-Tirosina | 2.8 |
| L-I-Valina | Ninguno |
| L-I-Glutamina | 0.32 |
| L-I-Carnitina, magnesio | 39 |
| Taurina, magnesio | 140 |

| Vitaminas | Por 100 g |
|---|-----------|
| Vitamina A, lu | 2228 |
| Vitamina D ₂ , lu | 332 |
| Vitamina E, lu | 18.3 |
| Vitamina K, magnetocardiograma | 82 |
| Tiamina, magnesio | 0.91 |
| Riboflavina, magnesio | 0.97 |
| Vitamina B ₆ , magnesio | 1.6 |
| Vitamina B ₁₂ , magnetocardiograma | 3.1 |
| Niacina, magnesio | 5.7 |
| Ácido fólico, magnetocardiograma | 491 |
| Ácido pantoténico, magnesio | 4.9 |
| Biotina, magnetocardiograma | 24.5 |
| Vitamina C, magnesio | 62 |

| Minerales | Por 100 g |
|-------------------------------|-----------|
| Calcio, magnesio | 1183 |
| Fósforo, magnesio | 1137 |
| Magnesio, magnesio | 306 |
| Hierro, magnesio | 14.7 |
| Cinc, magnesio | 9 |
| Manganeso, magnesio | 1.8 |
| Cobre, magnetocardiograma | 820 |
| Yodo, magnetocardiograma | 131 |
| Molibdeno, magnetocardiograma | 37 |
| Cromo, magnetocardiograma | 26 |
| Selenio, magnetocardiograma | 58 |
| Sodio, magnesio | 560 |
| Potasio, magnesio | 700 |
| Cloruro, magnesio | 560 |

Acerflex



Características Principales

- Contiene una mezcla equilibrada del resto de los aminoácidos, carbohidratos, vitaminas, minerales y elementos esenciales y no esenciales.
- Proporciona 6.1% de energía del ácido linoleico, y 20 g de proteína en 100 g de polvo.
- Este producto posee un sabor a piña agradable.
- La Osmolalidad (mOsm/kg) es de:

| Dilución | |
|----------|-------------|
| 1 a 5 | 670 mOsm/kg |
| 1 a 4 | 830 mOsm/kg |

- Se deberá consumir conjuntamente con proteínas naturales, líquido y otros alimentos que serán indicadas por el médico.
- Este producto variará dependiendo la edad, peso corporal y condición médica actual.
- Sólo será consumida por pacientes con EOJA.
- No utilizar como única fuente nutricional y no podrá ser utilizado en alimentación parenteral.
- Una vez abierta la lata, no deberá almacenarse a temperatura ambiente, sino en lugares frescos, secos (no refrigerados) y utilizarlo dentro del plazo de un mes.

Tabla de composición química de la fórmula

| Alimentos | Por 100 g |
|-------------------------------|------------------|
| Calorías | 395 |
| Aminoácidos, g | 24 |
| Equivalente de la proteína, g | 20 |
| Grasa, g | 17 |
| Saturada, g | 2.1 |
| Monoinsaturada, g | 10.8 |
| Poliinsaturada, g | 3.3 |
| Carbohidratos, g | 40.5 |
| Ácido linoleico, magnesio | 2689 |

| Perfil del aminoácido, g | |
|---------------------------------|---------|
| L-I-Alanina | 1.25 |
| L-I-Arginina | 2.20 |
| Ácido L-L-Aspartico | 1.83 |
| L-I-Cisteina | 0.81 |
| Ácido L-L-Glutámico | Ninguno |
| Glicina | 1.95 |
| L-I-Histidina | 1.26 |
| L-I-Isoleucina | Ninguno |
| L-I-Leucina | Ninguno |
| L-I-Lisina | 2.27 |
| L-I-Metionina | 0.53 |
| L-I-Fenilalanina | 1.48 |
| L-I-Prolina | 2.37 |
| L-I-Serina | 1.46 |
| L-I-Treonina | 1.64 |
| L-I-Triptopano | 0.65 |
| L-I-Tirosina | 1.48 |
| L-I-Valina | Ninguno |
| L-I-Carnitina | 0.02 |
| Taurina | 0.14 |
| L-I-Glutamina | 2.69 |

| Vitaminas | Por 100 g |
|---|------------------|
| Vitamina A, IU (magnetocardiograma R.E.) | 1615 (485) |
| Vitamina D ₃ , IU (magnetocardiograma) | 440 (11) |
| Vitamina E, IU (magnesio α -T.E.) | 11.3 (7.6) |
| Vitamina K, magnetocardiograma | 21 |
| Tiamina, magnesio | 0.8 |
| Riboflavina, magnesio | 0.92 |
| Vitamina B ₆ , magnesio | 1.1 |
| Vitamina B ₁₂ , magnetocardiograma | 1.1 |
| Niacina, magnesio | 12.8 |
| Ácido fólico, magnetocardiograma | 85 |
| Ácido pantoténico, magnesio | 3.3 |
| Biotina, magnetocardiograma | 30 |
| Vitamina C, magnesio | 45 |

| Minerales | Por 100 g |
|-------------------------------|------------------|
| Calcio, magnesio | 850 |
| Fósforo, magnesio | 850 |
| Magnesio, magnesio | 110 |
| Hierro, magnesio | 12 |
| Cinc, magnesio | 12 |
| Manganeso, magnesio | 1.6 |
| Cobre, magnetocardiograma | 1600 |
| Yodo, magnetocardiograma | 85 |
| Molibdeno, magnetocardiograma | 55 |
| Cromo, magnetocardiograma | 50 |
| Selenio, magnetocardiograma | 23 |
| Sodio, magnesio (mEq) | 300 (13) |
| Potasio, magnesio (mEq) | 1120 (29) |
| Cloruro, magnesio (mEq) | 500 (14) |



Complex MSUD Drink Mix¹⁷³

- Presenta un sabor a vainilla, textura cremosa y aroma agradable.
- Los pacientes pueden preparar una sola porción y consumirla en el momento.



Complex MSUD Amino Acid Blend

- Este polvo es una excelente fuente de aminoácidos que se puede agregar a la dieta de EOJA y es muy fácil de utilizar.
- Se lo puede agregar a jugos de frutas, salsas de tomate y ensaladas entre otras preparaciones para fortificarlas.



Complex MSUD Amino Acid Bars

- Las barras complejas (cada una contiene 13g de aminoácidos) permiten que la dieta se adapte de una mejor manera a las necesidades individuales de cada paciente.
- Preparado para proveer de fuente proteica, grasa y de carbohidratos.
- Estas barras pueden suplir del todo o no una parte proteica cuando la fórmula líquida es escasa o no tolerada.
- Este producto simula a un chocolate.

Nutricia-BAgó¹⁷⁴



Definición

Mezcla de aminoácidos libres de isoleucina, leucina y valina, enriquecida con vitaminas, minerales y oligoelementos.

Indicaciones

- Leucinosis (EOJA): Forma clásica, intermedia e intermitente.
- Hipevalinemia. Añadir isoleucina y leucina.
- Aciduria a-metil acetoacética. Añadir leucina y valina.
- Hipoglucemia cetónica inducida por leucina (forma ideopática). Añadir isoleucina y valina.
- Hiperprolinemia tipo II con hiperleucina-isoleucinemia. Añadir valina.

173. Laboratorios de productos comerciales: <http://www.medicalfood.com> [Consulta: 2 de junio 2005]

174. Laboratorio de productos comerciales: <http://www.nutricia-bago.org> [Consulta: 23 de septiembre 2005].

Composición química e información nutricional

| COMPOSICION por 100 gr | | AMINOGRAMA | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|--------------------------|--------|
| PROTEINAS | 540.9 g | L-HISTIDINA | 1.4 g | L-ARGININA | 2.0 g |
| AMINOACIDOS TOTALES | 49.1 g | L-LISINA | 4.0 g | L-ACIDO ASPÁRTICO | 5.7 g |
| HIDRATOS DE CARBONO | 31.6 g | L-METIONINA | 1.4 g | L-CISTINA | 1.4 g |
| VITAMINAS, MINERALES Y OLIGOELEMENTOS | ver detalle en cuadro | L-FENILALANINA | 2.4 g | L-ACIDO GLUTÁMICO | 16.0 g |
| ENERGIA (*) | 290 g 1233 g | L-TREONINA | 2.7 g | GLICINA | 1.4 g |
| | | L-TRIPTOFANO | 1.0 g | L-PROLINA | 5.4 g |
| | | L-ALANINA | 2.4 g | L-SERINA | 3.0 g |
| | | L-TIROSINA | 3.4 g | | |

(*) conversión: 1 g de proteína:
1.2 g de aminoácidos: 4kcal (17 kJ)

| VITAMINAS | |
|------------------------------|----------|
| Vitamina A | 2 mg |
| Vitamina E | 27.2 mg |
| Vitamina C | 160 mg |
| Vitamina B1 | 1.9 mg |
| Vitamina B2 | 2 mg |
| Niacina | 12 mg |
| Vitamina B6 | 2.2 mg |
| Acido Fólico | 130 mcg |
| Vitamina B12 | 6.3 mcg |
| Pantotenato de calcio | 12 mg |
| Biotina | 64 mcg |
| Colina | 434 mg |
| Mio-inositol | 500 mg |
| Vitamina D3 | 21.2 mcg |
| Vitamina K1 | 27 mcg |

| VITAMINAS | |
|------------------------------|----------|
| Vitamina A | 0.05 mg |
| Vitamina E | 0.7 mg |
| Vitamina C | 3.9 mg |
| Vitamina B1 | 0.05 mg |
| Vitamina B2 | 0.08 mg |
| Niacina | 0.29 mg |
| Vitamina B6 | 0.05 mg |
| Acido Fólico | 3 mcg |
| Vitamina B12 | 0.15 mcg |
| Pantotenato de calcio | 0.29 mg |
| Biotina | 1.56 mcg |
| Colina | 10.6 mg |
| Mio-inositol | 12.2 mg |
| Vitamina D3 | 0.52 mcg |
| Vitamina K1 | 0.56 mcg |

| MINERALES | |
|-----------------|---------|
| Sodio | 1067 mg |
| Potasio | 2332 mg |
| Calcio | 2400 mg |
| Magnesio | 330 mg |
| Cloro | 1647 mg |
| Fósforo | 1860 mg |

| MINERALES | |
|-----------------|--------|
| Sodio | 26 mg |
| Potasio | 57 mg |
| Calcio | 59 mg |
| Magnesio | 8.1 mg |
| Cloro | 40 mg |
| Fósforo | 45 mg |

| OLIGOELEMENTOS | |
|-----------------------|---------|
| Hierro | 34 mg |
| Cobre | 3.3 mg |
| Zinc | 26 mg |
| Yodo | 230 mcg |
| Manganeso | 2.4 mg |
| Cromo | 30 mcg |
| Fluor | 50 mcg |
| Molibdeno | 107 mcg |

| OLIGOELEMENTOS | |
|-----------------------|----------|
| Hierro | 0.8 mg |
| Cobre | 0.08 mcg |
| Zinc | 0.6 mg |
| Yodo | 5.6 mcg |
| Manganeso | 0.06 mg |
| Cromo | 0.7 mcg |
| Fluor | 1 mcg |
| Molibdeno | 2.6 mcg |

Presentación, dosificación y modo de empleo

Polvo granulado fácilmente soluble, en su presentación en lata x 500 g.

La cantidad total diaria deberá ser establecida por el especialista y depende del peso corporal, edad y necesidades proteicas, así como de la tolerancia individual a los AACR. Puede ser consumida sola o junto a cantidades calculadas de fórmulas infantiles o de otros alimentos naturales permitidos en el régimen.



Definición

Mezcla de aminoácidos libres de isoleucina, leucina y valina, enriquecida con vitaminas, minerales y oligoelementos.

Indicaciones

- Leucinosis (EOJA): Forma clásica, intermedia e intermitente.
- Hipevalinemia. Añadir isoleucina y leucina.
- Aciduria a-metil acetoacética. Añadir leucina y valina.
- Hipoglucemia cetónica inducida por leucina (forma ideopática). Añadir isoleucina y valina.
- Hiperprolinemia tipo II con hiperleucina-isoleucinemia. Añadir valina.

Composición química e información nutricional

| Contenido de vitaminas, minerales y oligoelementos en 100g de polvo | | | Contenido de vitaminas, minerales y oligoelementos en 1g de proteína | | |
|---|------|-----|--|------|-----|
| VITAMINAS | | | VITAMINAS | | |
| Vitamina A | 1.1 | mg | Vitamina A | 0.02 | mg |
| Vitamina E | 18 | mg | Vitamina E | 0.33 | mg |
| Vitamina C | 80 | mg | Vitamina C | 1.5 | mg |
| Vitamina B 1 | 1.6 | mg | Vitamina B 1 | 0.03 | mg |
| Vitamina B 2 | 2 | mg | Vitamina B 2 | 0.04 | mg |
| Niacina | 22.5 | mg | Niacina | 0.41 | mg |
| Vitamina B 6 | 1.8 | mg | Vitamina B 6 | 0.03 | mg |
| Acido Fólico | 350 | mcg | Acido Fólico | 6 | mcg |
| Vitamina B 12 | 3 | mcg | Vitamina B 12 | 0.06 | mcg |
| Pantotenato de calcio | 12 | mg | Pantotenato de calcio | 0.22 | mg |
| Biotina | 300 | mcg | Biotina | 5.52 | mcg |
| Colina | 211 | mg | Colina | 3.9 | mg |
| Mio-inositol | 2.43 | mq | Mio-inositol | 4.5 | mq |
| Vitamina D 3 | 5.5 | mcg | Vitamina D 3 | 0.1 | mcg |
| Vitamina K 1 | 35 | mcg | Vitamina K 1 | 0.56 | mcg |
| MINERALES | | | MINERALES | | |
| Sodio | 515 | mg | Sodio | 9.5 | mg |
| Potasio | 1075 | mg | Potasio | 20 | mg |
| Calcio | 1065 | mq | Calcio | 20 | mq |
| Magnesio | 155 | mq | Magnesio | 2.9 | mq |
| Cloro | 800 | mg | Cloro | 15 | mg |
| Fósforo | 820 | mg | Fósforo | 15 | mg |
| OLIGOELEMENTOS | | | OLIGOELEMENTOS | | |
| Hierro | 14 | mg | Hierro | 0.26 | mg |
| Cobre | 1.6 | mg | Cobre | 0.03 | mcg |
| Zinc | 7.4 | mg | Zinc | 0.14 | mg |
| Yodo | 180 | mcg | Yodo | 3.3 | mcg |
| Manganeso | 2.5 | mg | Manganeso | 0.05 | mg |
| Cromo | 19 | mcg | Cromo | 0.3 | mcg |
| Fluor | 50 | mcg | Fluor | 1 | mcg |
| Molibdeno | 200 | mcg | Molibdeno | 3.7 | mcg |

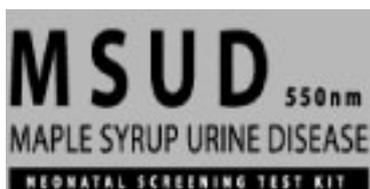
Presentación, dosificación y modo de empleo

Polvo granulado fácilmente soluble en agua, jugos u otros líquidos, en su presentación en lata x 500 g.

La cantidad total diaria deberá ser establecida por el especialista, como orientación general puede ser distribuida entre 3 y 5 tomas. Esta cantidad depende del peso corporal, edad y necesidades proteicas, así como de la tolerancia individual a los AACR. Puede ser consumida sola, antes o después de las comidas, o bien mezclada con alimentos permitidos en el régimen.

Los productos de nutrición-bagó se importan, en este momento, desde Inglaterra y las formas de comercialización son mediante Obras Sociales o Farmacias que los deben encargar en el Laboratorio.

22.4 Anexo IV



Kit MSUD



El kit neonatal de la investigación de MSUD 550nm es un análisis colorimétrico enzimático para la determinación cuantitativa de la concentración de isoleucina y leucina en muestras de las gotas de sangre extraídas. El protocolo de 35 minutos es muy simple y se basa en dos adiciones de los reactivos y absorbencias de la lectura en los 550nm en un solo lector del microplate. La metodología no requiere un conocimiento especial o equipos costosos y el procedimiento puede ser realizado manualmente o de manera automatizadas, lo que hace que el kit sea conveniente para la rutina pequeña, media o grande.

El protocolo incluye la normalización de la hemoglobina.

Diversas versiones de los kits están disponibles para atender a cualquier programa de investigación del recién nacido

- Catálogo MSUD los 550nm para la absorbencia de la lectura en los 550nm.
- Catálogo MSUD los 570nm para la absorbencia de la lectura en los 570nm.
- Tamaños Del Paquete: Para 500 o 2000 pruebas (4x500) por kit¹⁷⁵.

175. Laboratorios R&D diagnostics (kit EOJA): <http://www.rddiagnostics.com> [Consulta: 11 de julio 2005]

22.5 Anexo V

Ejemplos de programas de pesquisa neonatal obligatorios y complementarios¹⁷⁶

| País | USA | USA | USA | USA | Italia | Italia | GB | GB |
|--|------|------|------|-------|--------|--------|------|------|
| Estado/religión | PA | PA | MN | MN | NE | NE | | |
| Tipo de pesquisa | Obl. | Comp | Obl. | Comp. | Obl. | Comp. | Obl. | Comp |
| Aminoacidopatías | | | | | | | | |
| Fenilcetonuria | x | x* | x | | x | | x | |
| Leucinosis | x | x* | | x | x | | | |
| Homocistinuria | | x* | | | | | | x |
| Citrulinemia | | x* | | | | | | |
| Acidosis orgánicas | | | | | | | | |
| Deficiencia de biotinidasa | | x | | x | x | | | |
| Acidemias metilmalónicas | | x* | | x | | | | |
| Acidemia propiónicas | | x* | | x | | | | |
| Academia isovalérica | | x* | | x | | | | |
| Aciduria glutárica tipo I | | x* | | x | | | | |
| Def. metil-crotonil.coA-carboxilasa | | x* | | x | | | | |
| Aciduria piroglutámica | | x* | | | | | | |
| Aciduria N-acetilaspártica | | | | x | | | | |
| Trastornos de la β-oxidación | | | | | | | | |
| Def. carnitina palmitol transferasa II | | x* | | | | | | |
| Def. ACD de cadena media | | x* | | x | | | | |
| Def. ACD de cadena muy larga | | x* | | | | | | |
| Def. de múltiples ACD | | x* | | x | | | | |
| Def. 3-HO-ACD de cadena corta | | x* | | | | | | |
| Def. de enzima trifuncional | | x* | | | | | | |
| Def. de hidroximetilglutaril CoA liasa | | x* | | x | | | | |
| Endocrinopatías | | | | | | | | |
| Hipotiroidismo congénito | x | | x | | x | | x | |
| Hiperplasia suprarrenal congénita | | x | x | | | | | |
| Otros | | | | | | | | |
| Galactosemia | | x | x | | x | | | x |
| Fibrosis quística | | x | | | | | | x |
| Enf. De Duchenne y Becker | | x | | | | | | |
| Def. glucosa 6-P-deshidrogenasa | | x | | | | x | | |
| Def. de adenosindeaminasa | | x | | | | | | |
| Neuroblastoma | | | | x | | | | |
| Anemia de células falciformes | x | | x | | | | | x |

* Enfermedades detectadas por Espectrometría de Masa en Tándem.

ACD: acil-CoA-deshidrogenasa.

PA: Pennsylvania, MN:Minnesota, NE: Región Noreste

Obl.: Obligatoria

Comp.: Complementaria

Bibliografía

Libros

- Acosta, P.B. The Ross Metabolic formula System, capítulo: Nutrition Support Protocols. 2001, 74-102 p.
- Abdalá, A.L Medicina interna, Pediatría. 3° edición, 1996, 318-319 p.
- Anthony, W.; Myron, J. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. 10° ed. 1999, 890-891 p.
- Avery, M.E; First, L.R La práctica de la pediatría. ed. Panamericana, 1991, 858-859 p.
- Avery, M.E; First, L.R Pediatric Medicine. 2° ed. Panamericana. 1998: 1071- 1072p.
- Avery, G.B; Fletcher, M.A; MacDonald, M.G. Neonatología, fisiopatología y manejo del recién nacido 5° ed. Editorial Panamericana, 950-951 p.
- Behman, Klegmon, Jonson. Nelson, tratado de pediatría. 17° ed. Editorial: Mc Graw Hill- Interamericana 2004: 409-411 p.
- Behman, Klegmon, Jonson. Nelson, tratado de pediatría. 16° ed. Editorial: Mc Graw Hill- Interamericana 2000: 389-392 p.
- Castro del Pozo S. Manual de patología general. 5ta ed. Barcelona: Científicas y Técnicas; 1993.
- Chuang, D.T. y Shih, V.E. Enfermedad De la Orina Del Jarabe Del Arce (Ramificar-Cadena Ketoaciduria). En, la base metabólica y molecular de la enfermedad heredada. 8vo Edición, 2001. Scriver, Beaudet, et al. McGraw-Colina. Capítulo 87, 1971-2005 p.
- Diagnóstico y tratamiento pediátricos, Groothuis, J.R [et.al.] Capítulo 31, Ed. Manual Moderno, 10° ed. 890 p.
- Eco U. Como se hace una tesis. Técnica y procedimiento de estudio, investigación y escritura. Méjico: Godiza; 1997.
- Edgardo J.T. Compendio y pautas de Neonatología. 1° ed. Tomo 2, 1994:321-322 p.
- El manual Merk. 9ª ed. Editorial. Océano/Centrum. 2467 – 247 p.
- Enciclopedia Salvat, vol.8, 1898, 4145 p.
- Gandolfi, A.F Compendio de Pediatría. Editorial: Libreros López, 1996: 6 p.
- Guía de alimentación para niños sanos de 0 a 2 años, SAP 2001, 24-25 p.
- Harrison, Principios de medicina interna II. 13ª ed. Editorial: Mc Graw - Hill Interamericana, 2439-2442 p.
- Hernandez, M. Pediatría. Editorial: Ediciones Díaz de Santos, S.A. 391 p.
- Hoekelman, S [et.al], Atención Primaria en Pediatría 3° ed., Editorial: Harcourt Brace. 1998: 212 p.
- Lambruschini, F.N. Nutricion y dietética clinica, capitulo 32, Dieta en la leucinosis o enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, 285- 289 p.
- Lissauer, T; Graham, C. Texto ilustrado de pediatría. 20° edición 2002, 348-349 p.
- Mahan, K.; Escott Strump, S. Nutrición y Dietoterapia de Krause. 9na ed. Méjico: Mc Graw Hill Interamericana, 1998. 887-894 p
- Menenghello, R. [et. al.] .Pediatría Tomo I. 5ta ed. Buenos Aires: Panamericana, 1997. 2045-2049.
- Murray R, [et.al] V. Bioquímica de Harper. 14ta ed. Buenos Aires: El manual moderno; 2002.
- Nyham, W. and Ozand, P. Atlas of metabolic disease. 1998, 138-146 p.
- Rizzardini, M. Pediatría. Ed. Mediterráneo 1999, 789-790 p.
- Robins, Patología estructural y funcional. 5ª ed. Editorial Mc Graw - Hill Interamericana. 149-150 p.
- Rudolph, A.M. Pediatría. 17°ed. California. 1982, 277-278 p.
- Rudolph, A.M. Rudolph's pediatrics, 19° ed. Editorial: Prentice –Hall Interamericana. 1991:305 p.
- Torres, S.; González Bonorino, A. Manual para la redacción de citas bibliográficas. 2da ed. Buenos Aires: Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales, 2004
- Torresani, M.E.; Somoza, M.I. Lineamientos para el cuidado nutricional. Ed. Eudeba. 2003, 386-398 p.
- Torresani, M.E. Cuidado nutricional pediátrico. Ed. Eudeba. 2002, 602-609 p.
- Tsang, R.C; Nichols, B.L. Nutrition During Infancy Editorial Harley & Belfus, 1988: 352-358 p.

Revistas

- Acta pediátrica española, vol. 60, nº 10, año 2002, capítulo: Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo, pág. 34-36
- Comejo, V. [et.al] Enfermedad de la orina olor a jarabe de arce. Revista chilena de pediatría. 65 (1994): 32 – 37
- Mena, P. Enfermedades metabólicas en el recién nacido. Revista chilena de pediatría 68 (1997): 141-147.

- Rainman, B. E. Errores congénitos del metabolismo. Revista chilena de pediatría. 70 (1999): 69 -71.
- Santarelli, S. A, Campos, M. M, Eberle, C.B. Migraciones religiosas, espacio geográfico y paisaje. Colonia Menonita Nueva Esperanza, La Pampa, Argentina. Scripta Nova. Revista electrónica de geografía y ciencias sociales. Barcelona: Universidad de Barcelona, 1 de octubre de 2003, vol. VII, núm. 150. <<http://www.ub.es/geocrit/sn/sn-150.htm>>
- Sociedad Argentina de Pediatría. 95 (1997): 114

Internet

- Asociación Española de Pediatría: <http://www.aeped.es> [Consulta: 18 de junio 2005]
- Asociación de Mennonitas y hermanos en Cristo: <http://www.mennonitas.org> [Consulta: 18 de julio 2005]
- Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo: <http://www.ae3.com.org>. [Consulta: 27 de julio 2005]
- Consejo de los derechos de niñas, niños y adolescentes: <http://www.infanciayderechos.gov.ar> [Consulta: 15 de julio 2005]
- Department of Neurology Miami Children's Hospital: <http://www.pediatricneuro.com> [Consulta: 6 de junio 2005]
- Drug Information online: <http://www.drugs.com> [Consulta: 16 de junio 2005]
- Emory, University school of medicine: <http://www.geneticslab.emory.edu> [Consulta: 25 de Julio 2005]
- Fundación Bioquímica Argentina: <http://www.fba.org.ar>. [Consulta: 24 de agosto 2004].
- Fundación Madisons: <http://www.madisonsfundation.org> [Consulta: 18 de julio 2005]
- Illinois Department of Public Health: <http://www.idph.state.il.us> [Consulta: 20 de julio 2005]
- Instant Access to the minds of medicine: <http://www.emedicine.com> [Consulta: 31 de mayo 2005]
- Instituto Nacional De Tecnología Industrial: <http://www.inta.cl>. [Consulta: 17 de julio 2005]
- Laboratorio de productos para EOJA: <http://www.shsna.com> [Consulta: 21 de octubre 2004].
- Laboratorio de productos comerciales: <http://www.nutricia-bago.org> [Consulta: 23 de septiembre 2005].
- Laboratorio de productos comerciales:<http://www.vitaflo.co.uk> [Consulta: 6 de abril 2005]
- Laboratorios IACA: <http://www.iaca.com.ar> [Consulta: 27 de mayo 2005]
- Laboratorios de productos comerciales: <http://www.medicalfood.com> [Consulta: 2 de junio 2005]
- Laboratorio Pickering: <http://www.pickeringlabs.com> [Consulta: 30 de junio 2005]
- Laboratorios R&D diagnostics (kit EOJA): <http://www.rddiagnostics.com> [Consulta: 11 de julio 2005]
- Laboratorio SHS internacional: <http://www.shsweb.co.uk> [Consulta: 20 de julio 2005]
- Laboratorio Mead Jonson: <http://www.meadjonhson.com> [Consulta: 22 de julio 2005]
- Legislatura Nacional: <http://www.gob.gba.gov.ar/legislación> [Consulta: 4 de agosto 2005]
- MSUD Family Support Group: <http://www.musd-support.org> [Consulta: 19 de Julio de 2005] [Consulta: 28 de julio 2005]
- National Library of Medicine: <http://www.nlm.nih.gov> [Consulta: 30 de mayo 2005]
- Página oficial de Nutricia-bagó en la Argentina: <http://www.nutricia-bago.com.ar> [Consulta: 15 de abril 2005]
- Página digital del Centro de detección de errores congénitos de la Universidad de Belgrano: <http://www.ceegmud.ub.edu.ar> [Consulta: 12 de junio 2005]
- Programa de Pesquisa Neonatal: <http://www.buenosaires.gov.ar> [Consulta: 22 de marzo 2005]
- Programa Seguimiento a prematuros: <http://www.prematuros.cl> [Consulta: 22 de junio 2005]
- Prueba de Stanford-Binet: <http://www.healthatoz.com> [Consulta: 10 de junio 2005]
- Revista Médica de Santiago: <http://www.rms.cl> [Consulta: 30 de julio 2005]
- Sociedad española de errores innatos del metabolismo, formato PDF: <http://www.eimaep.org> [Consulta: 5 de agosto 2005]
- Suplementos alimenticios para EOJA: <http://www.supplementnews.org/valine>. [Consulta: 28 de julio 2005]
- Through Screening Fundation: <http://www.savebabies.org> [Consulta: 14 de julio 2005]
- University of Pennsylvania Health System: <http://www.peenhealth.com> [Consulta: 4 de Julio 2005]
- Universidad Complutense Madrid: <http://www.ucm.es> [Consulta: 7 de Julio 2005]
- University of Maryland Medicine: <http://www.umm.edu> [Consulta: 18 de abril 2005]