



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2019-2020
Trabajo de Fin de Grado

**DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES
METABÓLICAS CONGÉNITAS EN LA
INFANCIA. ¿Y AHORA QUÉ?**

Alumna: Cynthia Fernández Pérez

Tutora: Raquel Vaquero Melado

Me gustaría agradecer a mi tutora, por guiarme durante todo el desarrollo de este proyecto. Además, quisiera dar las gracias a todos los profesionales que han contribuido al desarrollo de mi formación y a la elaboración de este trabajo. Por último, gracias a mi familia y amigos por apoyarme siempre durante estos años.

*“Ninguna enfermedad es tan rara como
para no merecer nuestra atención”*

Orphanet

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades metabólicas congénitas son poco prevalentes, pero frecuentes en su conjunto. El diagnóstico precoz neonatal puede reducir la morbimortalidad, sobre todo la más discapacitante, la afectación neurológica, mejorando la calidad de vida.

Objetivos: Definir el papel de enfermería en el cuidado del paciente pediátrico con enfermedades metabólicas congénitas en cuanto a diagnóstico precoz y tratamiento. Describir y comparar las aminoacidopatías descritas.

Material y métodos: Revisión bibliográfica sistemática para la obtención de datos que incluye información que data de los últimos 10 años y posterior análisis.

Desarrollo del tema: Estas enfermedades se producen como consecuencia de un déficit enzimático originado por una mutación autosómica recesiva, produciéndose un acumulo del sustrato y un déficit del producto, lo que ocasionará la sintomatología. El tratamiento, será una dieta hipoproteica exenta del aminoácido afecto, suplementos proteicos exentos del mismo, cofactores enzimáticos y diversos fármacos.

Discusión: El cribado neonatal realizado por enfermería incluye, 7 enfermedades metabólicas congénitas en la cartera común básica, aunque en algunas comunidades autónomas incluyen hasta 40. Una extracción sanguínea de control incorrecta por parte de enfermería, supondrá un aumento de entre 10% - 100% en la amonemia. El principal tratamiento será reducir hasta el 40% el aporte proteico, para lo que será necesario realizar educación para la salud.

Conclusiones: La educación para la salud enfocada en la alimentación será uno de los pilares fundamentales de la actividad enfermera. Se debe seguir trabajando por la implementación de consultas de enfermería destinadas a estos pacientes, dado que ahora mismo no existen.

Palabras clave

Enfermedades metabólicas congénitas, enfermería, cuidados, cribado, diagnóstico precoz, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Inborn errors of metabolism are a low prevalence diseases, but as a whole prevalent. Early diagnosis in neonatal period can reduce morbimortality, specially the most disabling, neurological symptoms, improving quality of life. Despite the fact of the low prevalence, nowadays there are efficient treatments if they are established early.

Aims: Define the role of nursing in pediatric patient care with inborn errors of metabolism regarding early diagnosis and treatment. Describe and compare the diseases analyzed.

Methods: Systematic bibliographic review to achieve information which dates from the last 10 years, and attached analysis.

Development: Congenital metabolic diseases exist because of an enzyme deficit resulting from an autosomal recessive mutation. It becomes in a substrate's accumulation and a product's deficit, which will cause symptoms. The treatment will be a hypoproteic diet free of the affected amino acid, protein supplements exempt from it, enzyme cofactors and differentes drugs.

Discussion: Neonatal screening program carried out by the nursing includes 7 congenital metabolic diseases in the basic common program, although up to 40 are detected in some regions. An incorrect control blood done nursing will lead to an increase of between 10% - 100% ammonia. The main treatment will be to reduce protein intake by up to 40%, which will require health education.

Conclusions: Health education focused on feeding will be one of the mainstay of nursing activity. Work must continue to implement the nursing consultations assigned to these patients, since they do not exist right now.

Keywords

Inborn errors of metabolism, nurse, care, neonatal screening, early diagnostic, treatment.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	
Palabras clave.....	
ABSTRACT	
Keywords.....	
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	III
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	III
ÍNDICE DE GRÁFICOS	IV
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	V
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	1
1.1 Antecedentes y situación actual	1
1.2 Enfermedades metabólicas congénitas.....	2
1.2.1 Que son las enfermedades metabólicas congénitas.....	2
1.2.2 Detección precoz de las enfermedades metabólicas congénitas	4
1.3 Justificación del trabajo.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivo principal	7
2.2 Objetivos secundarios.....	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.1 Búsqueda bibliográfica y proceso de selección de la información.....	8
3.2 Criterios de inclusión y variables de estudio.....	9
4. DESARROLLO DEL TEMA.....	10
4.1 Descripción de las enfermedades metabólicas congénitas relacionadas con los aminoácidos y proteínas.	10
4.1. 1 Fenilcetonuria, PKU o hiperfenilalaninemia.....	10
4.1.2 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o leucocinosis	11

4.1.3	Tirosinemia tipo I.....	13
4.1.4	Homocistinuria o deficiencia de cistationina	14
4.1.5	Acidemias orgánicas o acidurias orgánicas.....	15
4.2	Nexos de unión entre las diferentes enfermedades metabólicas congénitas	18
5.	DISCUSIÓN.....	20
5.1	Implicaciones a la práctica clínica desde un punto de vista enfermero	20
5.1.1	Cribado metabólico o prueba del talón	20
5.1.2	Importancia de la hiperamonemia	21
5.1.3	Lactancia materna (LM) y enfermedades metabólicas congénitas	22
5.1.4	Alimentación y ayuno	23
5.2	Limitaciones y fortalezas del presente trabajo	26
5.3	Futuras líneas de investigación	26
6.	CONCLUSIONES.....	27
7.	BIBLIOGRAFIA	28
8.	ANEXOS	31
	ANEXO 1: Búsqueda bibliográfica	31
	ANEXO 2: Rutas metabólicas afectadas en las aminoacidopatías descritas.....	34
	ANEXO 3: Nexos de unión entre las enfermedades metabólicas congénitas explicadas en el presente trabajo.....	36
	ANEXO 4: Comparación de las diferentes enfermedades metabólicas congénitas incluidas en el cribado neonatal en las Comunidades Autónomas españolas	37
	ANEXO 5: Contenido de aminoácidos relacionados con las enfermedades metabólicas congénitas en la leche materna	38
	ANEXO 6: Tríptico diseñado para la realización de educación para la salud para la introducción de la alimentación complementaria en pacientes con enfermedades metabólicas congénitas	39
	ANEXO 7: Guía de alimentos para fenilcetonuria y Tirosinemia tipo I.....	43

ANEXO 8: Alimentos con menor contenido en leucina	45
ANEXO 9: Guía de alimentos para la homocistinuria	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación EMC. Fuente: (6).....	3
Tabla 2. Prevalencia de las EMC que se desarrollarán en este trabajo. Fuente: (7).....	4
Tabla 3. Factores relacionados con las EMC. Elaboración propia.....	6
Tabla 4. Esquema PICO. Elaboración propia.....	8
Tabla 5. Conversión de lenguaje coloquial a lenguaje documental. Elaboración propia.	8
Tabla 6. Principales características de los artículos utilizados en la realización de este trabajo. Elaboración propia.....	32
Tabla 7. Esencialidad de los aminoácidos afectados en las enfermedades del metabolismo congénito descritos en el presente trabajo. Elaboración propia. Fuente (40).....	38
Tabla 8. Contenido de Phe en los alimentos. Fuente (37).	43
Tabla 9. Cantidad de alimentos que contiene 50mg de Phe. Fuente (39).....	44
Tabla 10. Guía de alimentos con menor contenido en leucina. Fuente (37).	45
Tabla 11. Contenido de homocistinuria en los alimentos. Fuente (37).	46

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Diagrama de flujo que muestra la realización de la búsqueda de información para el presente trabajo. Elaboración propia.	31
Ilustración 2. Ruta metabólica fenilalanina. Fuente: (6).	34
Ilustración 3. Ruta metabólica aminoácidos de cadena ramificada afectada en MSUD. Modificado Fuente: (6).....	34
Ilustración 4. Ruta metabólica afectada en la Tirosinemia tipo I. Fuente: (6).	34
Ilustración 5. Ruta metabólica involucrada en la homocistinuria. Fuente: (6).....	35
Ilustración 6. Rutas metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada. El numero 1 corresponde a acidemia isovalérica, el numero 2 a acidemia propiónica y el numero 3 a acidemia metilmalónica. Fuente: (6).	35
Ilustración 7. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Fenilcetonuria. Elaboración propia.....	39
Ilustración 8. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Fenilcetonuria. Elaboración propia.....	40

Ilustración 9. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Homocistinuria. Elaboración propia...	41
Ilustración 10. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Homocistinuria. Elaboración propia	42

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Métodos de detección de las EMC explicadas. Elaboración propia.....	36
Gráfico 2. Tratamiento de las EMC descritas. Elaboración propia.	36
Gráfico 3. Hiperamonemia en las aminoacidopatías analizadas. Elaboración propia... 36	
Gráfico 4. Enfermedades metabólicas congénitas incluidas en el cribado neonatal en las diferentes comunidades autónomas. Elaborado a partir de (35).....	37

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Aa: Aminoácidos.

AEPED: Asociación española de pediatría.

BH₄: Tetrahidrobiopterina.

BHE: Barrera hematoencefálica.

BOE: Boletín Oficial del Estado.

Ca: Calcio.

CAUBU: Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

CC: Centímetros cúbicos.

CC. AA: Comunidades Autónomas.

CoA: Coenzima A.

CSUR: Centros, Servíos y Unidades de referencia.

Cu: Cobre.

CyL: Castilla y León.

DeCS: Descriptores en ciencias de la salud.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

EEUU: Estados Unidos.

EMC: Enfermedades metabólicas congénitas.

FAH: Fumarilacetoacetato hidroxilasa.

Fe: Hierro.

GA -I: Acidemia glutárica tipo I.

Gr: Gramos.

HCO: Hidratos de carbono.

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

HURH: Hospital Universitario Ríó Hortega.

Kcal: Kilocalorías.

LCHAD: Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LM: Lactancia materna.

MCAD: Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media.

MSUD: (Maple Syrup Urine Disease): Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

NANDA: (North American Nursing Diagnosis Association): Asociación norteamericana de diagnósticos de enfermería.

NH₄: Amonio.

NTBC: Nitisinona o 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenxoil).1,3 - ciclohexanediona.

PAH: Fenilalanina hidroxilasa.

Phe: Fenilalanina.

PICO: Paciente, Intervención, Comparador, Outcome (Resultado).

PKU: Fenilcetonuria.

SNC: Sistema nervioso central.

TA: Tensión arterial.

Tyr: Tirosina.

Zn: Zinc

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

1.1 Antecedentes y situación actual

Las primeras referencias que se tienen sobre los errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas congénitas (EMC) datan de principios del siglo XX. Concretamente en 1908 Sir Archibald Garrod las describió por primera vez, publicando en 1909 un libro titulado '*Inborn errors of metabolism*'. A partir de sus observaciones en pacientes con alcaptonuria, albinismo, cistinuria y pentosuria, Garrod desarrolló el concepto de que algunas enfermedades de carácter crónico se producían porque una enzima que actúa en un paso metabólico único, tenía una actividad reducida o ausente. A partir de esta teoría dedujo que la acumulación de ácido homogentísico en la alcaptonuria se producía por una alteración en su oxidación. Esta teoría fue demostrada 50 años después ¹.

Durante la segunda mitad del siglo XX se describieron numerosas EMC y se comenzaron a tratar. En 1951, la Comisión de Enfermedades Crónicas de Estados Unidos definió screening como '*la identificación presuntiva de enfermedades o defectos no reconocidos mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden aplicarse rápidamente para distinguir a las personas en aparente buena salud que probablemente tengan una enfermedad de las que no la tengan. Una prueba de screening no está destinada a ser diagnóstica. Las personas con resultados positivos o sospechosos deben ser derivadas a sus médicos para el diagnóstico y tratamiento necesario*'. Los programas de screening o detección precoz se iniciaron con el diagnóstico de la fenilcetonuria. Este mismo año, el bioquímico inglés Louis I. Wolf propuso que el fallo intelectual de los fenilcetonúricos era debido a una intoxicación por ácido fenilacético y aconsejó la reducción de fenilalanina en la dieta como tratamiento. En 1958 comenzó en Cardiff el primer programa de detección precoz de la fenilcetonuria. Entre 1959 y 1961, el médico y microbiólogo americano Robert Guthrie desarrolló una prueba sencilla de inhibición bacteriana que permitía detectar la presencia de niveles elevados de fenilalanina en sangre neonatal utilizando papel de filtro. Guthrie es considerado el impulsor de los programas de detección precoz actuales. En 1961 Bickel introdujo el método de Guthrie en Europa. En 1973 el endocrino canadiense Jean H. Dussault amplió el método de Guthrie para incluir el hipotiroidismo congénito ². En España las pruebas de cribado neonatal fueron introducidas en 1968 por el profesor Federico Mayor Zaragoza, generalizándose a todo el país en 1976 por orden del Real Patronato sobre discapacidad ². El 6 de noviembre de

2014 se publicó en el BOE la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la cual se regula el programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas, que forma parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud, estableciendo la detección precoz de: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA – I) y anemia falciforme ^{2,3}.

Actualmente se sabe que, las EMC son un grupo de enfermedades caracterizadas por el acumulo de sustancias tóxicas producido habitualmente por un déficit enzimático. Su importancia dentro de las enfermedades poco frecuentes radica en que son consideradas patologías tratables debido a la existencia de tratamientos seguros y eficaces para sus síntomas.

1.2 Enfermedades metabólicas congénitas

1.2.1 Que son las enfermedades metabólicas congénitas

Las EMC, son todas aquellas enfermedades que se producen por defectos genéticos que ocasionan una alteración en la estructura o función de una proteína que tiene una función enzimática, como consecuencia de lo cual se da una acumulación de alguna sustancia, déficit de otras y/o depósitos intracelulares de las mismas ^{4,5}.

De acuerdo con esto, las EMC pueden clasificarse en tres grupos ⁶: Grupo I) EMC tipo intoxicación: Aquellas en las que predomina el acumulo de sustancias tóxicas para el organismo. Se manifiestan tras un periodo neonatal libre de enfermedad con un cuadro progresivo de rechazo a la ingesta, vómitos, somnolencia, convulsiones y coma, así como afectación neurológica, hepática y muscular. Grupo II) EMC tipo déficit energético: Aquellas en las que predomina una deficiencia energética por trastorno mitocondrial o citoplasmático. Se manifiestan pocas horas tras el nacimiento con grave compromiso vital si no se aporta energía. Grupo III) Aquellas que cursan con alteración del metabolismo de moléculas complejas. Se manifiestan como consecuencia del acumulo progresivo de moléculas no metabolizadas. La Tabla 1 muestra otra clasificación de las EMC.

La sintomatología con la cursa cada una de las enfermedades, dependerá de la toxicidad del metabolito afectado, del lugar donde se deposite o de la función que desempeñen los metabolitos deficitarios. La fisiopatología más frecuente es la

relacionada con el deterioro neurológico, la afectación hepatorenal y cardiaca, las cuales suelen aparecer en épocas muy tempranas de la vida ⁴.

Tabla 1. Clasificación EMC. Fuente: (6)

CLASIFICACION EMC	ENFERMEDADES ESPECIFICAS
EMC de los hidratos de carbono	Glucogenosis Acidemias lácticas EMC de la galactosa y fructosa
EMC de las grasas	Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina Síndrome de Smith – Lemli – Opitz
EMC de los aminoácidos (aa) y proteínas	Fenilcetonuria Tirosinemia Homocistinuria Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Acidemias orgánicas: propiónica, metilmalónica, isovalérica y glutárica tipo I
EMC de ciclos específicos	Enfermedades del ciclo de la urea Trastornos del metabolismo de las purinas Defectos de la biosíntesis del colesterol y ácidos biliares Enfermedades mitocondriales Porfirias
EMC de moléculas complejas	Mucopolisacaridosis, oligosacaridosis y mucopolipidosis. Leucodistrofia metacromática Gaucher Defectos congénitos de la glicosilación
Defectos en el transporte	Síndrome de Fanconi Hemocromatosis Lisinuria con intolerancia a proteínas Fibrosis quística del páncreas Malabsorción congénita de hidratos de carbono

En la mayoría de los casos se trata de patologías con herencia autosómica recesiva, aunque también pueden aparecer de novo, cuyo pronóstico ha sufrido una enorme mejoría en los últimos años debido al desarrollo de las técnicas de detección precoz, la instauración de tratamiento precoz y el desarrollo de productos dietéticos específicos ⁴.

Cabe destacar que las EMC de forma individual se consideran enfermedades raras o poco prevalentes (Tabla 2), pero en conjunto se consideran frecuentes, ya que hasta el momento actual hay descritas un total de 500 patologías ⁴.

Tabla 2. Prevalencia de las EMC que se desarrollarán en este trabajo. Fuente: (7)

ENFERMEDAD	PREVALENCIA
Fenilcetonuria	10/100.000 nacidos vivos
Enfermedad orina con olor a jarabe de arce	0,67/100.000 nacidos vivos
Homocistinuria	1,65/100.000 nacidos vivos
Tirosinemia tipo I	0,90/100.000 nacidos vivos
Acidemia isovalérica	1/100.000 nacidos vivos
Acidemia metilmalónica	1766 casos descritos en el mundo
Acidemia propiónica	0,20/100.000 nacidos vivos
Aciduria glutárica tipo I	233 casos descritos en el mundo

Este trabajo se centrará en las siguientes EMC: Fenilcetonuria, Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, Tirosinemia tipo I, Homocistinuria, Acidemia isovalérica, Acidemia metilmalónica, Acidemia propiónica y Aciduria glutárica.

1.2.2 Detección precoz de las enfermedades metabólicas congénitas

Cribado neonatal

Actualmente las EMC se incluyen en el programa de cribado neonatal, una técnica de prevención secundaria cuya población diana son todos los recién nacidos. Este programa tiene como objetivo la detección precoz de estas enfermedades para prevenir la morbimortalidad asociada a su diagnóstico tardío, así como la implantación de un tratamiento precozmente, aún cuando la enfermedad no ha producido sintomatología. La prueba consiste en la obtención de una muestra de sangre del talón del recién nacido a las 48 – 72h de vida. Este periodo de tiempo asegura el inicio de la ingesta proteica por parte del recién nacido. Una toma de la muestra antes de este tiempo puede dar lugar a falsos positivos en hipotiroidismo congénito y fibrosis quística; y falsos negativos en fenilcetonuria. Cuando el recién nacido sea pretérmino de menos de 32 semanas o 1.500gr deberá obtenerse una muestra a los 15 días y otra a al mes de vida ⁸⁻¹⁰.

Para la obtención de la muestra deberán evitarse los antisépticos yodados y alcohólicos para la desinfección de la piel, debido a que alteran la muestra y diluyen la misma respectivamente. La muestra debe ser obtenida con lancetas de incisión con profundidad controlada de 0,85 – 1mm, de este modo se obtendrá una cantidad adecuada de sangre minimizando la formación de hematomas. No se debe olvidar que la incisión ha de realizarse en los laterales del talón. Una vez realizada la incisión se deben impregnar los círculos del papel de cromatografía (tarjeta de Guthrie) por su cara no impresa hasta

que la sangre atravesase el papel impregnando completamente los círculos. Finalmente se dejará secar al aire antes de introducirla en el sobre para enviarla junto con los datos correspondientes. Si los resultados son normales se notificará por carta al domicilio familiar al mes, mientras que si presentan alguna alteración se requerirán nuevas pruebas para confirmar el diagnóstico. Es decir, una alteración en los resultados del cribado no significa que el recién nacido presente alguna enfermedad, sino que se necesitan más pruebas para confirmar el diagnóstico debido a que los programas de cribado no se utilizan como herramienta diagnóstica ⁸⁻¹⁰.

La participación en el programa es voluntaria y se basa en la decisión informada de los tutores legales del recién nacido, por ello, es de vital importancia que se proporcione una adecuada información tras el nacimiento a los padres/tutores del recién nacido desde la etapa prenatal ⁸.

En Castilla y León el programa de cribado neonatal convencional permite la detección precoz de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita y anemia falciforme. Desde 2018 con la incorporación de la espectrofotometría de masas se detectan además la acidemia glutárica tipo I, MCAD y LCHAD ¹¹. Actualmente se ha propuesto la inclusión en el programa de cribado ampliado de la homocistinuria, acidemia isovalérica y de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

Espectrometría de masas o MS/MS

De las ocho enfermedades mencionadas en este trabajo solo la fenilcetonuria está actualmente incluida en el programa de cribado neonatal tradicional, mientras que acidemia glutárica tipo I, MCAD y LCHAD, se detectan mediante la aplicación de la espectrometría de masas a la muestra obtenida, es lo que se denomina cribado ampliado. La utilización del MS/MS para el cribado neonatal de los ECM se basa principalmente en el análisis de dos clases de metabolitos, los aminoácidos y las acil – carnitinas que tras ser fragmentadas producen iones característicos ⁹.

1.3 Justificación del trabajo

Las EMC son enfermedades poco frecuentes, si se toman de forma aislada, pero frecuentes si se analizan en su conjunto, cuya etiología se va esclareciendo poco a poco.

Se ha de tener en cuenta, que la mayoría de los pacientes que padecen EMC son diagnosticados a través de los programas de cribado neonatal, comúnmente conocido

como prueba del talón. Este diagnóstico precoz disminuye las secuelas graves, sobre todo a nivel neurológico y permite establecer un tratamiento que en muchos casos será personalizado desde el nacimiento. Para poder describir claramente la importancia que están adquiriendo estas enfermedades se tendrán en cuenta los factores especificados en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores relacionados con las EMC. Elaboración propia.

FACTORES RELACIONADOS	DESCRIPCIÓN
Magnitud	1/2000 nacidos vivos ¹² . El 50% desarrollará la enfermedad en el periodo neonatal ⁵ .
Gravedad o severidad	Causa frecuente de morbimortalidad en la infancia. Secuelas neurológicas que conducen a dependencia y disminución de la calidad de vida si no son detectadas precozmente.
Vulnerabilidad	Existen tratamientos que permiten controlar la enfermedad de manera eficaz, aunque no curarla. Si estas enfermedades se diagnostican precozmente, además de disminuir enormemente las secuelas futuras, sobre todo a nivel neurológico, se mejorará la calidad de vida presente y futura de los pacientes y sus familias.
Extensión	La frecuencia de aparición de las distintas enfermedades es muy variable dependiendo de la raza y el país ⁶ .
Relación coste – efecto	El proceso de detección precoz es barato y sencillo. La relación coste beneficio del programa de cribado que incluye varias enfermedades es más eficiente que si incluyera solamente una. Existen tratamientos eficientes, ya que, aunque suelen tener un alto coste, permiten a los pacientes llevar una vida totalmente normal en muchas ocasiones.
Factibilidad	Actualmente la población está cada vez más concienciada con la existencia y búsqueda de tratamiento para las enfermedades poco frecuentes.

A priori el seguimiento de los tratamientos que se instauran tras el diagnóstico parece sencillo de seguir, pero en la mayoría de los casos los pacientes y sus familias se encuentran con grandes dificultades, pues el tratamiento completo es el resultado de la integración y colaboración de varias especialidades.

En este trabajo se realiza un abordaje dirigido a conocer la situación actual de las enfermedades metabólicas congénitas, pero también a conocer el abordaje enfermero realizado.

2. OBJETIVOS

Para el desarrollo del presente trabajo se han establecido un objetivo principal y tres objetivos secundarios.

2.1 Objetivo principal

Definir el papel de la enfermería en el cuidado del paciente pediátrico con enfermedades metabólicas congénitas en lo referente a diagnóstico precoz y tratamiento.

2.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios de este trabajo son los siguientes:

1. Describir las enfermedades metabólicas congénitas relacionadas con los aminoácidos y proteínas que se diagnostican en la infancia.
2. Identificar y comparar los nexos de unión o semejanzas entre las diferentes aminoacidopatías descritas.
3. Valorar la situación actual de las enfermedades metabólicas congénitas mencionadas en cuanto a diagnóstico precoz y tratamiento a nivel enfermero.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica de carácter sistemático durante los meses de noviembre y diciembre de 2019 para realizar posteriormente un análisis de la información.

Para ello lo primero que se ha hecho es plantear una pregunta contestable con ayuda del sistema PICO (Tabla 4). La pregunta utilizada fue: ¿Cuál debe ser la actuación enfermera en relación a detección y tratamiento de las EMC en el paciente pediátrico?

Tabla 4. Esquema PICO. Elaboración propia.

PACIENTE	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	OUTCOME
Paciente pediátrico	Actuación enfermera	No procede	Detección y tratamiento

Posteriormente se ha utilizado el descriptor DeCS para adecuar el lenguaje coloquial a lenguaje documental (Tabla 5).

Tabla 5. Conversión de lenguaje coloquial a lenguaje documental. Elaboración propia.

LENGUAJE COLOQUIAL	LENGUAJE DOCUMENTAL
Enfermedad metabólica	Metabolic disease
Congénito	Congenital / Inborn
Prueba del talón (cribado neonatal)	Neonatal Screening
Infancia	Childhood
Niños	Children
Enfermería	Nurse
Cuidados	Care

Finalmente, para la elaboración de este trabajo de fin de grado se utilizaron los programas informáticos Microsoft Word, Microsoft Excel, así como el programa de diseño online Canva.

3.1 Búsqueda bibliográfica y proceso de selección de la información

La búsqueda de información se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed (8 artículos), Google académico (7 artículos), Scielo (5 artículos), Biblioteca Cochrane (1 artículo).

Para completar la búsqueda se usaron diferentes páginas web de algunas instituciones: Asociación española de pediatría (AEPED) (1 artículo), Sociedad española

de errores innatos del metabolismo (1 artículo), Consejería de sanidad de Castilla y León (CyL) (2 artículos), Ministerio de Sanidad (3 artículos), National center for advancing translational sciences (Agencia nacional del departamento de salud y servicios sociales de EE. UU) (1 artículo), Orphanet (Recurso europeo que reúne información fiable y actualizada sobre las enfermedades raras) (5 artículos y 1 referencia web), Centro de Hemoterapia y Hemodonación de CyL (1 referencia web), 6 guías clínicas sobre tratamiento y cribado de las EMC de diferentes comunidades autónomas. Junto con 2 libros: Nutrición y dietética clínica (3 referencias). Tratamiento nutricional de errores innatos del metabolismo (1 referencia). (Ilustración 1; ANEXO 1).

Las características de dicha información se reflejan en la Tabla 6; ANEXO 1.

3.2 Criterios de inclusión y variables de estudio

Se seleccionaron publicaciones que cumplieran los siguientes criterios:

1. Idioma: Publicaciones en español e inglés.
2. Publicaciones que estuvieran relacionadas con el desarrollo de las EMC en la edad pediátrica (0 años – 18 años).
3. Publicaciones realizadas en los últimos 10 años. En varias ocasiones para ampliar la información recogida, se tuvo que ampliar dicho periodo, ya que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, la información disponible sobre las mismas no es abundante.
4. Se tuvo en cuenta que en todas las publicaciones estuviera disponible el texto completo.
5. Publicaciones relacionadas con las características de las EMC analizadas en el presente trabajo: Etiología, epidemiología, sintomatología, detección y tratamiento.

4. DESARROLLO DEL TEMA

4.1 Descripción de las enfermedades metabólicas congénitas relacionadas con los aminoácidos y proteínas.

4.1. 1 Fenilcetonuria, PKU o hiperfenilalaninemia

Definición ⁶: La fenilcetonuria es una EMC causada por el déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), cuya función es transformar la fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr). Como consecuencia del déficit de esta enzima, la fenilalanina se acumula en la sangre, considerándose hiperfenilalaninemia valores superiores a 150 μ mol/L. El organismo para disminuir este valor deriva la fenilalanina a una vía metabólica alternativa en la que se transforma en ácido fenilacético, ácido fenilpirúvico y ácido fenilcetonúrico (Ilustración 2; ANEXO 2). La PKU se puede clasificar en distintas formas según el grado de deficiencia de la enzima:

1. Forma clásica: La actividad de la enzima es inferior al 1%, por lo que habrá que restringir la fenilalanina de la dieta. Cursa con los síntomas más graves.
2. Forma moderada: La actividad de la enzima es del 1% - 5%. En este caso también se debe restringir la fenilalanina de la dieta.
3. Forma benigna: La actividad de la enzima es superior al 5%. No requiere restricción dietética, pero sí control clínico, especialmente en niños hasta los 10 años.

Etiología ^{6, 13}: Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, lo que significa que para que se exprese ambos padres han de ser portadores de la mutación genética, siendo la probabilidad de transmitirla de un 25%. Esta causada por una gran variedad de mutaciones en el gen PAH (12q22-q24.2), hasta el momento se han descrito más de 500.

Epidemiología ⁷: La PKU afecta a 10/100.000 nacidos vivos en Europa, aunque tiene una tasa de variación geográfica muy alta. Es la aminoacidopatía más frecuente.

Sintomatología ^{6, 13}: En los pacientes no diagnosticados precozmente en la etapa neonatal los síntomas aparecen espontáneamente en los 6 – 8 primeros meses de vida. Los pacientes que no son tratados o diagnosticados precozmente desarrollarán una patología neurológica caracterizada por un retraso mental irreversible producido por los efectos de los metabolitos tóxicos (ácido fenilacético, ácido fenilpirúvico y ácido fenilcetonúrico) en el SNC, donde se produce una alteración del proceso normal de mielinización de las fibras nerviosas. Además, puede producirse retraso del crecimiento,

microcefalia, convulsiones, temblores, eccema, vómitos y olor a humedad. Los pacientes no tratados desarrollan posteriormente una discapacidad intelectual, trastornos de comportamiento (hiperactividad) y motores. Las personas que padecen PKU suelen presentar una coloración pálida debida al déficit de tirosina.

Detección¹³: Actualmente en España la PKU está incluida en el programa de cribado neonatal desde 1976. Si se obtiene un resultado positivo en esta prueba se deberá confirmar mediante análisis de orina donde se detectarán ácido fenilacético, ácido fenilpirúvico y ácido fenilcetonúrico, análisis enzimático y genético.

Tratamiento¹³: Dieta baja en fenilalanina, ya que, pequeñas dosis pueden producir alteraciones del comportamiento y eccema facial. La dieta permite un desarrollo neurológico normal. Hay una forma de PKU que responde bien a BH₄ (cofactor de la reacción enzimática que cataliza la PAH).

4.1.2 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o leucocinosis

Definición^{6, 14, 15}: La MSUD por sus siglas en inglés, es una EMC que afecta a los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina. Esta causada por un déficit en la actividad del complejo enzimático deshidrogenasa de cetoácidos (complejo BCKAD), lo que provoca la acumulación de los aminoácidos de cadena ramificada (especialmente la leucina) y sus alfa-cetoácidos de cadena ramificada (ácido α -cetoisocarproico, ácido α -ceto- β -metilvalérico y ácido α -cetoisovalérico). Ilustración 3; ANEXO 2. La MSUD puede clasificarse en distintas formas según el grado de actividad del complejo enzimático:

1. Forma clásica: Con una actividad enzimática menor al 3% y unos niveles de leucina superiores a 2000 μ mol/L. Es la forma más común, aparece en el 75% de los pacientes. Aparece a las 12 – 72h de vida con rechazo al alimento, somnolencia, encefalopatía, apneas intermitentes, cetoacidosis, coma e insuficiencia respiratoria a los 7 – 10 días de vida si no se instaura tratamiento.
2. Forma intermitente: Se parece a la forma clásica, pero aparece más tarde, tras una infancia y/o adolescencia sana, con síntomas más leves, cursando con un desarrollo y crecimiento normales. Se caracteriza por la presentación de crisis recurrentes tras infecciones o ingesta elevada de proteínas.

3. Forma intermedia: Con una actividad enzimática del 3 – 30%. Da lugar a un cuadro menos grave que la forma clásica, cuyos síntomas aparecen entre los 6 meses y los 7 años en forma de retraso psicomotor, desmedro, ataxia y convulsiones.
4. Forma sensible a Tiamina: Similar a la forma intermedia, pero responde al tratamiento con Tiamina.
5. Deficiencia de hidrolipoil deshidrogenasa o E3: Es muy infrecuente.

Etiología ¹⁶: Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo. El complejo BCKAD tiene cuatro subunidades: E1a, E1b, E2 y E3, que están codificadas por los genes BCKDHA (19q13.1-q13.2), BCKDHB (6q14.1), DBT (1p31) y DLD (7q31-q32), respectivamente.

Epidemiología ⁷: Afecta a 0,67/100.000 nacidos vivos.

Sintomatología ¹⁴: La sintomatología se produce como consecuencia de la acumulación de los aminoácidos de cadena ramificada y sus cetoácidos de cadena ramificada. La leucina y su cetoácido correspondiente el ácido α -cetoisocaproico son los metabolitos más tóxicos, ya que, intervienen en el metabolismo neuronal y de los astrocitos, lo cual, tiene como consecuencia una disfunción cerebral grave. Se producen además alteraciones metabólicas entre las que se puede destacar la hiperamonemia, el edema cerebral y la alteración de diversas enzimas del metabolismo aerobio, en particular del ciclo de Krebs y la cadena respiratoria, lo cual puede producir apoptosis neuronal.

Detección ¹⁴: En los pacientes se detecta un aumento de aminoácidos ramificados en orina, sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Se podrá realizar también un análisis enzimático que mostrará el defecto del complejo enzimático BCKAD, completándose con análisis genéticos. Actualmente la MSUD está propuesta para su inclusión en la cartera común básica en el programa de diagnóstico metabólico neonatal.

Tratamiento ¹⁵: Restricción dietética de proteínas, sobre todo de aminoácidos de cadena ramificada con suplementos dietéticos exentos de este tipo de aminoácidos. Debe iniciarse antes del día 10 de vida para evitar las secuelas neurológicas. Este tratamiento permite conseguir un estado nutricional normal, evitar la descompensación metabólica y mantener los aminoácidos de cadena ramificada y sus cetoácidos en niveles seguros. Se administrará tiamina en el caso de la forma sensible a la misma, ya que en estos casos mejora la tolerancia a los aa de cadena ramificada.

4.1.3 Tirosinemia tipo I

Definición ^{6, 17, 18, 19}: Es una EMC en la que se acumulan fumarilacetoacetato y maleilacetoacetato, así como succinilacetona, los cuales inhiben el metabolismo de las porfirinas por inhibición del porfobilinógeno, como consecuencia de la deficiencia del enzima fumarilacetoacetato hidrolasa. La succinilcolina se acumula dañando el hígado y el riñón (Ilustración 4; ANEXO 2). Existen varias formas en las que se puede manifestar la enfermedad:

1. Forma crónica: Se manifiesta después del primer año de vida.
2. Forma aguda: Comienza a manifestarse en los primeros 6 meses de vida.
3. Forma subaguda: Se manifiesta en la segunda mitad del primer año de vida.

Etiología ¹⁹: Es una enfermedad de carácter autosómico recesivo en la que se produce una mutación en el gen FAH (15q23-q25).

Epidemiología ⁷: Afecta a 0,90/100.000 nacidos vivos.

Sintomatología ^{6, 17, 18}: En la forma aguda se puede observar insuficiencia hepática, hepatomegalia, raquitismo hipofosfémico con síndrome de Fanconi, polineuropatía, dolor abdominal, crisis similares a la porfiria intermitente y fallo respiratorio. En la forma crónica la sintomatología es más leve, pudiéndose encontrar visceromegalia leve, raquitismo y retraso en el crecimiento. Una de las complicaciones más graves que puede surgir es el hepatocarcinoma, el cual, se produce en el 37% de los casos en los niños mayores de 2 años.

Detección ¹⁷: La sintomatología clínica aparecerá de forma espontánea durante la lactancia en la forma aguda y pasados los 6 meses en la forma crónica. Los niveles elevados de succinilacetoacetato en orina y sangre son los síntomas patognomónicos que permiten la detección y diagnóstico de la enfermedad, además del análisis genético.

Tratamiento ^{6,17}: Restricción de proteínas de la dieta combinado con suplemento proteico exento de Tyr y Phe. Además, se administrará NTBC, un fármaco que evita la acumulación de productos tóxicos, a través de la inhibición de la reacción anterior a su formación, más concretamente mediante la inhibición de la enzima 4 – hidroxifenilpiruvato dioxigenasa. El NTBC produce una respuesta inmediata provocando la disminución de los niveles de succinilacetoacetato hasta niveles indetectables en orina a las 12 horas de la administración. En ocasiones puede ser necesario el trasplante de

hígado, aunque en algunos casos aún en el hígado trasplantado se produce cirrosis hepática y displasia hepatocelular antes de los 2 años.

4.1.4 Homocistinuria o deficiencia de cistationina

Definición ^{6, 15}: Conjunto de trastornos metabólicos debidos a una deficiencia en la enzima cistationina β -sintasa (CBS), cuyo cofactor enzimático es la piridoxina. Esta deficiencia causa aumento de la metionina y homocisteína, al mismo tiempo que origina una disminución de la cisteína y la cistina. La cisteína pasa a ser esencial al estar bloqueada su síntesis endógena. Los niveles normales de homocisteína en plasma son inferiores a 15 μ mol/L. (Ilustración 5; ANEXO 2).

Etiología ⁶: Es un trastorno de carácter autosómico recesivo en el que se produce una mutación en el gen que codifica la expresión de la enzima cistationina β -sintasa.

Epidemiología ⁷: Afecta a 1,65/100.000 nacidos vivos.

Sintomatología ^{6, 15, 20}: Aparecerá de forma espontánea a partir de los 2 años si no se detecta tras el periodo neonatal. Los síntomas más característicos son ectopia lentis (luxación del cristalino), miopía severa, hábito marfanoide, osteoporosis, tromboembolismos, problemas psiquiátricos y del comportamiento y retraso intelectual.

Detección ^{15, 20}: La homocistinuria esta propuesta para ser incluida en el programa de cribado neonatal de la cartera común básica. Se podrá observar una elevación en los niveles en sangre y orina de homocisteína y metionina. La reacción de Spaeth y Barber (modificación del test de Brand) en la que se añade nitrato de plata permite un cribaje inicial, aunque posteriormente se tendrá que comprobar con determinaciones analíticas en sangre, orina y fibroblastos de los aminoácidos afectados. También se puede hacer un estudio genético.

Tratamiento ^{6, 15, 20}: Se adoptan diversas estrategias con la finalidad de disminuir el sustrato de la enzima y aumentar su actividad residual, mediante la restricción dietética de metionina, suplementación con productos exentos de la misma y aporte de vitamina B₆ en altas dosis. Solo el 50% de los pacientes responden al tratamiento con vitamina B₆, son los pacientes denominados piroxin sensibles. Se debe además suplementar con dosis normales de ácido fólico y en ocasiones de cisteína, ya que, al aumentar el aporte de vitamina B₆ se aumenta la remetilación y se debe asegurar mediante estos suplementos el correcto funcionamiento de esta reacción. La betaína se utiliza para reducir las

concentraciones de homocisteína debido a que promueve su conversión a metionina mediante la donación de grupos metilo. Cabe destacar que, la betaína solo es efectiva si la cantidad de metionina que se produce es pequeña, por lo que la dieta ha de ser baja en metionina.

4.1.5 Acidemias orgánicas o acidurias orgánicas

Acidemia o aciduria orgánica es el término genérico que se utiliza para definir a aquellas enfermedades que cursan con un aumento de ácidos orgánicos en los fluidos corporales (Ilustración 6; ANEXO 2). Son patologías poco comunes que afectan al metabolismo de metionina, treonina, valina, leucina, isoleucina y ácidos grasos de cadena impar. En lo que se refiere a la acidemia isovalérica, la acidemia propiónica y la acidemia metilmalónica tienen distintas formas de presentación en función del grado de deficiencia enzimática ^{6, 21}:

1. Forma severa neonatal: Afecta al 70 – 80% de los pacientes. Se inicia durante la primera semana de vida manifestándose con rechazo al alimento, succión débil, vómitos, pérdida de peso y distensión abdominal. A consecuencia de la acumulación de ácidos orgánicos y amonio (NH₄) se pueden producir convulsiones, temblor, hipotonía, dificultad respiratoria y bradicardia.
2. Forma aguda intermitente: Se manifiesta a partir del año de edad. La sintomatología se produce tras una infección, una ingesta proteica excesiva o un cuadro de estrés en forma de cuadro neurológico, ataxia, letargia e incluso coma, debido a que estas situaciones aumentan el catabolismo proteico.
3. Forma progresiva: Cursa con síntomas insidiosos de tipo digestivo (vómitos, anorexia), cutáneos crónicos (candidiasis), extrapiramidales / piramidales, retraso del desarrollo psicomotor y poderoestatural.

Acidemia isovalérica

Definición ^{6, 15}: Es la acidemia orgánica más frecuente. Está causada por una deficiencia en la enzima mitocondrial isovaleril – CoA deshidrogenasa involucrada en la degradación de la leucina, como consecuencia de lo cual, se produce un aumento intracelular de isovaleril – CoA que se metaboliza a isovalerilglicina.

Etiología ^{6, 15, 22}: Es una patología de carácter autosómico recesivo en el que se produce una mutación en el gen que codifica la formación de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa.

Epidemiología⁷: Afecta a 1/100.000 nacidos vivos.

Sintomatología²²: La acidemia isovalérica presenta gran variedad clínica, pudiendo manifestarse con vómitos, retraso en el crecimiento, convulsiones, letargo, un olor característico “a pies sudados”, pancreatitis aguda, retraso en el desarrollo de leve a severo y acidosis metabólica acompañada de hiperamonemia.

Detección^{6, 15}: Actualmente la acidemia isovalérica está propuesta para su inclusión en el cribado neonatal ampliado. La elevación de los niveles de isovalerilglicina en orina es el síntoma principal que permiten la detección y diagnóstico, pudiendo completar con un análisis genético y enzimático.

Tratamiento^{15, 21}: Restricción dietética de proteínas, sobre todo de leucina, combinada con suplementos de L – carnitina y/o glicina. La L – carnitina evita la intoxicación celular y restaura la síntesis de ATP.

Acidemia metilmalónica

Definición⁶: EMC caracterizada por el acúmulo de ácido metilmalónico en los fluidos biológicos (sangre, orina y LCR), debido a una inhibición en la transformación del metilmalonil – CoA en succinil – CoA.

Etiología^{23, 24}: Enfermedad de carácter autosómico recesivo, en la que se produce una mutación en el gen localizado en el cromosoma 6 (p12-p21.2) que conduce a la ausencia y/o deficiencia de la enzima que cataliza la conversión anteriormente descrita, la metilmalonil – CoA mutasa o a una alteración de su cofactor, la adenosil - cobalamina. El 50% de los casos se deben a una alteración de la metilmalonil – CoA mutasa. Teniendo en cuenta esto, se puede decir que existen dos formas de presentación según halla o no respuesta a la vitamina B₁₂, la forma mut(°) en la que no hay actividad enzimática y no responde al tratamiento con altas dosis de vitamina B₁₂ y la forma mut(-) que presenta alguna actividad enzimática aunque escasa y responde al tratamiento con vitamina B₁₂. El 50% restante de los casos se deben a defectos en el metabolismo de la cobalamina, los cuales, suelen responder bien al tratamiento con vitamina B₁₂. Cabe destacar, que existen formas asociadas a homocistinuria.

Epidemiología⁷: Hay 1766 casos descritos en el mundo

Sintomatología²³: Esta EMC produce síntomas generales que afectan principalmente al sistema digestivo y neurológico, síntomas hematológicos y alteraciones

bioquímicas. Las crisis por descompensación se pueden producir por inmunizaciones, fiebre, cambios en la dieta, anorexia, vómitos, diarrea, cirugías y el uso de algunos fármacos. Los síntomas que se producen durante la descompensación son: vómitos, disminución de la actividad, tendencia al sueño, hipotonía, hiperventilación, polipnea, hiperventilación, deterioro del equilibrio, cetoacidosis y neutropenia.

Detección ²¹: Se realiza teniendo en cuenta los antecedentes familiares, la sintomatología clínica, análisis bioquímicos, enzimáticos y genéticos. Se ha propuesto su inclusión en el cribado neonatal de la cartera común básica.

Tratamiento ⁶: Restricción en la dieta de los aa valina, leucina, isoleucina, metionina y treonina combinada con suplementos de L – carnitina y vitamina B₁₂.

Acidemia propiónica

Definición ^{6, 21, 25}: EMC causado por la deficiencia de la enzima propionil – CoA carboxilasa dependiente de biotina, lo cual crea un aumento de ácido propiónico en los fluidos corporales, debido a que existe una imposibilidad de convertir el propionil – CoA en D – metilmalonil – CoA debido a la ausencia de la enzima mencionada.

Etiología ²⁶: Es una enfermedad de carácter autosómico recesivo causada por mutaciones en los genes PCCA (13q32) o PCCB (3q21-q22) que codifican las subunidades α y β de la enzima afectada.

Epidemiología ⁷: Afecta a 0,20/100.000 nacidos vivos

Sintomatología ^{6, 21}: Los síntomas más comunes de la aciduria propiónica son los vómitos, hipotonía, letargia, convulsiones, alteraciones hepáticas, acidosis metabólicas, infecciones frecuentes, alteración del desarrollo neurológico, hiperamonemia, hipoglucemia y parálisis cerebral. Se produce también un aumento de los ácidos grasos de cadena impar, ya que el propionil – CoA actúa como cebador en su síntesis.

Detección ²⁶: Actualmente no se incluye en el cribado neonatal, por lo que su detección y diagnóstico se realiza a partir de la sintomatología, por determinación enzimática y genética.

Tratamiento ²⁶: Restricción dietética de isoleucina, metionina, treonina y valina, acompañado de suplementos de L – carnitina. Actualmente se está comenzando a incluir en el régimen terapéutico el fármaco Carbaglu® para el tratamiento de la hiperamonemia asociada a la enfermedad.

Aciduria glutárica tipo I o GA - I

Definición ¹⁵: Es un trastorno del metabolismo en el que se produce una deficiencia de la enzima glutaril – CoA deshidrogenasa, la cual, interviene en el metabolismo de la lisina y el triptófano. Esta deficiencia produce una acumulación de ácido glutárico, ácido 3OH – glutárico, ácido glutacónico y glutarilcarnitina en sangre, orina y LCR. Los compuestos bioquímicos anteriormente mencionados son neurotóxicos, ya que, afectan al metabolismo energético neuronal y los mecanismos de neurotransmisión cerebral.

Etiología ^{15,27}: Enfermedad autosómica recesiva en la que se pueden producir una gran variedad de mutaciones en el gen GCDH que codifica la enzima glutaril – CoA deshidrogenasa, localizado en el Cr19p 13.2.

Epidemiología ⁷: Hay 233 casos descritos en el mundo.

Sintomatología ^{15,27}: El cuadro clínico aparecerá de forma espontánea entre los 6 – 18 meses si no es detectado en la época neonatal. Sin tratamiento ni detección precoz el 90% de los pacientes desarrollan una afectación neurológica en forma de daño estriatal bilateral y alteraciones del movimiento acompañada de distonía (síntoma extrapiramidal dominante), hipotonía axial, distonía fija y parkinsonismo rígido – acinético, encefalopatía aguda, hiperamonemia, afectación de la sustancia blanca y hemorragia subdural y retiniana.

Detección ¹⁵: El inicio de los primeros síntomas es variable, se puede producir entre los 5 meses y 6 años de edad. La determinación enzimática y el estudio genético pueden ayudar en el diagnóstico final de la enfermedad. El 50% de los pacientes diagnosticados clínicamente muere antes de los 25 años.

Tratamiento ¹⁵: Implantación de una dieta baja en lisina y reducida en triptófano en la dieta, suplementado en carnitina y riboflavina. Esta última potencia la acción de la enzima afectada, debido a que funciona como cofactor enzimático de la misma.

4.2 Nexos de unión entre las diferentes enfermedades metabólicas congénitas

A continuación, se compararán los aspectos que tienen en común las EMC descritas.

El 100% son consideradas enfermedades raras o poco frecuentes por tener una prevalencia inferior a 1/2.000 habitantes con una herencia autosómica recesiva. Si no se

diagnostican precozmente, instaurando un tratamiento producen daño neurológico irreversible.

Todas ellas pertenecen al grupo I descrito en la página 2, debido a que producen sus síntomas al acumularse metabolitos tóxicos.

De las 8 enfermedades, una, la PKU está incluida en el programa convencional de cribado. Otra, la GA – I, se incluye el programa de cribado ampliado. Ambas están incluidas en la cartera común básica. Actualmente se ha propuesto la inclusión en el programa de cribado ampliado la acidemia isovalérica y para su inclusión en la cartera común básica la MSUD, homocistinuria y acidemia metilmalónica. Los 2 restantes, se detectan mediante criterios analíticos, genético y enzimáticos. (Gráfico 1; ANEXO 3).

En el 25% se instaurará solamente tratamiento dietético (PKU y MSUD), mientras que en 12,5% se debe instaurar un tratamiento farmacológico adicional (Tirosinemia tipo I). Un 50% de los casos precisan suplementos de carnitina (acidemias orgánicas), la cual, actúa reduciendo la toxicidad neurológica del amonio aumentando la síntesis de urea mejorando su excreción renal. Además, se transporta a través de la barrera hematoencefálica (BHE) al LCR, donde se acumula favoreciendo la captación de acetil-CoA estimulando la síntesis proteica y de los fosfolípidos de membrana ²⁸. Un 12,5% precisa suplementación con vitamina B₆ (Homocistinuria), a su vez la mitad de las enfermedades que precisan suplementación de L – carnitina precisan también suplementos de vitamínicos adicionales, riboflavina en caso de la GA-I y vitamina B₁₂ en el caso de la acidemia metilmalónica (Gráfico 2; ANEXO 3). Las enfermedades catalogadas como acidemias orgánicas junto con la MSUD producen hiperamonemia, principal responsable de la patología que afecta al SNC (Gráfico 3; ANEXO 3).

En los casos en los que una vitamina actúe como cofactor enzimático de la reacción afectada, se aumentará su aporte con el objetivo de potenciar la actividad residual de la enzima afectada. Este es el caso de la BH₄ en la PKU, la vitamina B₆ y la betaína en la Homocistinuria, la vitamina B₁₂ en la acidemia metilmalónica y la riboflavina en el caso de la aciduria glutárica.

El tratamiento de todas ellas, tiene como objetivo un aporte nutricional correcto, aunque restringido en proteínas, que permita un desarrollo ponderoestaturales y psicomotor normal, así como una minimización de la aparición de los síntomas, daño neurológico, al mismo tiempo que la normalización de los niveles bioquímicos.

5. DISCUSIÓN

Las EMC a pesar de ser enfermedades poco frecuentes pueden llegar a ser altamente discapacitantes afectando negativamente a la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Por ello, es vital que se detecten precozmente y se instaure un tratamiento desde los primeros días de vida, debido a que según la AEPED el 50% de los pacientes desarrollarán la enfermedad en la etapa neonatal ⁵.

5.1 Implicaciones a la práctica clínica desde un punto de vista enfermero

En Valladolid en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) existe una consulta pediátrica de enfermedades raras, pero no una consulta de enfermería sobre las EMC. En dicho hospital existen 20 planes de cuidados pediátricos, pero ninguno sobre EMC ²⁹. En España existen 8 centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) para el tratamiento de EMC ³⁰: el Hospital Universitario Ramón y Cajal ³¹, Hospital Sant Joan de Deu ³², Hospital la Fe de Valencia, Hospital Universitario 12 de octubre ³³, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Hospital Universitario Cruces, Hospital Universitario Vall D'Hebron y Hospital Virgen del Rocío. A pesar de ello, en ninguno existe una consulta de enfermería sobre EMC.

5.1.1 Cribado metabólico o prueba del talón

Actualmente no hay un consenso sobre cuantas EMC se han de detectar por parte de las Comunidades Autónomas (CC. AA). En CyL se incluyen en el cribado 9 EMC, frente a las 40 EMC incorporadas en otras CC. AA como Murcia (Gráfico 4; ANEXO 4). El procedimiento para la realización del cribado a todos los recién nacidos es similar en todas ellas. El personal de enfermería es el encargado de la recogida de la muestra de sangre capilar del talón, entre las 48 – 72 horas de vida, con la que se impregnará la tarjeta de Guthrie ^{34, 35}. En cambio, en Murcia, Galicia y Asturias se recoge junto a la muestra sanguínea una muestra de orina para la determinación de aa y ácidos grasos ^{36–38}.

Según el documento de consenso, sobre los programas de cribado en España, la PKU y el resto de las aminoacidopatías descritas tienen una cobertura del 99,7% y del 13,8% respectivamente ³⁵.

Desde enfermería se indicará como se comunicarán los resultados, todas las CC. AA siguen un procedimiento parecido: En caso de ser normales, se notificará por carta dentro del primer mes de vida del recién nacido. En caso de que los resultados no sean concluyentes, por muestra insuficiente o por situaciones que interfieren con el análisis se

les comunicará vía telefónica, para que acudan a su centro de salud para realizar una segunda determinación urgentemente. Por último, en caso de ser positivos se les comunicará vía telefónica para ser derivados lo antes posible a su centro de referencia para la confirmación ^{34, 36 - 41}. Cada CC. AA existen centros de referencia para su tratamiento, en el caso de la PKU en CyL sería CAUBU y el HURH, mientras que para el resto de EMC sería HURH y el HCUV en ambos casos ³⁴. En Andalucía serían el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y el Hospital materno infantil de Málaga ³⁹. En la Comunidad de Madrid se derivarían 4 centros, entre ellos al Hospital Universitario la Paz ⁴⁰, y en Asturias el Hospital Universitario Central de Asturias ³⁸.

5.1.2 Importancia de la hiperamonemia

Durante el seguimiento de las EMC puede estar indicada la determinación de los niveles de NH_4 , sobre todo en acidurias orgánicas, tras una elevada ingesta proteica o en situaciones donde el catabolismo este aumentado (fiebre, ayuno, desnutrición, estreñimiento, cirugías, inmunizaciones, infección o estrés).

La determinación de la amonemia es un procedimiento al que enfermería ha de prestar especial atención, ya que, si no se realiza correctamente se pueden obtener falsos positivos. La recogida de la muestra ha de realizarse como se detalla a continuación:

- La obtención de la misma debe realizarse con el paciente lo más tranquilo posible y sin torniquetes. La tensión muscular puede aumentar los niveles de NH_4 un 10 – 15% debido a su liberación desde el interior de los hematíes, por ello, debería valorarse la punción arterial ⁴².
- La muestra ha de recogerse en un tubo con heparina de litio, refrigerarse a 4°C, trasportarse en hielo y realizar su determinación antes de 15 minutos, debido a que, según la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, a una temperatura de 25°C se produce un aumento de los niveles de NH_4 del orden de 0,017 $\mu\text{g/ml}$ cada minuto. Los niveles de NH_4 se incrementan aproximadamente un 20% como consecuencia del metabolismo celular que se produce in vitro a la hora de la extracción y casi el 100% dos horas después de la misma ⁴².

La concentración normal de NH_4 es 50 – 80mol/L. Se considera hiperamonemia niveles de NH_4 mayores de 100mol/L; cuando las cifras superan los 200mol/L se producen alteraciones neurológicas y si se superan los 500mol/L se produce muerte cerebral ⁴³. La toxicidad que produce el NH_4 se produce sobre todo en el SNC, dañando

la BHE, aumentando el transporte de cuerpos cetónicos. Lo que disminuye el consumo de glucosa y ocasiona edema cerebral. Se sabe que los astrocitos en presencia de NH_4 metabolizan el glutamato a glutamina, produciéndose una disminución de la transmisión neuronal y un aumento de la osmolaridad celular que produce edema y destrucción de los mismos liberándose citoquinas inflamatorias ^{43,44}.

En caso de confirmarse la hiperamonemia, enfermería debe asegurarse de que el paciente no está sometido a tiempos prolongados de ayunos y administrar la medicación correspondiente para intentar reducir o prevenir el aumento de los niveles de NH_4 : 1) Lactulosa, que disminuye la absorción intestinal y aumenta la osmolaridad del colon, 2) Benzoato de sodio y Fenilbutirato que favorecen su excreción renal a través de su acción quelante, 3) antibióticos como la neomicina que reducen su producción por las bacterias intestinales y 4) L – carnitina que favorece su excreción renal ^{5, 42 – 44}.

Otra de las funciones de enfermería es la educación para la salud (EpS). Es importante que los padres y el paciente conozcan los signos y síntomas de alarma que produce la hiperamonemia y ante la presencia de los cuales deben acudir a urgencias: vómitos, rechazo marcado al alimento, mareo, irritabilidad, somnolencia o convulsiones; acudiendo al servicio de urgencia para evitar el daño neurológico ⁴³.

5.1.3 Lactancia materna (LM) y enfermedades metabólicas congénitas

En lo referente a las EMC, tradicionalmente se optaba por la eliminación total de la dieta y su sustitución por lactancia artificial, pero actualmente se ha comprobado que es posible mantener un cierto aporte. Por ello, se debe explicar a la familia los beneficios de la misma: La LM favorece el vínculo afectivo entre el niño y los padres, como consecuencia de lo cual, los padres asumen mejor el cuidado y el tratamiento del niño. Por otro lado, al adaptarse a las necesidades del niño, el valor energético aumenta progresivamente (67 – 70Kcal/100cc), los niños con LM tienen mejor regulado el mecanismo de saciedad, lo que asegura un aporte suficiente para mantener un balance energético positivo, permitiendo que los síntomas se manifiesten más tarde y de forma más leve. El 90% de los hidratos de carbono (HCO) que contiene es lactosa que ayuda a un correcto desarrollo de la flora bacteriana, disminuyendo la probabilidad de que esta produzca ácidos tóxicos para el organismo en caso de acidurias orgánicas. En cuanto a los lípidos; un 0,5 – 3% son ácidos grasos poliinsaturados que ayudan a un correcto desarrollo neuronal. El contenido en proteínas es escaso (0,9 – 1,3%) y con bajas

concentraciones de Phe y Tyr (Tabla 7; ANEXO 5), de esta manera el alto valor biológico de las proteínas de la LM asegura un balance nitrogenado positivo que permiten un adecuado crecimiento y desarrollo a nivel neuronal, además de aportar los requerimientos mínimos proteicos controlando los niveles de aa afecto ^{45, 46}.

Se indicará a los padres que la LM se puede realizar de 2 maneras. En ambas opciones se deben tener en cuenta los parámetros analíticos ^{45, 46}:

1. Combinando la LM con la leche de fórmula exenta en el aa afectado en tomas alternas. Es más frecuente optar por esta opción.
2. Ofreciendo primero la leche de fórmula exenta medida y posteriormente colocarlo al pecho a demanda.

A partir de los 4 – 6 meses se trabajará con la familia en la introducción de la alimentación complementaria, siguiendo las mismas pautas que con un lactante sano. Teniendo en cuenta la restricción proteica, no se introducirá ni carne ni pescado, pero si huevo. Se introducirán primero los alimentos sólidos con bajo contenido en el aa afecto, que se ofrecerán después de la toma de fórmula exenta en la misma. Después se puede comenzar a sustituir las tomas de leche de fórmula o LM por alimentos sólidos ^{45 – 48}. El ANEXO 6 muestra dos trípticos para la EpS en alimentación complementaria.

5.1.4 Alimentación y ayuno

En las patologías descritas ha de realizarse una dieta hipoproteica, restringiendo el consumo del aa afectado, pero no eliminándolo del todo de la dieta, debido a su esencialidad para el adecuado crecimiento y desarrollo. Por tanto, se aportará la cantidad mínima recomendada para su edad que permita controlar la enfermedad. Esto es uno de los aspectos donde enfermería ha de hacer más hincapié en la EpS. Es importante que a medida que el niño vaya creciendo enfermería le incluya en la EpS realizada, con el objetivo de que sea el mismo quien de forma gradual sea capaz de manejar el tratamiento con apoyo de la familia y profesionales sanitarios.

Es difícil concretar cuál es el requerimiento mínimo proteico por debajo del cual se produce un compromiso del crecimiento y desarrollo, pero parece que es posible una tolerancia del 60% de los aportes recomendados. En la mayoría de los casos será necesario recurrir a módulos de proteínas exentos del aa afecto que permitan incorporar a la dieta el resto de aa. Desde enfermería se darán instrucciones sobre las adaptaciones que conlleva la reducción del aporte proteico en la dieta ⁴⁷:

1. Aumentar la ingesta calórica un 10 – 25% para evitar el catabolismo proteico, es decir, que las proteínas se utilicen como fuente de energía.
2. Aumentar la proporción de proteínas de alto valor biológico hasta un 70% si fuera posible.
3. Vigilar las deficiencias vitamínicas (B₁₂), minerales (Fe, Cu, Zn y Ca) y ácidos grasos esenciales, que puede ocasionar la ingesta limitada de proteínas.
4. Complementar el aporte proteico con módulos que incluyen todos los aa esenciales excepto aquel cuyo metabolismo este afectado.

A continuación, se detallará la dieta a seguir en las aminoacidopatías descritas:

-Fenilcetonuria: Se enseñará a la familia a realizar una dieta con la que se consiga disminuir el aporte de Phe a niveles seguros (120 – 360µmol/L). Se trabajará con ellos el cálculo de la cantidad de Phe aportada en la dieta mediante la cuantía que aportan alimentos con un contenido proteico moderado (cereales, patatas y verduras), a través de un sistema de intercambios, tomando como referencia los alimentos que contienen 50mg de Phe, junto con una tabla de alimentos permitidos y no permitidos (Tabla 8, Tabla 9; ANEXO 7), aunque el 70 – 80% de los requerimientos proteicos deberán aportarse mediante fórmulas proteicas exentas de Phe. En situaciones en las que se disminuya el aporte (ayuno, enfermedades gastrointestinales) o aumenten las necesidades energéticas (cirugía, etapas de mayor crecimiento), se puede producir un aumento de los niveles de Phe plasmática. Entonces deberán aumentar el aporte energético, disminuir la ingesta de proteínas naturales continuando con el suplemento libre de Phe y se asegure la ingestión de abundantes líquidos, ofreciendo alimentos a demanda para evitar el catabolismo. Enfermería debe asegurarse de que la familia comprende la importancia de realizar la dieta correctamente, ya que esta, permitirá un desarrollo neurológico normal ⁴⁷⁻⁴⁹.

-MSUD: Con la ayuda de enfermería se deberá llevar a cabo una dieta basada en los niveles leucina, el aa más neurotóxico y el que suele estar más elevado. La mayoría de los pacientes afectados pueden realizar una ingesta de 400 – 600mg/día. Debido a su alto contenido en leucina, los alimentos con proteínas de alto valor biológico se excluirán de la dieta (carne y pescado), sustituyéndolos por alimentos que contienen proteínas de menor valor biológico como patatas, cereales, arroz, frutas, verduras y hortalizas (Tabla 10; ANEXO 8). El contenido de isoleucina y valina en los alimentos, así como sus requerimientos son menores, por ello, una dieta controlada en leucina aportará cantidades

adecuadas de dichos aa. La dieta deberá completarse con suplementos de proteínas exentos de aa de cadena ramificada y suplementos tiamina, puesto que en algunos casos mejoran la tolerancia a dicho aa ^{16, 47, 50}.

-Tirosinemia tipo I: Se instaurará a la familia para realizar una dieta con bajo contenido en Phe y Tyr manteniendo así los niveles plasmáticos en valores de 30 – 70µmol/L y 200 – 400µmol/L respectivamente. Mientras que el resto del aporte proteico deberá ser suministrado a través de suplementos exentos de Phe y Tyr. Se explicará la realización de la dieta de la misma forma que en el caso de la PKU (Tabla 8, Tabla 9; ANEXO 7). Es importante poner en conocimiento de los pacientes que un seguimiento dietético estricto previene el daño renal y mejora el crecimiento, pero no evita el desarrollo del daño hepático y del carcinoma hepatocelular ⁴⁷.

-Homocistinuria: Se informará a los pacientes sobre que la finalidad del tratamiento dietético es disminuir los niveles de homocisteína y metionina y prevenir el déficit de cisteína. Se enseñará como realizar una dieta en la que se reduzca el aporte de proteínas naturales, para lo cual, se utilizará un sistema de intercambios (1 intercambio equivale a 20 – 25mg metionina, que equivalen a 1gr de proteína natural) (Tabla 11; ANEXO 9). La cantidad de metionina tolerada difiere en cada paciente (150 – 900mg/día), aunque es constante a lo largo de la vida. Es necesario completar la ingesta oral con suplementos de aa exentos de metionina y suplementar con cisteína, minerales y vitaminas, en particular B₆, B₁₂ y B₉, ya que mejoran la tolerancia a los aa afectos ^{47, 51}.

-Acidurias orgánicas: Se adiestrará a los pacientes para realizar una dieta buscando el límite superior de tolerancia individual, aportando la cantidad máxima de proteínas que no altere la gasometría o la amonemia.

Actualmente se utilizan guías de contenido en valina por ser el precursor más directo del propionil – CoA en la acidemia propiónica y en la acidemia metilmalónica. Se comenzará con 25 – 50mg valina/día para ir aumentando el aporte hasta el techo de tolerancia. Normalmente los pacientes toleran 300 – 500mg valina/día (5,5 – 7,5gr proteína). En el caso de la acidemia isovalérica los aportes se pueden orientar hacia la leucina. Los pacientes pueden tolerar hasta 800mg/día (20 – 30gr proteína). Como el aporte proteico dietético es muy escaso, debe completarse con suplementos de aa exentos en valina, isoleucina, leucina, treonina y metionina en caso de la acidemia propiónica y

la acidemia metilmalónica y suplementos exentos en leucina en el caso de la acidemia isovalérica ⁴⁷.

En el caso de la GA – I no está demostrado el beneficio de una dieta hipoproteica baja en lisina y triptófano, pero tampoco se puede excluir el beneficio sobre el desarrollo psicomotor, por ello, se aplica este tipo de dieta, la cual, se completará con suplementos proteicos exentos los aa mencionados ⁴⁷.

Tanto profesionales como pacientes deben conocer la importancia del ayuno: Por una parte, la principal fuente de energía celular es la glucosa, en situaciones de ayuno su disponibilidad disminuye, haciendo necesaria la obtención de energía a partir de fuentes alternativas (grasas y proteínas). Esto, es especialmente importante en el caso del tejido nervioso, el cual, solo puede nutrirse de glucosa o cuerpos cetónicos. Cuando la dieta contiene menos de 150gr de HCO se comienzan a producir cuerpos cetónicos. El problema radica en que, para la eliminación de los mismos, es necesario producir NH₄. Por otro lado, también se produce la degradación de las proteínas, como consecuencia de lo cual, se produce NH₄. Enfermería debe asegurarse de que estos pacientes tengan una dieta adecuada y adaptada en caso no poder ingerir alimentos (cirugía, pruebas diagnósticas, analíticas...) y/o un aporte de glucosa intravenosa para evitar la hiperamonemia. Como norma general no se deben superar 4h de ayuno en lactantes, 6h en niños y 6 – 8h en adolescentes.

5.2 Limitaciones y fortalezas del presente trabajo

Debido a que no se ha tenido acceso a las historias clínicas de los pacientes por ser estudiante, no se ha podido comparar la información recogida en lo que se refiere a síntomas, edad de diagnóstico, estudios genéticos y epidemiología con los datos reales disponibles en el HURH. Por último, dicha información ha de interpretarse con precaución debido a que sobre algunas de estas enfermedades hay poca información y se han realizado pocos estudios al respecto como consecuencia de su escasa prevalencia.

5.3 Futuras líneas de investigación

Tomando como base la información recogida en este trabajo, sería interesante realizar un estudio con ayuda de un cuestionario validado para valorar el seguimiento y adhesión al tratamiento que llevan a cabo estos pacientes, para poder comprobar si se produce una diferencia en la morbimortalidad asociada sobre todo la de carácter neurológico entre aquellos que realizar una adhesión estricta y los que no.

6. CONCLUSIONES

Las aminoacidopatías sobre las que se ha investigado, son patologías de carácter genético, que han de ser detectadas precozmente en la etapa neonatal para evitar o reducir la morbimortalidad asociada, sobre todo la de carácter neurológico, mejorando así la independencia, aumentando la calidad de vida de los años vividos. El tratamiento dietético individualizado es el único tratamiento efectivo que permite controlar las complicaciones, por ello, enfermería debe asegurarse de la comprensión y seguimiento por parte de paciente y familia, especialmente los 10 primeros años de vida, cuando el desarrollo neurológico es mayor.

Enfermería ha de concienciar y apoyar a la familia sobre la realización e instauración de la dieta precozmente, debido a que, mejora claramente el pronóstico de la enfermedad, evitando la aparición de secuelas irreversibles en muchas ocasiones. Por ello, una vez realizado el diagnóstico, la EpS enfocada en la alimentación será uno de los pilares fundamentales de la actividad enfermera. La información proporcionada puede completarse con material como trípticos, tablas de alimentos o folletos que se entregarán a los pacientes con los datos más relevantes para que dispongan de ello en el domicilio.

Dada la importancia de una correcta toma de la muestra en el tratamiento y prevención de la hiperamonemia, enfermería ha de estar formada en la realización de las diferentes determinaciones de forma adecuada.

Actualmente, en vista del importante papel de enfermería en este tipo de enfermedades, se debe seguir trabajando por la implementación de consultas de enfermería destinadas a los pacientes con EMC, dado que ahora mismo no existen este tipo de consultas.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Novoa F, Colombo M. Errores innatos del metabolismo. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 2001; 39(1): 25-27.
2. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *Anales Sis San Navarra.* 2017; 40(1):131-140.
3. Castañeras DE, Couce ML, Marín JL, Gonzalez – Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr.* 2019;91(2): 128.e1 - 128.e14.
4. Martín Hernandez E, Garcia Silva MT, Bustos Lozano G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (I). Generalidades. *Acta Pediatr Esp.* 2006, 64 (8): 391 – 395.
5. Couce Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermúdez JM. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal. *Asociación española de pediatría.* 2008, 45: 434 – 442.
6. Pérez de Agrega Galino S, Ortega Jiménez A, Naranjo Ávila G. Errores innatos del metabolismo. *Aula de la salud. Colegio oficial de farmacéuticos de Ciudad Real.* Diciembre 2008.
7. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos, *Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras,* enero 2019, Número 1: Listado por orden alfabético de enfermedades o grupo de enfermedades.
8. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en la comunidad valenciana. *Generalitat Valenciana. Conselleria de sanitat.* 2011.
9. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. *Avalia-t. N° 2006/07.*
10. Galbe Sanchez – Ventura J. Cribado neonatal de metabopatías. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009; 11: 471 – 484.
11. Cribado Neonatal - Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León [Internet]. Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. 2019 [citado 21 noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.centrodehemoterapiacyl.es/que-hacemos/cribado-neonatal/>
12. Campistol J. Orientación diagnóstica de las enfermedades neurometabólicas basada en la clínica, estudios metabólicos y neuroimagenológicos. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013;73(1):55 – 62.
13. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:162.
14. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sanchez – Valverde Visus F, Vitoria Miñana I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. Enero 2010.
15. Consejo asesor de cribado neonatal de enfermedades congénitas. Protocolo de cribado neonatal de: Acidemia glutárica tipo I, deficiencia de acil coenzima deshidrogenasa de cadena larga, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidemia isovalérica, homocistinuria. Gobierno Vasco. Departamento de salud. Diciembre 2013.
16. Frazier D, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (2014) 210–217.
17. Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E et al. Evaluación clínica de pacientes chilenos con Tirosinemia tipo I tratados con 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenxoi).1,3-ciclohexanediona (NTBC). *Rev Med Chile.* (2012); 140: 169 – 175.
18. Stinton C., Geppert J., Freeman K., Clarke A., Johnson S., Fraser H et al. Newborn screening for Tirosinemia type 1 using succinylacetone – a systematic review of test accuracy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017);12: 48.
19. Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 8:8.
20. Morris A, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran T, Chakrapani AB et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2017); 40:49–74.
21. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Acidemia orgánica. En: Sanjurjo Crespo P, editor. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.* Madrid: Gráficas Enar. 2007. 27 – 51.
22. Orphanet: Acidemia isovalérica [Internet]. Orpha.net. 2019 [citado 26 noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=399&Disease_Search_diseaseGroup=acidemia-isovalerica&Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Acidemia-isovalerica&title=Acidemia%20isoval%20erica&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=399&Disease_Search_diseaseGroup=acidemia-isovalerica&Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Acidemia-isovalerica&title=Acidemia%20isoval%20erica&search=Disease_Search_Simple)

23. Martín Hernández I. Acidemias propiónica y metilmalónica: desórdenes con complicaciones neurológicas. *Rev Mex Neuroci.* 2007; 8 (3): 255 – 260.
24. Espinosa E, Montaña M, Mera P, Echeverri O, Guevara J, Berrera L. Acidemia metilmalónica: Presentación de un caso y revisión de la literatura científica. *Revista Med.* (2014); 22 (1): 62 – 67.
25. Aviña Fierro JA, García Salazar O. Acidemia propiónica progresiva. A propósito de un caso. *Rev Mex Pediatr.* (2006); 73 (5): 230 – 232.
26. Baumgartner MR, Hörster F, Vici CD, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130
27. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011 34:677–694.
28. Martí Carvajal AJ., Glud C, Arévalo Rodríguez I, Martí Amarista CE. Acetil – L – Carnitina para el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática (Revisión). *Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas.* (2019); 1:1- 22.
29. Hospital Universitario Rio Hortega; SaCyL. Presentación manual de planes de cuidados estandarizados HURH: 2012;1-359. [Internet]. [Citado 25 enero 2020]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/HRHortega/es/publicaciones>
30. Listado de Centros, Servicios y Unidades de referencia. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. [Internet]. [Citado 25 enero 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/ListaCSUR.pdf>
31. Bélanger Quintana A, Stanescu S, Arrieta Blanco F, Martínez-Pardo M. Actividad de la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Rev Esp Pediatr* 2016; 72(2): 79-83.
32. Hospital Sant Joan de Deu; Servicio Catalán de Salud. Enfermedades metabólicas congénitas. [Internet]. [Citado 27 Ene 2020]. Disponible en <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/ninos/enfermedades-metabolicas-congenitas>
33. García Silva M.T, Martín Hernández E, Quijada Fraile P, Morales Conejo M, Barrio Carreras D, Zamora Crespo B. Unidad de Enfermedades Mitocondriales y Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de octubre. *Rev Esp Pediatr* 2017; 73(1): 41-45.
34. Muñoz Boyero A, Redondo Cardeña PA. Ficha de proceso detección precoz de enfermedades congénitas en Castilla y León. Servicio de Promoción de la Salud y Programas Preventivos. Dirección general salud pública de Castilla y León. 2º Edición. 2018.
35. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Programa de cribado neonatal del sistema nacional de salud. Informe de evaluación. 2017.
36. Murcia. Programa Regional de Cribado Neonatal de Metabolopatías en la Comunidad de Murcia. Región de Murcia. Consejería de Salud. 2020. [online]. [Citado 7 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=210565&idsec=4754>
37. Actualización del programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal. Evolución y resultados 2015. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade . 2016.
38. Programa de cribado neonatal del principado de Asturias. Programa de detección precoz de enfermedades endocrino – metabólicas en el periodo neonatal, mediante la “prueba del talón”. Servicio de salud del principado de Asturias. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. 2014.
39. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino – metabólicas de Andalucía. Instrucciones para profesionales. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2016.
40. Cribado Neonatal. Comunidad de Madrid. 2020. [online]. [Citado 7 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/cribado-neonatal>
41. Programa de detección precoz de enfermedades congénitas y metabólicas. Junta de comunidades de Castilla – La Mancha. Consejería de sanidad. 2018.
42. Díaz García R, Buño Soto A, Galán Ortega A, Guevara Ramírez P, Guillén Campuzano E, Marín Soria JL et al. Recomendaciones para la utilización de la determinación de amonio en plasma en el Laboratorio Clínico. *Química Clínica* 2007; 26 (5) 256-264.
43. Arnold Almarz K, Olivares Sandoval Z, Revilla Estivill NF, Ibarra González I, Belmont Martínez L, Vela Amieva M. Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* (2005);26(6):313-324.
44. Carrillo Esper R, Noriega Iriondo MF, Sánchez García R. Amonio e hiperamonemia. Su significado clínico. *Revista de investigación médica sur.* (2008); 15(3): 209-213.
45. Valdellou Vázquez A. Lactancia materna y errores congénitos del metabolismo. *Sociedad española de errores innatos del metabolismo.* (2004).

46. Zhang Z, Adelman A, Rai D, Boettcher J, Lönnerdal B. Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. *Nutrients*. (2013);5(12):4800-4821.
47. Ruiz Pons M, Sánchez – Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2º edición. Madrid: Drug Farma S.L; 2007.
48. Lambruschini Ferri N, Gutiérrez Sánchez A. Dieta controlada en fenilalanina. J. Salas-Salvadó, Editor. *Nutrición y dietética clínica*. 3ªed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014. p. 285 - 292.
49. Guillén López S, Vela – Amieva M. Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(2):107-114.
50. Pintos Morell G, Lozano Marcos. Dieta en la leucocinosis o enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. J. Salas-Salvadó, Editor. *Nutrición y dietética clínica*. 3ªed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014. p. 301 – 307.
51. Martínez Zazo A, Pedrón Giner C. Homocistinuria y otros trastornos del metabolismo de la metionina. J. Salas-Salvadó, Editor. *Nutrición y dietética clínica*. 3ªed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014. p. 293 – 300.
52. Acidemia metilmalónica. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) an NCATS Program [Internet]. [Rarediseases.info.nih.gov](https://rarediseases.info.nih.gov). 2014 [citado 22 enero 2020]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/11859/acidemia-metilmalonica>.
53. Marín Soria JL, Aldamiz – Echevarria L, Castiñeras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D et al. Programas de Cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. 2009.

8. ANEXOS

ANEXO 1: Búsqueda bibliográfica

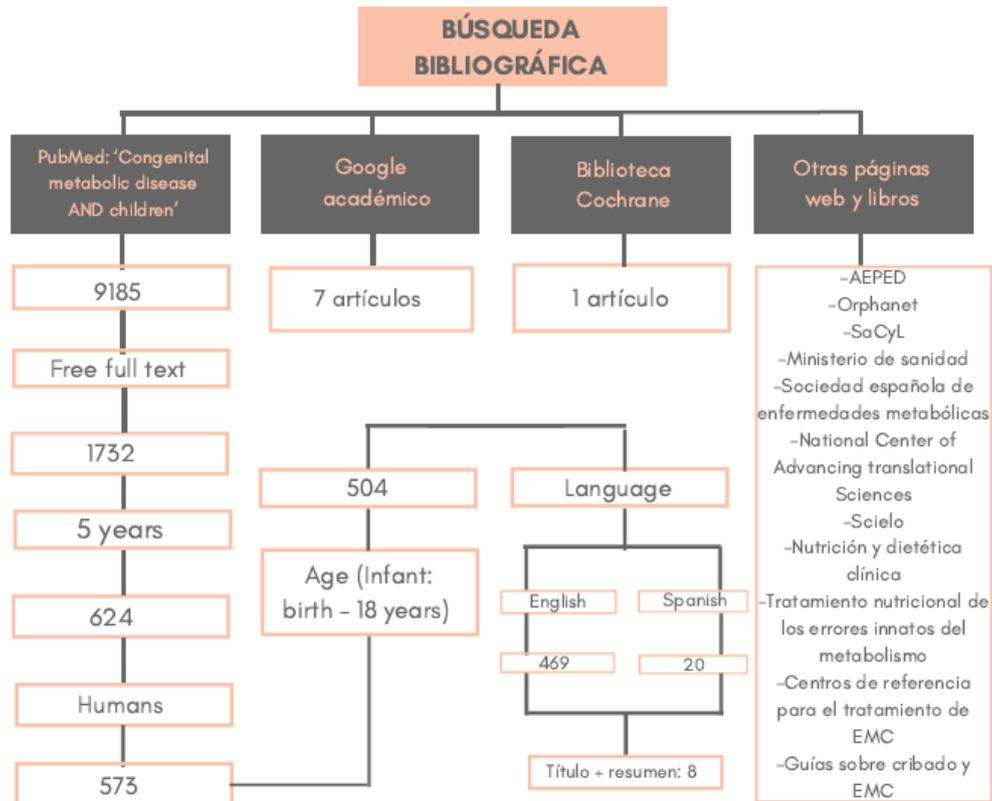


Ilustración 1. Diagrama de flujo que muestra la realización de la búsqueda de información para el presente trabajo. Elaboración propia.

Tabla 6. Principales características de los artículos utilizados en la realización de este trabajo. Elaboración propia.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	NIVEL DE EVIDENCIA SEGÚN LA PIRAMIDE DE HAYNES	TIPO DE DOCUMENTO
1	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
2	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
3	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
4	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
5	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
6	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
7	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
8	5 (Sumarios)	Programa basado en evidencia
9	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
10	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
11		Web 2.0 basado en evidencia
12	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
13	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
14	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
15	5 (Sumarios)	Protocolo basado en evidencia
16	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
17	2 (Sinopsis de estudio individual)	Serie de casos
18	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
19	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
20	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
21	4 (Sumarios)	Protocolo basado en evidencia
22		Web 2.0 basado en evidencia
23	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
24	2 (Sinopsis de estudio individual)	Reporte de caso
25	2 (Sinopsis de estudio individual)	Reporte de caso
26	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
27	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
28	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
29	5 (Sumarios)	Manual de planes de cuidado
30		Web 2.0 basado en evidencia
31	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia

Continuación tabla 6

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	NIVEL DE EVIDENCIA SEGÚN LA PIRAMIDE DE HAYNES	TIPO DE DOCUMENTO
32		Web 2.0 basado en evidencia
33	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
34	5 (Sumarios)	Ficha de proceso basado en evidencia
35	5 (Sumario)	Informe de evaluación
36		Web 2.0 basado en evidencia
37	5 (Sumarios)	Programa basado en evidencia
38	5 (Sumarios)	Programa basado en evidencia
39	5 (Sumarios)	Programa basado en evidencia
40		Web 2.0 basado en evidencia
41	5 (Sumarios)	Programa basado en evidencia
42	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
43	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
44	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
45	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
46	3 (Síntesis)	Revisión sistemática
47	5 (Sumario)	Capítulo de libro
48	5 (Sumario)	Capítulo de libro
49	4 (Sinopsis)	Artículo de revisión literaria basada en evidencia
50	5 (Sumario)	Capítulo de libro
51	5 (Sumario)	Capítulo de libro
52		Web 2.0 basado en evidencia
53	5 (Sumario)	Documento de consenso

Para la realización de este trabajo utilizaron un total de 10 revisiones sistemáticas, 18 artículos de revisión literaria basados en evidencia, 4 capítulos de libro, 3 artículo que describen series de casos y reporte de caso, 7 web 2.0 basadas en evidencia y 7 documentos basados en evidencia (protocolos, programas, documentos de consenso...).

ANEXO 2: Rutas metabólicas afectadas en las aminoacidopatías descritas

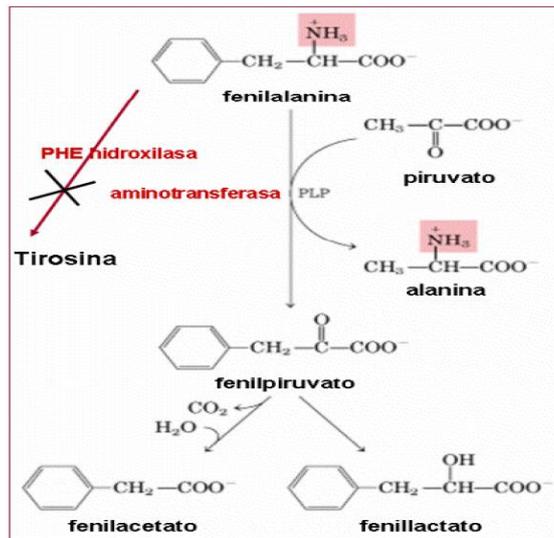


Ilustración 2. Ruta metabólica fenilalanina. Fuente: (6).

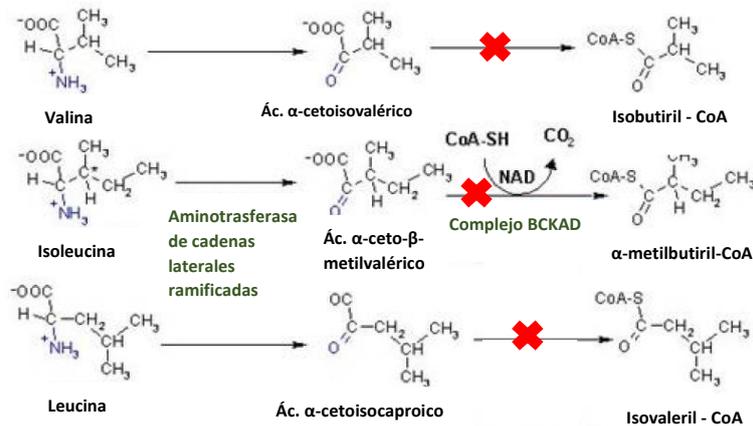


Ilustración 3. Ruta metabólica aminoácidos de cadena ramificada afectada en MSUD. Modificado Fuente: (6).

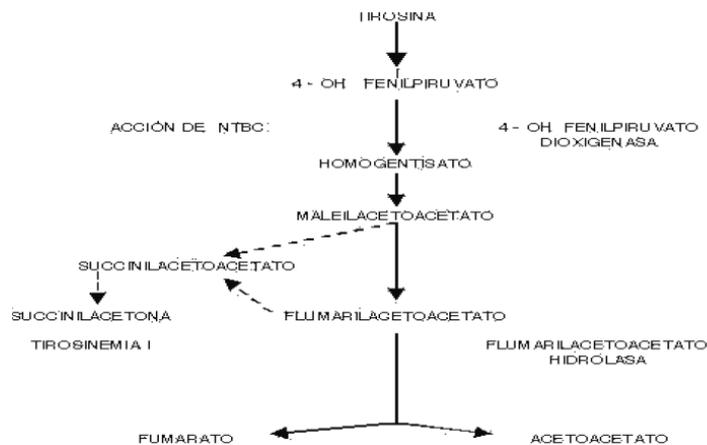


Ilustración 4. Ruta metabólica afectada en la Tirosinemia tipo I. Fuente: (6).

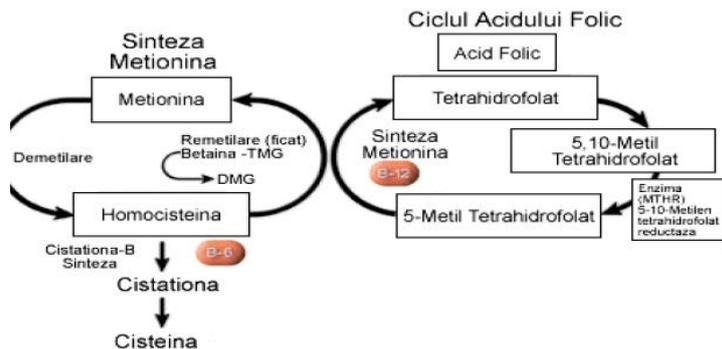


Ilustración 5. Ruta metabólica involucrada en la homocistinuria. Fuente: (6).

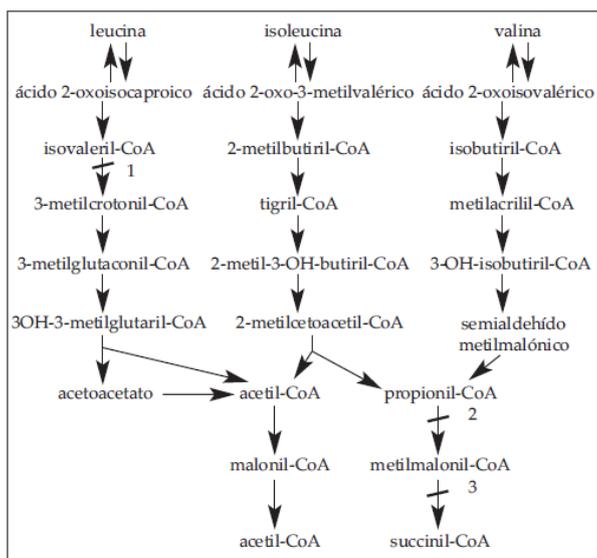


Ilustración 6. Rutas metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada. El numero 1 corresponde a acidemia isovalérica, el numero 2 a acidemia propiónica y el numero 3 a acidemia metilmalónica. Fuente: (6).

ANEXO 3: Nexos de unión entre las enfermedades metabólicas congénitas explicadas en el presente trabajo

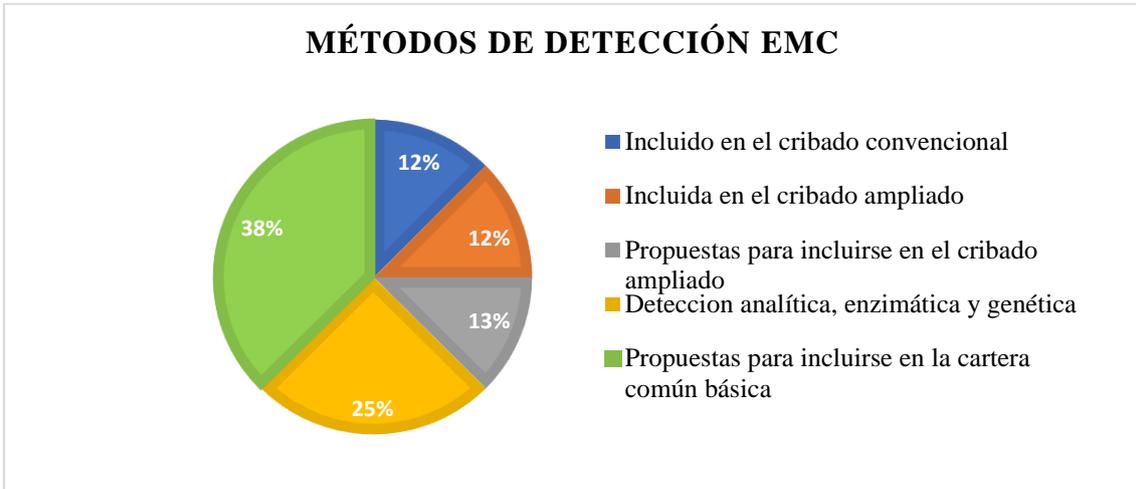


Gráfico 1. Métodos de detección de las EMC explicadas. Elaboración propia.

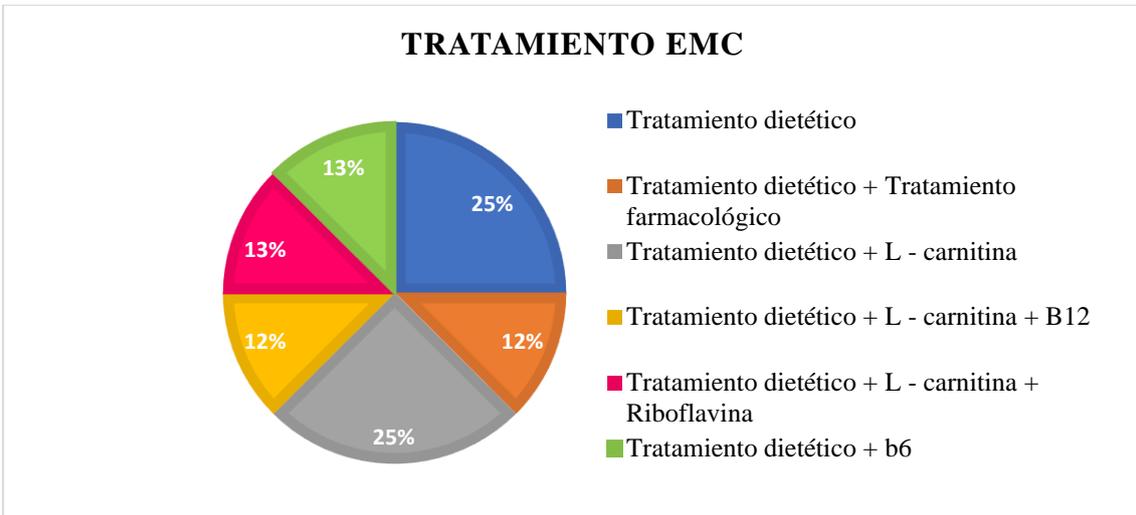


Gráfico 2. Tratamiento de las EMC descritas. Elaboración propia.

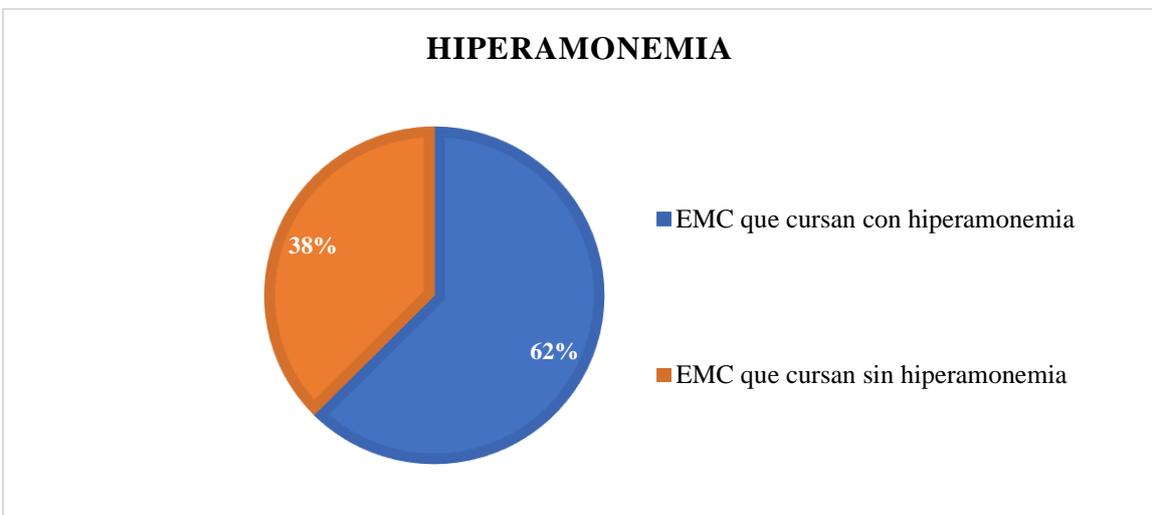


Gráfico 3. Hiperamonemia en las aminoacidopatías analizadas. Elaboración propia.

ANEXO 4: Comparación de las diferentes enfermedades metabólicas congénitas incluidas en el cribado neonatal en las Comunidades Autónomas españolas

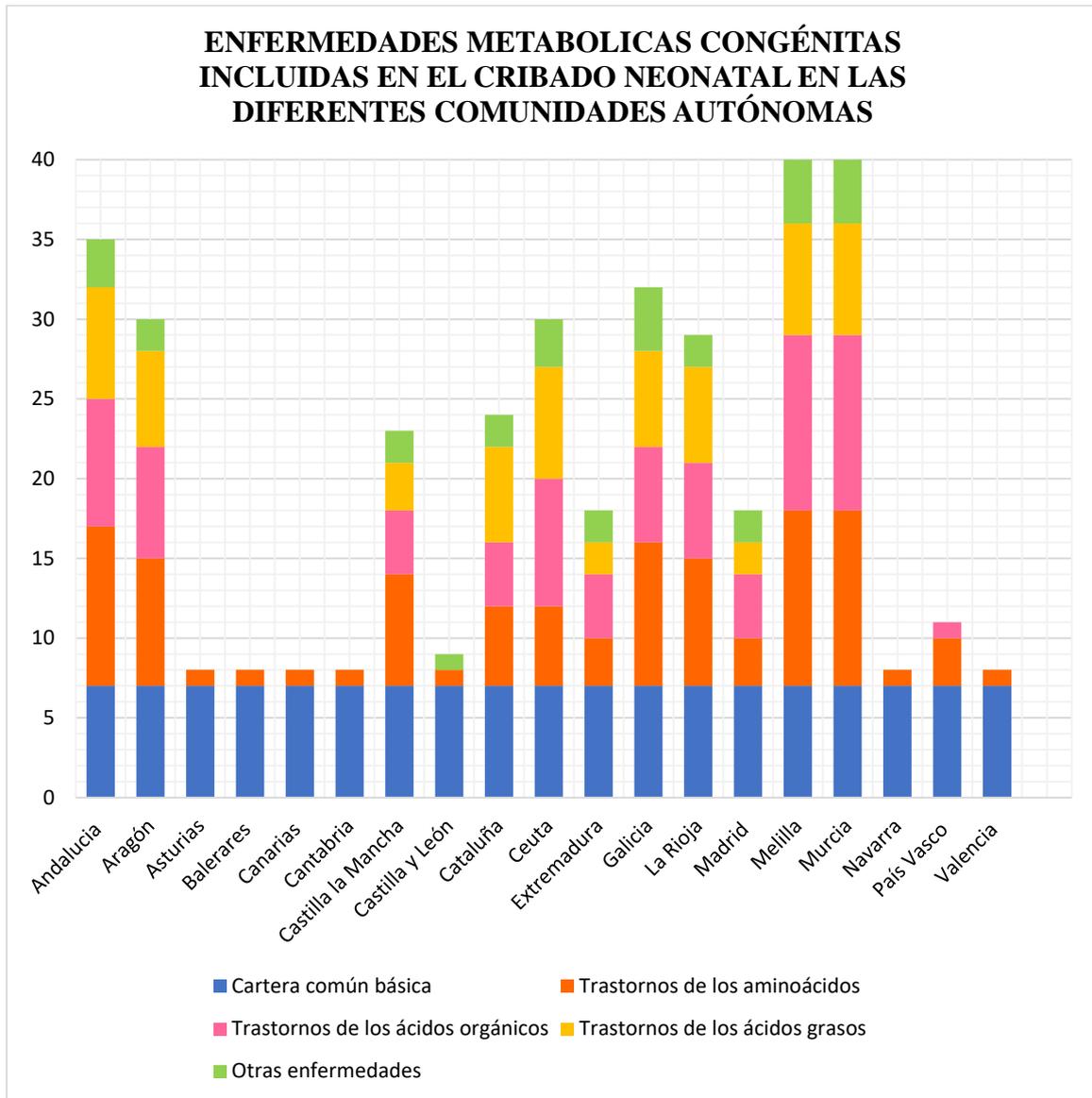


Gráfico 4. Enfermedades metabólicas congénitas incluidas en el cribado neonatal en las diferentes comunidades autónomas. Elaborado a partir de (35).

En azul se muestra el cribado de las 7 EMC incluidas en la cartera común básica desde el año 2014 (PKU, Hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, anemia falciforme, GA – I, LCHADD y MCADD). En color rosa, naranja, amarillo y verde se muestran las EMC adicionales que se incluyen en el cribado de cada comunidad en la cartera complementaria. Fuente (35).

ANEXO 5: Contenido de aminoácidos relacionados con las enfermedades metabólicas congénitas en la leche materna

Tabla 7. Esencialidad de los aminoácidos afectados en las enfermedades del metabolismo congénito descritos en el presente trabajo. Elaboración propia. Fuente (46).

ENFERMEDAD	AMINOÁCIDO AFECTADO	ESENCIALIDAD DEL AMINOÁCIDO AFECTADO	CANTIDAD EN CALOSTRO (mg/100ml)	CANTIDAD EN LA LM MADURA (mg/100ml)
Fenilcetonuria	Fenilalanina	SI	95,3	46
	Tirosina	SI en PKU	100,3	52,8
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Leucina	SI	206,2	118,8
	Isoleucina	SI	93,5	64,7
	Valina	SI	125,3	67
Homocistinuria	Cisteína	NO. Se produce a partir de la metionina	50,2	23,5
	Cistina	NO. Se forma a partir de la unión de dos moléculas de cisteína.	-	-
Tirosinemia tipo I	Tirosina	Semiesencial. Se produce a partir de Phe.	100,3	52,8
Acidemia isovalérica	Leucina	SI	206,2	118,8
Acidemia metilmalónica	Isoleucina	SI	93,5	64,7
	Valina	SI	125,3	67
Acidemia propiónica	Isoleucina	SI	93,5	64,7
	Valina	SI	125,3	67
Aciduria glutárica tipo I	Lisina	SI	141,8	82,2
	Triptófano	SI	43,3	24,3

ANEXO 6: Trípticos diseñados para la realización de educación para la salud para la introducción de la alimentación complementaria en pacientes con enfermedades metabólicas congénitas

**¿QUE ALIMENTOS PUEDO INCLUIR?:
REGLA DEL SEMAFORO**

ALIMENTOS NO PERMITIDOS

- Carne de todo tipo.
- Pescado de todo tipo (fresco o congelado) y marisco.
- Huevos
- Quesos de todo tipo, incluidos los de untar.
- Frutos secos
- Pan, harinas, bizcochos y galletas
- Soja y todos los productos que la contengan.
- Aspartamo (edulcorante artificial que contiene Phe): presente como edulcorante artificial, aspartamo o E-951

ALIMENTOS LIMITADOS

- Lácteos: Leche, crema de leche, nata.
- Verduras, tubérculos y legumbres: patatas, batata, brócoli, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, guisantes, maíz.
- Cereales y arroz
- Frutas: aguacate, plátano, maracuyá, fruta de la pasión.

ALIMENTOS DE LIBRE CONSUMO

- Frutas: la mayoría (fresca, en lata, cruda y almibar): manzana, pera, naranja, mandarina, nectarina, kiwi, piña, uva, melocotón, albaricoque, fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos, ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, pasas, limones, lima.
- Verduras: acelgas, alcachofas, apio, ajo, calabacín, berenjena, berros, cebolla, col, coliflor, endibias, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimienta, rábano, tomate, perejil y hierbas aromáticas.
- Cereales: maicena, tapioca, polvos de natillas.
- Grasas: mantequilla, margarina, (no las que contengan leche), aceitunas, sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.
- Bebidas: agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola y zumos de frutas. Las variedades light contienen aspartamo.
- Miscelánea: azúcar (blanco, moreno, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, crema tártara, curry en polvo, especias, levadura en polvo, algodón de azúcar, caramelos de cristal

**FENILCETONURIA
ALIMENTACIÓN
COMPLEMENTARIA
¿Y AHORA QUÉ?**

CYNTHIA FERNÁNDEZ PÉREZ

Ilustración 7. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Fenilcetonuria. Elaboración propia

¿QUÉ ES LA FENILCETONURIA?

Es una enfermedad genética y hereditaria que afecta a la forma en la que el cuerpo utiliza la fenilalanina.

La fenilalanina es un componente fundamental para la construcción de las proteínas corporales, que hemos de ingerir con los alimentos.

Se produce una acumulación de fenilalanina, tóxica para el cerebro.

Actualmente la fenilcetonuria no tiene cura, pero puede controlarse restringiendo la fenilalanina de la dieta durante toda la vida. Esta restricción dietética permitirá un adecuado desarrollo cerebral.

¿CÓMO RESTRINGIMOS LA FENILALANINA DE LA DIETA?

La cantidad de fenilalanina aportada en la dieta se calculará mediante la cantidad que aportan alimentos, a través de un sistema de intercambios, en el cual, se toman como referencia los alimentos que contienen 50mg de fenilalanina, junto con una tabla de alimentos permitidos y no permitidos.

Es decir, deberemos conocer que cantidad de alimento contiene 50mg de fenilalanina, para poder intercambiarlos.

Ejemplo: 200g de naranja y 147g de plátano contienen 50mg de fenilalanina, por tanto, en la merienda un día se puede ofrecer plátano y otro naranja.

Carnes y pescados por su alto contenido en fenilalanina son alimentos restringidos que no se introducirán en la dieta

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

Introducción de alimentos diferentes a la leche a partir de los 6 meses, debido a que la leche no cubre totalmente las necesidades del bebé.

Se introducirán **primero** los alimentos **sólidos con bajo contenido** en fenilalanina, después de la toma de fórmula exenta. **Después** se puede comenzar a **sustituir** las tomas de **leche** de fórmula o LM por **alimentos sólidos** con fenilalanina.

Las cantidades reflejadas contienen 50mg de fenilalanina.

4 CEREALES SIN GLUTEN

Copos de maíz 12g, Maíz cocido 27g, Maicena 300g, Arroz convencional 13g, Arroz bajo en proteínas 500g

5 FRUTA

Manzana (555g), naranja (250g), plátano (147g), pera (416g), mandarina (200g) ciruela (100g)

Evitar kiwi (185g), fresa (200g), melocotón (277g), piña (384g), melón (178g), sandía (555g) hasta los 12 meses (alergia)

En forma de zumo o papilla de frutas.

6 CEREALES CON GLUTEN Y VERDURAS

Cereales bajos en proteínas 500g, Pan bajo en proteínas 500g, Papilla de cereales Almiron-1 8g, Galletas tipo maria 18g, Zanahoria 161g, patata cruda 50g, calabaza 172g, calabacín 357g, puerro 80g, judía verde 68,5g, guisante 12,5g, pimiento 166g, champiñón 50g. Evitar verduras de hoja verde hasta los 12 meses y el tomate 208g hasta los 12 meses porque puede producir alergias.

11

LEGUMBRES

Garbanos (10g), lentejas (11g), alubias cocidas (9,5g). Retirar el hollejo para una mejor digestión.

12

LÁCTEOS Y MISCELANEA

Leche de vaca (28ml), yogur (24g) y huevo entero (10g). Como norma general **leche exenta en fenilalanina**, XP Analog®. Realizar 3 - 4 tomas al día de unos 20g.

SAL una pizca.

AZUCAR y ACEITE

VERDURAS DE HOJA VERDE: coliflor (68g), espinaca (45g), acelga (92g), esparrago (80g), brócoli (41g)

36

ALIMENTOS PEQUEÑOS

Uvas (357g), cerezas (312g), castaña (26g)

Aceitunas: Consumo libre.

MENÚ PARA UN NIÑO DE 1 AÑO

DESAYUNO

•XP Analog (20g) + Almiron 1 (8g) + maicena (10g) + azucar (5g)

COMIDA

•Puré (patata 50g, cebolla 20g, zanahoria 25g, 50g judía verde, 15ml aceite) + mandarina (50g) + XP Analog (15g) + Almiron 1 (8g)

MERIENDA

•XP Analog (15g) + azucar (5g) + galletas (15g)

CENA

•Puré (40g pasta, 50g calabacín, 50g zanahoria, 15ml aceite) + 50g manzana + XP Analog (15g) + Almiron 1 (8g)

Ilustración 8. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Fenilcetonuria. Elaboración propia

**¿QUE ALIMENTOS PUEDO INCLUIR?:
REGLA DEL SEMAFORO**

ALIMENTOS NO PERMITIDOS

- Carne:** de todo tipo
- Pescados y mariscos**
- Huevos:** de todo tipo.
- Quesos:** todos, incluidos los de untar.
- Frutos secos**
- Pan, harinas, bizcochos y galletas normales.**
- Legumbres:** lentejas, judías blancas, soja y derivados.
- Otros:** gelatina, caramelos, chocolate, regaliz, cacao

ALIMENTOS LIMITADOS

- Lácteos:** leche, crema de leche, nata, yogur.
- Verduras, tubérculos y legumbres:** patatas, brócoli, coliflor, remolacha, espinacas, coles de Bruselas, champiñones, guisantes, maíz.
- Cereales y arroz**
- Fruta:** aguacate, plátano, melocotón, nectarina, pasas, higos secos, dátiles secos, albaricoques secos.

ALIMENTOS DE LIBRE CONSUMO

- Frutas:** (fresca, en lata, cruda o en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, kiwis, piña, uva, albaricoques, fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos, ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, limones, lima, maracuyá.
- Verduras:** acelgas, alcachofas, apio, ajo, calabacín, berenjena, berros, cebolla, col, endibias, espárragos, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimienta, rábano, tomate, zanahoria, perejil.
- Cereales:** Maizena, tapioca.
- Grasas:** mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.
- Bebidas:** agua, agua mineral, refrescos de limón, de frutas, té, Coca-Cola®, café negro y zumos de frutas.
- Miscelánea:** azúcar glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes. Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, crema tártara, curry en polvo, especias, levadura en polvo, caramelos de cristal.



HOMOCISTINURIA

ALIMENTACIÓN

COMPLEMENTARIA

¿Y AHORA QUÉ?

CYNTHIA FERNÁNDEZ PÉREZ

Ilustración 9. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Homocistinuria. Elaboración propia

¿QUÉ ES LA HOMOCISTINURIA?

Es una enfermedad genética y hereditaria que afecta a la forma en la que el cuerpo utiliza la metionina.

La metionina es un componente fundamental para la construcción de las proteínas corporales, que hemos de ingerir con los alimentos.

Se produce una acumulación de metionina, tóxica para el organismo.

Actualmente la homocistinuria no tiene cura, pero puede controlarse restringiendo la metionina de la dieta durante toda la vida.

Esta restricción dietética permitirá un adecuado desarrollo cerebral.

¿CÓMO RESTRINGIMOS METIONINA DE LA DIETA?

La cantidad de metionina aportada en la dieta se calculará mediante la cantidad que aportan alimentos, a través de un sistema de intercambios, en el cual, 1 intercambio son 20 – 25mg de metionina (1gr de proteína), junto con una tabla de alimentos permitidos y no permitidos.

Es decir, deberemos conocer que cantidad de alimento contiene 1gr de proteína, para poder intercambiarlos.

Ejemplo: 115g de naranja y 300g de manzana contienen 1gr de proteína, por tanto, en la merienda un día se puede ofrecer manzana y otro naranja.

Carnes y pescados por su alto contenido en fenilalanina son alimentos restringidos que no se introducirán en la dieta

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

Introducción de alimentos diferentes a la leche a partir de los 6 meses, debido a que la leche no cubre totalmente las necesidades del bebé.

Se introducirán **primero** los alimentos sólidos con **bajo contenido** en metionina, después de la toma de fórmula exenta. **Después** se puede comenzar a **sustituir** las tomas de **leche** de fórmula o LM por **alimentos sólidos** con metionina.

Las cantidades reflejadas contienen 1 gr de proteína.

4 CEREALES SIN GLUTEN

Maíz cocido 29g, Maicena 12g, Arroz convencional 15g, Arroz bajo en proteínas 167g

5 FRUTA

Manzana (300g), naranja (115g), plátano (91g), pera (233g), mandarina (159g) ciruela (159g)
Evitar kiwi (100g), fresa (123g), melocotón (100g), piña (227g), melón (113g), sandía (159g) hasta los 12 meses porque puede producir alergia.

En forma de zumo o papilla de frutas.

6 CEREALES CON GLUTEN Y VERDURAS

Cereales bajos en proteínas 167g, Pan bajo en proteínas 125g. Galletas tipo maria 14g, papilla Almirón 1 8g
Zanahoria 77g, patata cruda 44g, calabaza 91g, calabacín 53g, puerro 45g, judía verde 42g, guisante 15g, pimienta verde 159g, pimienta roja 77g, champiñón 23g. Evitar verduras de hoja verde hasta los 12 meses y el tomate 114g hasta los 12 meses porque puede producir alergias

11 LEGUMBRES

Garbanzos (5g), lentejas (4g), alubia blanca (5g).
Retirar el hollejo para una mejor digestión.

12 LÁCTEOS Y MISCELANEA

Leche de vaca (33ml), yogur (25g) y huevo entero (8g).
Como norma general **leche exenta en metionina**, XMET Analog. Realizar 3 - 4 tomas al día de unos 20g.
SAL una pizca.

AZÚCAR y ACEITE consumo libre.

VERDURAS DE HOJA VERDE: coliflor (42g), espinaca (38g), acelga (53g), espárrago (53g), brécol (28g)

36 ALIMENTOS PEQUEÑOS

Uvas (139g), cerezas (114g), castaña (37g).
Aceitunas: Consumo libre

MENÚ PARA UN NIÑO DE 1 AÑO

DESAYUNO

•XMET Analog (20g) + Almiron 1 (8g) + maicena (10g) + azúcar (5g)

COMIDA

•Puré con patata 50g, cebolla 20g, zanahoria 25g, aceite 15ml) + mandarina 50g + XMET Analog (15g) + Almiron 1 (8g)

MERIENDA

•XMET Analog 15g + azúcar 5g + galletas 15g

CENA

•Puré con 40g pasta, 50g calabacín, 50g zanahoria, 15ml aceite oliva + 50g melocoton + 8g Almiron 1 + 15g XMET Analog

Ilustración 10. Tríptico para la realización de educación para la salud en la introducción de alimentación complementaria en pacientes con Homocistinuria. Elaboración propia

ANEXO 7: Guía de alimentos para Fenilcetonuria y Tirosinemia tipo I.

Tabla 8. Contenido de Phe en los alimentos. Fuente (47).

Alimentos no permitidos (alto contenido en Phe)	Alimentos con contenido moderado en Phe (pesar y medir antes de consumir)	Alimentos con bajo contenido en Phe
<p><u>Carne</u> de todo tipo (ternera, cordero, cerdo, pollo, pato, faisán, ganso, conejo, vísceras, salchichas, enlatada, picada y cualquier producto que contenga carne).</p> <p><u>Pescado</u> de todo tipo (fresco, congelado) y <u>marisco</u>.</p> <p><u>Huevos</u></p> <p><u>Quesos</u> de todo tipo, incluidos los de untar.</p> <p><u>Frutos secos</u></p> <p><u>Pan, harinas, bizcochos y galletas</u></p> <p><u>Soja</u> y todos los productos que la contengan.</p> <p><u>Aspartamo</u> (edulcorante artificial que contiene Phe): presente como edulcorante artificial, aspartamo o E-951.</p>	<p><u>Lácteos</u>: Leche, crema de leche, nata.</p> <p><u>Verduras, tubérculos y legumbres</u>: patatas, batata, brócoli, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, guisantes, maíz.</p> <p><u>Cereales y arroz</u></p> <p><u>Frutas</u>: aguacate, plátano, maracuyá, fruta de la pasión.</p>	<p><u>Frutas</u>: la mayoría (fresca, en lata, cruda y en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, nectarinas, kiwis, piña, uvas, melocotones, albaricoques frescos o secos, fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos, ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, pasas, limones, lima.</p> <p><u>Verduras</u>: acelgas, achicoria, alcachofas, apio, ajo, calabacín, berenjena, berros, cebolla, col, coliflor, endibias, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimiento, rábano, tomate, perejil y hierbas aromáticas.</p> <p><u>Cereales</u>: maizena, tapioca, polvos de natillas.</p> <p><u>Grasas</u>: mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.</p> <p><u>Bebidas</u>: agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola®, café negro y zumos de frutas. Muchas variedades light de refrescos contienen aspartamo.</p> <p><u>Miscelánea</u>: azúcar (blanco, moreno, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra, cochinilla). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, crema tártara, curry en polvo, hierbas y especias, bicarbonato, levadura en polvo, algodón de azúcar, caramelos de cristal.</p>

Tabla 9. Cantidad de alimentos que contiene 50mg de Phe. Fuente (48).

Grupo de alimento	Alimentos que contiene < 50mg de Phe	Alimentos que contienen > 50mg de Phe
Harinas y cereales	500g: Arroz bajo en proteínas, cereales y galletas bajas en proteínas, preparado panificable bajo en proteínas, pan bajo en proteínas, pastas bajas en proteínas. 300g: Tapioca y maicena	13g arroz crudo 40g arroz cocido 250g de palomitas
Verduras y hortalizas	50g: Patatas, boniato, champiñones y setas, espinaca, alcachofa, aguacate, coliflor, brócoli, col de Bruselas, canónigos. 300g: cebolla, tomate, pepino, tomate, calabacín, nabo. 200g: Achicoria, calabaza, col blanca, endibia, escarola, pimiento, remolacha, zanahoria, judía verde, cardo, aceituna. 100g: acelga, berenjena, berros, col, hinojo, apio, rábano, puerro, esparrago, lechuga.	
Frutas	300g: cerezas, melocotón, albaricoque, nectarina, pomelo, papaya, mango, uva, membrillo, ciruela, manzana, sandía, piña, arándanos. 200g: Grosella, kiwi, frambuesa, granada, plátano, naranja, fresa, naranja, melón. 100g: Higos frescos, dátiles, ciruelas.	50g: frutas secas (higos, ciruela y uva pasa).
Aceites y grasas	Aceites vegetales, mantequilla, manteca de cerdo, margarinas, tocino.	
Azúcares y dulces	Azúcar, mermelada, miel, dulce de membrillo.	100g caramelos y golosinas
Lácteos y derivados	200ml sucedáneo de leche 50g queso bajo en proteínas	30ml: leche de vaca, leche fermentada, yogur, nata líquida. 10g queso en porciones.
Chocolate y frutos secos	Chocolates controlados en proteínas.	50g: chocolate negro, crema de avellanas y cacao en polvo. 30g: chocolate con leche, castañas.

ANEXO 8: Alimentos con menor contenido en leucina

Tabla 10. Guía de alimentos con menor contenido en leucina. Fuente (47).

Verduras con menos de 50mg leucina/100g	Berenjena, remolacha, zanahoria, apio, achicoria, calabacín, pepino, cebolla, pimiento, rábano, batata, tomate, calabaza y col.
Frutas con menos de 30mg leucina/100g	Manzana, zumo de manzana, albaricoques, cerezas, naranja, zumo de naranja, pomelo, mandarina, limón, uva, guayaba, melocotón, nectarina, pera, piña, ciruela, fresa, maracuyá, melón, frambuesa, arándanos.

ANEXO 9: Guía de alimentos para la homocistinuria

Tabla 11. Contenido de metionina en los alimentos. Fuente (47).

Alimentos no permitidos (alto contenido en metionina)	Alimentos con contenido moderado en metionina (pesar y medir antes de consumir)	Alimentos con bajo contenido en metionina
<p><u>Carne:</u> de todo tipo (ternera, cordero, cerdo, jamón, beicon, pollo, pato, faisán, ganso, conejo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada y cualquier producto que contenga carne).</p> <p><u>Pescados:</u> de todo tipo (frescos, congelados o enlatados) incluidos los mariscos.</p> <p><u>Huevos:</u> de todo tipo.</p> <p><u>Quesos:</u> todos, incluidos los de untar.</p> <p><u>Frutos secos</u></p> <p><u>Pan, harinas, bizcochos y galletas normales.</u></p> <p><u>Legumbres:</u> lentejas, judías blancas, soja y derivados.</p> <p><u>Otros:</u> gelatina, caramelos, chocolate, regaliz, cacao</p>	<p><u>Lácteos:</u> leche, crema de leche, nata, yogur.</p> <p><u>Verduras, tubérculos y legumbres:</u> patatas, batata, brócoli, coliflor, remolacha, espinacas, coles de Bruselas, champiñones, guisantes, judías rojas, maíz.</p> <p><u>Cereales y arroz</u></p> <p><u>Frutas:</u> aguacate, plátano, melocotón, nectarina, pasas, sultanas, higos secos, dátiles secos, albaricoques secos.</p>	<p><u>Frutas:</u> la mayoría (fresca, en lata, cruda o en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, kiwis, piña, uva, albaricoques (no secos), fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos (frescos, no secos), ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, limones, lima, maracuyá.</p> <p><u>Verduras:</u> acelgas, achicoria, alcachofas, apio, ajo, calabacín, berenjena, berros, cebolla, col, endibias, espárragos, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimiento, rábano, tomate, zanahoria, perejil y hierbas aromáticas.</p> <p><u>Cereales:</u> Maizena, tapioca.</p> <p><u>Grasas:</u> mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.</p> <p><u>Bebidas:</u> agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola®, café negro y zumos de frutas.</p> <p><u>Miscelánea:</u> azúcar (blanco, moreno, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra, cochinilla).</p> <p>Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, crema tártara, curry en polvo, hierbas y especias, bicarbonato, levadura en polvo, caramelos de cristal, algodón de azúcar.</p>