



Hospital universitario de Heidelberg

Aciduria glutárica tipo I

Guía para padres y pacientes



APS
2011

04 Introducción y objetivos de la guía

06 Introducción

Diagnóstico

Desarrollo de la enfermedad

Patogénesis

Dieta y carnitina

Tratamiento de emergencia

18 Nutrición y dieta

Principios de la dieta

Fórmula de aminoácidos

Composición de la alimentación Composición de la dieta

Dieta en distintas edades

Impreso legal

Editor

Hospital universitario de Heidelberg

Personal editorial

Edith Müller

Stefan Sahm

Kölker Katja

Diseño

Departamento administrativo del hospital
universitario y la facultad de medicina de
Heidelberg Dirección Markus Winter

www.klinikum.uni-heidelberg.de/medien Eva

Tuengerthal, gráficos / diseño

photocase.com, stockxpert.com

Imprenta

Nino Druck GmbH, Neustadt / Weinstraße

Versión

Noviembre de 2009

ID_6392

26 **Dieta en la práctica**
Nutrición del lactante
Presupuesto de lisina
Dieta después del primer año de vida
Cálculo del contenido de lisina en
proteína dietética
Consideraciones para pacientes con
trastornos del movimiento

32 **Tratamiento de emergencia**
Tratamiento de emergencia
domiciliario

34 **Ejemplos de planes dietéticos**
Lactante

Lactante con alimentación
complementaria

Niño pequeño

38 **Dieta después de los 6 años**
Raciones recomendadas
Selección de alimentos (después
de los 6 años)
Ejemplo de plan dietético (6 años
de edad)

42 **Tabla nutricional**
Información nutricional para el cálculo de
lisina (contenido de lisina en alimentos
por 100 g de alimento)

54 **Fuentes**

Introducción y objetivos de la guía

Acaban de decirle que su hijo o usted mismo tiene aciduria glutárica tipo I, también denominada GA1 por sus siglas en inglés. Con este diagnóstico le habrán surgido muchas dudas y, seguramente, también miedos. Puede que no haya oído hablar nunca de este error congénito del metabolismo y que no conozca a nadie que padezca esta enfermedad. E incluso le resultará difícil "imaginarse" la enfermedad, sobre todo si no percibe síntomas o signos evidentes en su hijo o en usted mismo.

Por todo ello hemos desarrollado esta guía, en primer lugar, para padres y pacientes. Su objetivo es responder a las preguntas frecuentes de la enfermedad, para que pueda hacerse una idea de qué es la aciduria glutárica tipo I y cómo llevar a cabo el tratamiento conforme a los conocimientos más recientes. Pero la guía también está dirigida, en segundo lugar, a todos los profesionales que traten a niños, adolescentes y adultos afectados de GA1.

Esperamos que esta guía sea de gran ayuda para llevar a cabo el tratamiento a diario. No pretende ni puede de ninguna manera reemplazar el asesoramiento estructurado en el momento del diagnóstico, así como tampoco los cuidados y la formación de un equipo experimentado del centro metabólico. Tampoco debería animarle a introducir cambios en el tratamiento por su cuenta, sin consultarlo antes con el equipo de especialistas metabólicos que le atienden.

Guía sobre aciduria glutárica tipo I

Todas las recomendaciones incluidas en estas páginas están en conformidad con la guía de consenso actual (guía n.º 027/018, fase de desarrollo 3, de la Asociación de sociedades médico-científicas de Alemania, AWMF) del protocolo para el "Diagnóstico, tratamiento y manejo de la aciduria glutárica tipo I (sinónimo: deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa)". Esta guía se desarrolló en los años 2003 a 2006 por parte de un grupo de consenso internacional, y desde entonces se actualiza periódicamente. Es la guía oficial utilizada tanto en Alemania como en los Países Bajos, Portugal e Italia. En ella se resumen los más de 30 años de experiencia de especialistas internacionales. Las recomendaciones allí establecidas son las más eficaces, según los conocimientos más actuales, para proteger la salud y el desarrollo de su hijo.

Esta guía está disponible de forma gratuita en el portal web de la Asociación de sociedades médico-científicas de Alemania (URL: www.awmf.org; **Menú principal:** "Guidelines"), y está dirigida principalmente a todos los profesionales que traten con pacientes afectados de aciduria glutárica tipo I.

Aunque dicha guía y estas recomendaciones se han elaborado con la máxima atención, es posible que haya pequeñas diferencias o incluso algunos errores. También puede que el mismo tratamiento recomendado no sirva para todos por igual. Es por ello que no podemos dar garantías por el uso de esta guía y el éxito del tratamiento. La puesta en práctica del tratamiento recomendado y su correspondiente diligencia debida son responsabilidad exclusiva de su médico/especialista.

Le agradecemos sus sugerencias para seguir mejorando este folleto.

Cordialmente,

Edith Müller

Dietista

nutricionista

Prof. Dr. Stefan Kölker

Médico y director del grupo de consenso

Con la colaboración de:

Katja Sahn

Dietista

Petra Schick

Dietista

Prof. Dr. Peter Burgard

Psicólogo

Prof. Dr., Prof. hc (RCH) Georg F. Hoffmann

Director médico

Centro de medicina pediátrica y de la adolescencia
Clínica Angelika Lautenschläger, Clínica I Sección de errores congénitos del metabolismo Centro metabólico
Neuenheimer Feld 430 D-69120 Heidelberg

Correo electrónico: stefan.koelker@med.uni-heidelberg.de; edith.mueller@med.uni-heidelberg.de



Diagnóstico

¿Qué significa "aciduria glutárica tipo I"?

Este término indica la presencia de ácido glutárico en orina. El ácido glutárico es un producto intermedio del metabolismo humano. Normalmente hay pequeñas cantidades de este ácido en el cuerpo y se excretan por la orina. Una mayor excreción de ácido glutárico se detectaba ya en pacientes con aciduria glutárica antes de que se conociera la causa real de la enfermedad, hace más de 30 años. Por ello, esta primera anomalía bioquímica determinada dio nombre a la enfermedad. Dado que hay otras metabolopatías relacionadas con una mayor excreción de ácido glutárico, estas se clasificaron en 3 tipos (tipo I, tipo II, tipo III). En esta guía abordaremos únicamente la aciduria glutárica tipo I. Si bien, debido a las denominaciones de la aciduria glutárica tipo II y tipo III, parecen similares, en realidad se trata de enfermedades distintas que no deben confundirse con la aciduria glutárica tipo I.

¿Cómo se establece el diagnóstico?

Además de una mayor excreción de ácido glutárico, en la aciduria glutárica tipo I hay presentes otras anomalías en la orina y otros fluidos corporales. Estas incluyen el ácido 3-hidroxiglutarico y la glutarilcarnitina. En las personas que no padecen la enfermedad, solo hay cantidades muy pequeñas de estas sustancias en el cuerpo y en la sangre, y se excretan por la orina. Estas cantidades pequeñas se denominan «valores normales» o «rango de referencia». Sin embargo, en los pacientes afectados, estas sustancias están presentes en concentraciones muy superiores, varias veces por encima de los valores normales. De este modo, el cribado neonatal permite una detección fiable de la mayoría de los niños afectados. Desde el 1 de abril de 2005, conforme a la legislación alemana del cribado neonatal (URL: www.gba.de ; Children guidelines: Advanced newborn screening), la aciduria glutárica tipo I está incluida en toda Alemania como parte de las medidas de detección de enfermedades en recién nacidos. En este país se diagnostican cada año unos 5-10 recién nacidos afectados de aciduria glutárica tipo I. Esto corresponde a una prevalencia de la enfermedad de aproximadamente 1 en 100.000 recién nacidos (1:100.000).

Para confirmar el diagnóstico, se requieren pruebas adicionales (un análisis genético molecular y un ensayo enzimático).

¿Puede haber más miembros de la familia afectados por la enfermedad?

Sí, es posible. Dado que se trata de una enfermedad congénita, puede afectar a otros miembros cercanos de la familia, incluso si no tienen síntomas evidentes.

Cuando se confirma el diagnóstico de aciduria glutárica tipo I, se debe realizar un estudio metabólico específico de otros miembros de la familia (especialmente padres y hermanos) del paciente afectado.

Desarrollo de la enfermedad

¿Cuáles son los signos visibles de la enfermedad?

Recién nacidos y bebés pequeños

Los recién nacidos y bebés pequeños con aciduria glutárica tipo I no presentan apenas signos externos y, por tanto, no se diferencian de otros bebés sanos. Algunos recién nacidos y bebés pequeños pueden presentar anomalías, en su mayoría leves y casi siempre temporales. Entre ellas se incluye una ligera debilidad muscular en el torso y pequeñas diferencias laterales en los movimientos (asimetría), lo que puede provocar un leve retraso en el desarrollo motor. Pero estas anomalías suelen ser habituales en los bebés y se recuperan espontáneamente o con ayuda de fisioterapia.

Otro signo que suele verse en la mayoría de niños con esta enfermedad es un mayor perímetro cefálico (denominado macrocefalia). Sin embargo, dado que por definición el 3% de las personas tienen un tamaño de cabeza más grande de lo normal, y la aciduria glutárica tipo I es una enfermedad muy rara, hay muchas más personas con cabeza grande que no están afectados por la enfermedad que aquellas que sí la padecen. Por todo ello, es prácticamente imposible detectar la enfermedad en recién nacidos y bebés pequeños afectados sin el cribado neonatal.

Bebés más grandes y niños pequeños

Si no se detecta la enfermedad y no se empieza el tratamiento, los bebés más grandes y niños pequeños suelen sufrir daños permanentes en un área específica del cerebro (los ganglios basales), que provocan restricciones del movimiento permanentes y a menudo graves. El trastorno del movimiento más habitual en la aciduria glutárica tipo I se denomina distonia. Se caracteriza por una disfunción en la interacción fundamental entre los distintos grupos musculares para realizar cualquier movimiento. Como consecuencia de este trastorno, los niños afectados pueden perder destrezas ya adquiridas y necesitar mucha ayuda del entorno. Algunos niños desarrollan también trastornos del lenguaje y problemas de deglución, que perjudican la ingesta de comida y crean un riesgo de atragantamiento (aspiración). A diferencia de lo que ocurre con estos cambios físicos considerables, muchos niños afectados conservan su capacidad cognitiva completamente. Algunos pacientes han conseguido finalizar correctamente su educación, formación profesional o grado universitario a pesar de ciertas discapacidades.

Los cambios descritos en el cerebro suelen desarrollarse durante o poco después de una infección febril (p. ej.: gastroenteritis, neumonía), especialmente si la ingesta de alimentos y líquidos ha sido muy limitada y se han producido grandes pérdidas de nutrientes y fluidos debido a vómitos y diarreas. También hay otros detonantes, tales como los procesos de vacunación o quirúrgicos. Las denominadas crisis encefalopáticas agudas pueden darse durante los primeros 6 años de edad. Según los conocimientos actuales, estas crisis no se producen en niños mayores. El objetivo principal del tratamiento neonatal temprano es evitar las crisis encefalopáticas agudas y sus secuelas. Si no sufren crisis metabólicas, la mayoría de los niños se desarrollan prácticamente con normalidad.

Jóvenes y adultos

Hasta el momento solo se conocen algunos pocos casos de jóvenes y adultos con aciduria glutárica tipo I que han superado la infancia sin secuelas permanentes a pesar de no haber sido diagnosticados y tratados a tiempo. Sin embargo, esta evolución asintomática de la enfermedad sin un tratamiento específico se considera infrecuente. Los síntomas que se producen en la juventud y edad adulta son muy distintos de

los de la infancia. Predominan la inestabilidad en la marcha, limitaciones de la motricidad fina en las manos, cefaleas y mareos. Los cambios que se encuentran en el cerebro no afectan a los ganglios basales, como ocurre en la infancia, sino principalmente a la materia blanca. La materia blanca se compone de fibras nerviosas y su recubrimiento (la mielina).

¿Cómo se detecta una crisis encefalopática aguda?

Acorde a los conocimientos actuales, no es posible identificar el momento exacto en que comienza una crisis encefalopática aguda. Al principio se trata de cambios insidiosos que, normalmente, llevan a cambios repentinos y que, por último, suelen volverse irreversibles. Los primeros síntomas a menudo están vinculados inextricablemente con la aparición de una enfermedad infecciosa, es decir, fiebre, cansancio, pérdida de apetito e ingesta limitada de alimentos. En el caso de infecciones gastrointestinales se producen también vómitos y diarreas, que siempre deben considerarse una señal de alarma, incluso si no hay fiebre. En la segunda fase, que suele durar de uno a tres días, se incrementan los síntomas iniciales y el nivel de vigilia puede verse alterado progresivamente, de modo que, a menudo, los niños afectados no se despiertan, o bien no reaccionan a estímulos externos fuertes o apenas lo hacen (coma / precoma). Por último, se produce un cambio totalmente repentino ("de la nada", "de sopetón") en el tono muscular.

Al principio, los niños afectados muestran normalmente un tono muscular muy débil (hipotonía), que en pocos días evoluciona hacia una distonia.

El progreso de una crisis encefalopática aguda se puede evitar si, desde el principio, se pone en marcha sin demora el tratamiento de emergencia adecuado.

¿Desaparece la enfermedad en algún momento de la vida?

No, la aciduria glutárica tipo I es una enfermedad congénita. Por lo tanto, no desaparece ni se cura de forma espontánea. Se sabe que la enfermedad puede provocar daños permanentes y normalmente graves en el cerebro durante los 6 primeros años de vida. Si, gracias al diagnóstico y tratamiento precoces, se pueden evitar los daños cerebrales durante este tiempo, los niños tienen grandes posibilidades de desarrollarse con normalidad. Si se produce una lesión en este tiempo, los cambios serán permanentes y probablemente no se podrán mitigar con un tratamiento.

Patogénesis

¿Cuál es la causa de la enfermedad?

La aciduria glutárica tipo I es un error congénito del metabolismo. Las enfermedades metabólicas se deben a una alteración en la formación, transformación o degradación de sustancias corporales o componentes de los alimentos. Para llevar a cabo estas reacciones, el cuerpo necesita una gran cantidad de moléculas denominadas enzimas. Las enzimas actúan como catalizadores, es decir, aceleran los procesos de nuestro organismo. Si una enzima específica no funciona correctamente, habrá cambios en los procesos metabólicos. Algunos de estos cambios provocan enfermedades, como es el caso de la aciduria glutárica tipo I.

En la aciduria glutárica tipo I, hay una enzima en particular que no funciona. Su nombre es glutaril-CoA deshidrogenasa e interviene en el metabolismo de determinados componentes de las proteínas (llamados aminoácidos). Un defecto de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa afecta a la degradación de los aminoácidos lisina, triptófano e hidroxilisina. Como consecuencia, se produce una acumulación de ciertos metabolitos

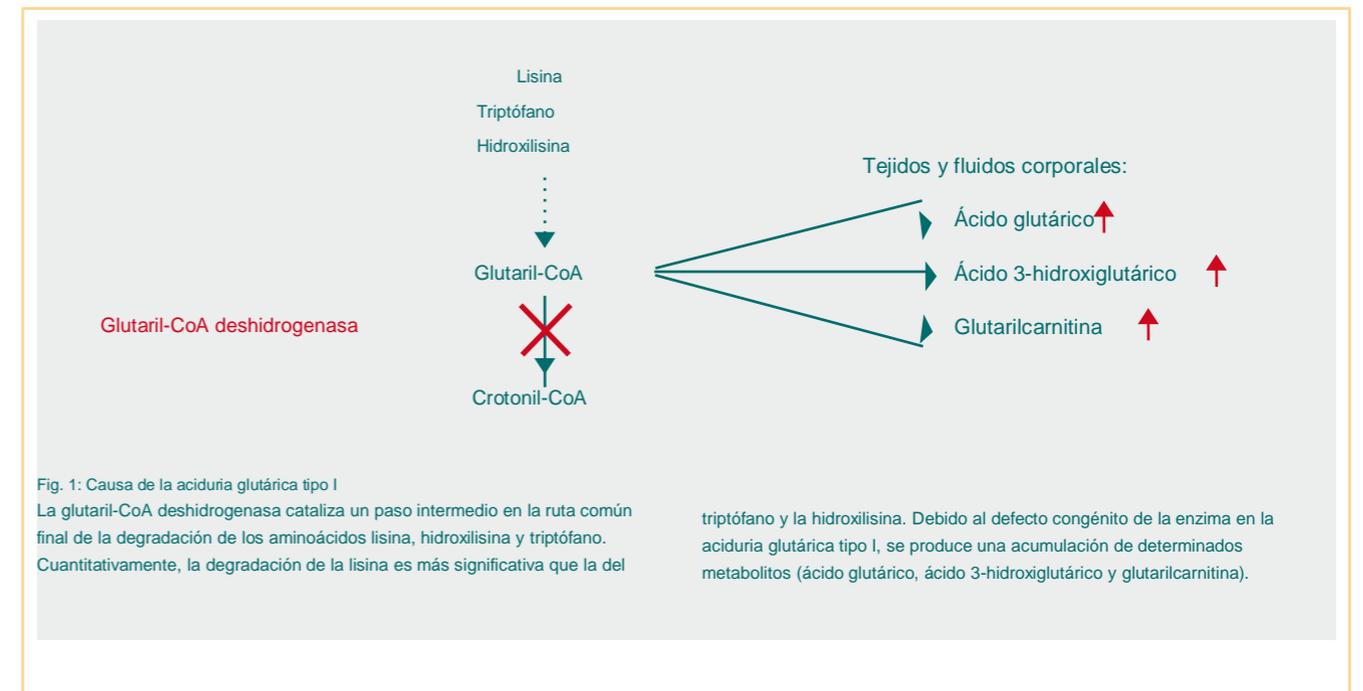
que se pueden detectar en la orina y la sangre (Figura 1). Si hay una pérdida total de la función de la enzima, se produce una fuerte excreción de estos metabolitos en la orina (esto se conoce como alto excretor); pero si hay algo de función residual, solo se produce un ligero aumento en la excreción de estas sustancias (tipo bajo excretor). La función de esta enzima en particular no puede llevarla a cabo ninguna otra enzima.

¿Por qué se producen daños en el cerebro?

Las investigaciones en cultivos celulares y modelos animales han demostrado que algunos de los metabolitos que se acumulan en la aciduria glutárica tipo I tienen un efecto perjudicial en el cerebro si se encuentran en concentraciones altas (esto se conoce como neurotoxicidad). Además, se ha demostrado que los metabolitos de la aciduria glutárica tipo I se acumulan especialmente en el cerebro, ya que es muy difícil transportarlos fuera de él. La cantidad de metabolitos en el cerebro aumenta si se ingieren alimentos ricos en proteínas o si el aporte energético es insuficiente, y disminuye cuando se reduce la ingesta de proteínas y lisina y se garantiza un aporte energético adecuado.

¿Por qué mi hijo está enfermo si yo estoy sano?

Que un niño esté afectado por una enfermedad concreta, aunque ambos padres u otros miembros de la familia estén sanos, suele provocar



gran incertidumbre en los padres y la familia. Muchas veces se pone en duda la precisión del diagnóstico, o bien la familia afectada, sea la paterna o la materna, rechaza la "responsabilidad" del trastorno genético y la atribuye a la otra rama de la familia ("eso no viene de nosotros", "debe venir de tus genes"). Esto a menudo añade inseguridad y una carga adicional considerable, especialmente para la madre del niño recién diagnosticado.

no supone ninguna contradicción, sino que, por el contrario, es totalmente típico de una forma determinada de herencia denominada «herencia autosómica recesiva». En ella tanto el padre como la madre transmiten al hijo una información genética (gen) errónea, que en este caso afecta a la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa. Los progenitores tienen otro gen funcional de esta enzima y, por tanto, no están enfermos. Son portadores de la enfermedad pero no están afectados.

En realidad, la aparición de una enfermedad congénita en una familia en la que hasta el momento no había enfermedades innatas

Cada persona tiene una pareja de genes: uno de la madre y otro del padre. Los genes son como las páginas de un libro de recetas, es decir, contienen

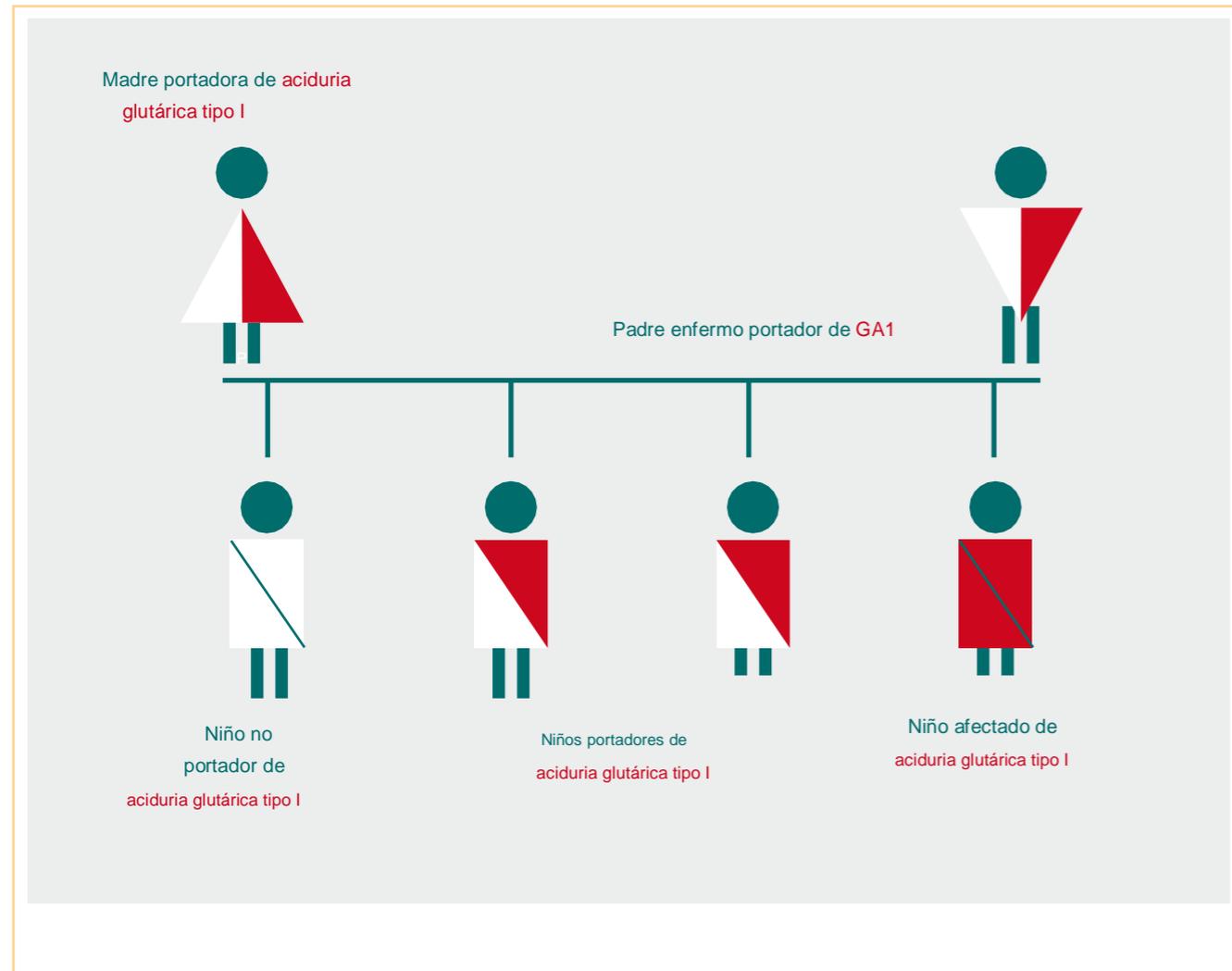


Fig. 2: Herencia autosómica recesiva en GA1.I

os triángulos rojos simbolizan los genes incorrectos / incompletos, y los triángulos blancos simbolizan los genes intactos / completos.

las instrucciones de elaboración de una determinada "receta" (en este caso, una enzima). En los trastornos autosómicos recesivos, con tener un gen intacto es suficiente para evitar que aparezca la enfermedad. Esta solo se produce cuando se combinan dos genes incompletos. Solo se hereda una mitad de la información genética de la madre y de la del padre, a fin de evitar que esta información se duplique en la próxima generación de cada niño. Por lo tanto, los portadores pueden tener niños sanos o enfermos respecto a una enfermedad concreta. A su vez, las probabilidades son que dos tercios de los niños sanos sean portadores (Figura 2).

En una familia afectada con cuatro niños, las probabilidades son de tres niños sanos (dos de los cuales son portadores) y un niño enfermo. Sin embargo, estas son solo probabilidades matemáticas y no quiere decir que así sea la realidad de muchas familias. Hay padres que solo tienen niños sanos y otros, solo niños enfermos. La presencia de un niño sano o enfermo en una familia, además, no implica que el próximo niño estará sano o enfermo. Podemos compararlo con el azar de un dado: con cada tirada podemos obtener un número entre el uno y el seis, y del mismo modo, cada niño tiene las mismas probabilidades de estar sano o enfermo que el resto de sus hermanos.

Para comprender mejor estas relaciones complejas y poder involucrarse en la planificación familiar propia, se recomienda encarecidamente solicitar asesoramiento genético completo a un especialista.

¿He hecho algo mal durante el embarazo?

No. Aunque la incidencia de determinadas enfermedades, el consumo de ciertos medicamentos, alcohol y otras drogas, y los hábitos sanitarios durante el embarazo influyen considerablemente en la salud del feto y el recién nacido, no hay ningún motivo razonable para suponer que la aciduria glutárica tipo I se deba a ninguna conducta indebida durante el embarazo. No se tiene constancia de tales relaciones. En cambio, lo más probable es que las modificaciones genéticas descritas anteriormente se hayan transmitido de padres a hijos durante generaciones en cada familia. Dado que los portadores de aciduria glutárica tipo I no padecen la enfermedad, esta transmisión del gen defectuoso pasa desapercibida. Cada persona es probablemente portadora de al menos una mutación genética que se puede transmitir a sus hijos sin saberlo.

En general, las mutaciones genéticas pueden ocurrir espontáneamente en todas las personas.

Dieta y carnitina

¿Es tratable la aciduria glutárica tipo I?

El tratamiento influye favorablemente en la evolución natural de la aciduria glutárica tipo I siempre que: 1) se establezca el diagnóstico antes de la aparición de los síntomas neurológicos permanentes (cribado neonatal), y 2) se ponga en marcha el tratamiento de forma precoz para evitar daños cerebrales graves permanentes. La terapia recomendada actualmente consta de un tratamiento permanente, que combina una dieta especial y suplementación con carnitina, así como un tratamiento de emergencia intensificado, de uso temporal, para el caso de infecciones febriles, cirugías y reacciones a vacunas. Actualmente, se considera que con estas medidas es posible prevenir las crisis encefalopáticas agudas en aprox. el 80-90% de todos los niños diagnosticados mediante cribado neonatal.

Por el contrario, en los pacientes que no reciben tratamiento, la enfermedad puede cursar sin síntomas solo en una pequeña minoría (5-10%). Por lo tanto, las ventajas del tratamiento recomendado en la actualidad están claramente demostradas.

¿Quién lleva a cabo el tratamiento?

Para regular cualquier tratamiento dietético y farmacológico es necesario que un experto en la materia haga una valoración riesgo/beneficio. Para poder llevar a cabo correctamente el tratamiento, los padres deberán recibir la formación y contar con la supervisión de un equipo interdisciplinar de expertos metabólicos pediátricos, especialistas en nutrición pediátrica, enfermeras y terapeutas ocupacionales (en caso de trastornos alimentarios).

El éxito del tratamiento depende considerablemente de contar con la información adecuada y la formación de los padres y los pacientes. Los padres y los niños deben recibir información exhaustiva y una correcta formación, así como la documentación adecuada por escrito, por parte de un equipo interdisciplinar con experiencia en metabolopatías. La formación debe repetirse y complementarse a intervalos regulares.

¿Cómo funciona el tratamiento dietético bajo en lisina?

La limitación de la ingesta del aminoácido lisina, que en la aciduria glutárica tipo I no se puede descomponer correctamente, tiene como objetivo reducir significativamente la formación de metabolitos perjudiciales en el organismo y, de este modo, también su acumulación en el cerebro (Figura 3). No es realista esperar que estos metabolitos se normalicen totalmente.

La dieta baja en lisina debe indicarse a todos los niños que no hayan sufrido una crisis encefalopática aguda en el momento del diagnóstico. Esto incluye a todos los neonatos recién diagnosticados. Las ventajas del tratamiento dietético no están claras en niños que han sido diagnosticados después de la sufrir crisis encefalopáticas agudas. Un posible beneficio es la prevención de nuevas crisis o del empeoramiento progresivo de los problemas neurológicos.

La base del tratamiento dietético de la aciduria glutárica tipo I debe guiarse según los requisitos nutricionales diarios individuales, generales y en función de la edad. Esto es absolutamente necesario para asegurar un crecimiento y desarrollo normales. La dieta tiene en cuenta las recomendaciones nutricionales de las sociedades profesionales nacionales e internacionales (p. ej. las de los países germanoparlantes, la OMS), que describen las necesidades mínimas de un niño en crecimiento acordes a su edad.

La puesta en práctica del tratamiento dietético se explica detalladamente en la segunda parte de la guía. En el anexo encontrará también tablas nutricionales y otros materiales que le resultarán útiles para llevar a cabo la dieta.

Carnitina

La carnitina es una sustancia importante del cuerpo humano que sirve para transportar otras sustancias. Principalmente se obtiene a partir de la comida. La carnitina se une a la glutaril-CoA que se produce en las células del cuerpo (Fig. 1 y 3) y forma glutarilcarnitina. La glutarilcarnitina se libera a la sangre y, a continuación, se excreta en la orina a través de los riñones. Se trata de una estrategia importante de desintoxicación del cuerpo, que ayuda a reducir la acumulación de metabolitos perjudiciales y aumenta la cantidad disponible de coenzima A (CoA) libre, necesaria para muchas reacciones metabólicas (Fig. 4). Sin embargo, en esta reacción tan importante, el cuerpo pierde una gran cantidad de carnitina que no puede recuperar debidamente solo con alimentos. De este modo, se produce una deficiencia de carnitina que resulta perjudicial para el organismo, dado que esta sustancia también debe cumplir otras funciones. En concreto, se une a los ácidos grasos de cadena larga y permite que el cuerpo pueda recurrir a sus reservas de grasa como una fuente importante de energía disponible.

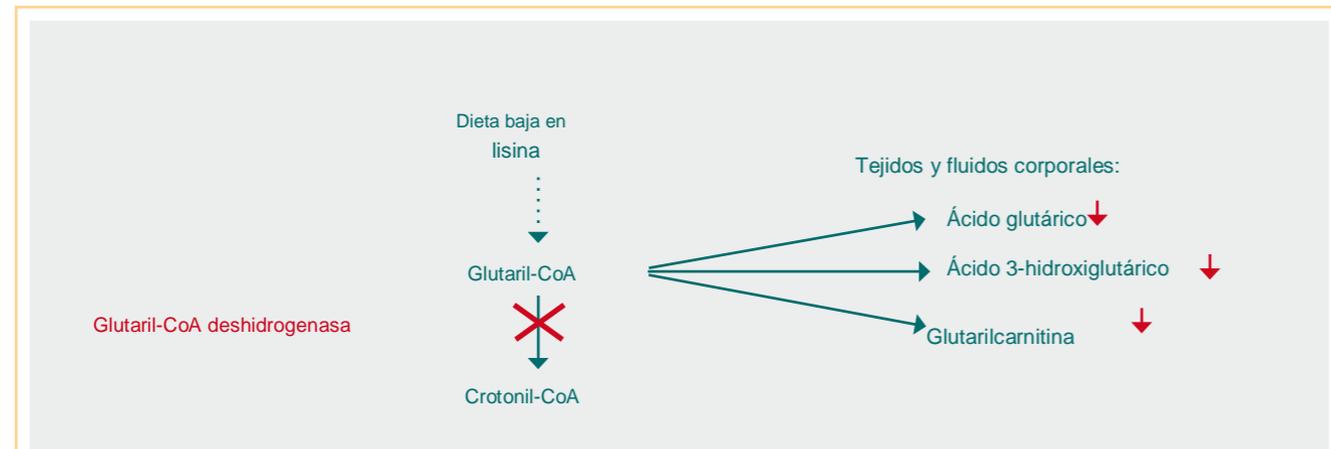


Fig. 3: Tratamiento con dieta baja en lisina
En términos de volumen, la lisina es el aminoácido precursor más importante de los metabolitos que se acumulan en la aciduria glutárica tipo I (ácido glutárico, ácido 3-hidroxiglutarico y glutarilcarnitina).

Al limitar la ingesta dietética de lisina, se puede reducir la acumulación de estos metabolitos en el cuerpo, especialmente en el cerebro.

Por lo tanto, la suplementación de carnitina cumple varias funciones: 1) promover la desintoxicación del cuerpo de los metabolitos específicos, 2) aumentar la disponibilidad de CoA libre y 3) prevenir la deficiencia de carnitina. La suplementación de carnitina de por vida es un pilar fundamental del tratamiento e influye favorablemente en la evolución de la enfermedad. Esto también se ha demostrado en pacientes que ya habían sufrido crisis encefalopáticas agudas. El equipo de especialistas metabólicos ajustará la dosis de carnitina según la edad, el peso y la concentración de carnitina detectable en sangre.

En algunos niños, el uso de carnitina puede tener como efectos secundarios un olor corporal fuerte (como a pescado) y diarrea. En este caso, se puede probar una reducción de la dosis, siempre previa consulta y bajo la supervisión del equipo metabólico.

Queda rotundamente desaconsejado reducir la dosis diaria de carnitina sin consultar con el equipo metabólico pertinente, y mucho menos dejar de suministrarla.

Riboflavina (vitamina B2)

La enzima afectada en la aciduria glutárica tipo I, glutaril-CoA deshidrogenasa, necesita la presencia de riboflavina

(vitamina B2) como cofactor para funcionar correctamente. Por ello, en un primer momento se sugirió que la actividad disminuida de la enzima defectuosa podría aumentarse con la suplementación diaria de riboflavina. Sin embargo, no se ha detectado en ningún estudio reciente que la riboflavina realmente influya de forma favorable en la evolución de la enfermedad. Una explicación probable de ello es que la enzima defectuosa por lo general ya no puede ser estimulada correctamente por la riboflavina. La respuesta a la riboflavina se puede valorar en un metabolismo equilibrado, pero solo debe realizarse después de llevar varios días con el tratamiento de la dieta baja en lisina y la suplementación de carnitina. De lo contrario, la reducción de los metabolitos en la orina y la sangre, que se produce después del inicio de la dieta baja en lisina y la suplementación de carnitina (Fig. 3), se podría confundir con una respuesta positiva a la riboflavina.

La riboflavina a menudo causa dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Tratamiento de emergencia

¿Qué situaciones son peligrosas para mi hijo?

En determinadas situaciones, el tratamiento de mantenimiento combinado (dieta baja en lisina y carnitina) no es suficiente para proteger a los niños con aciduria glutárica tipo I en los 6 primeros años de vida frente a la aparición de crisis encefalopáticas agudas.

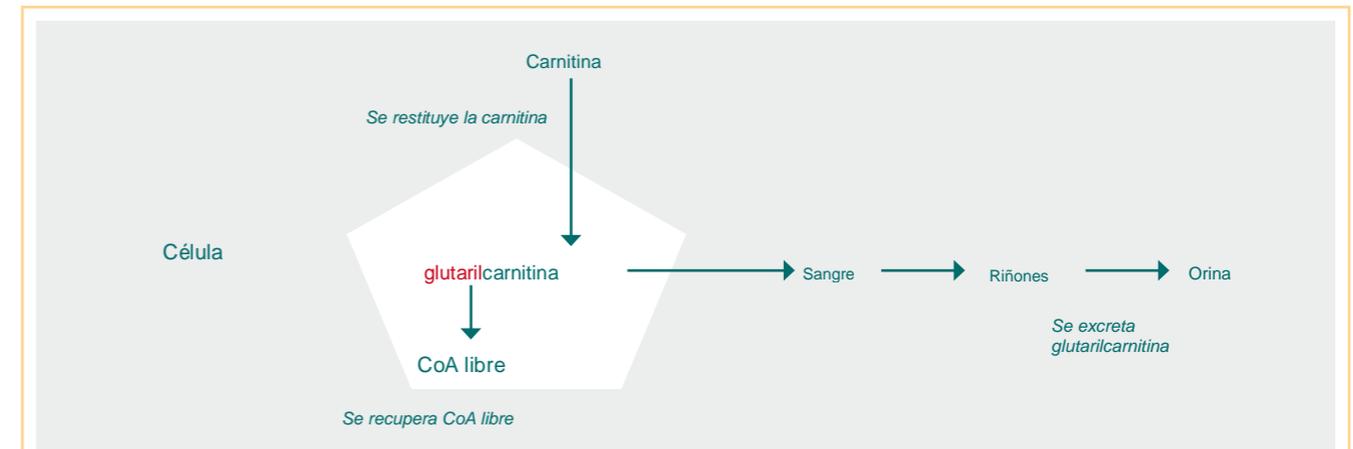


Fig. 4: Tratamiento con carnitina
La glutaril-CoA que se acumula se une a la carnitina, una sustancia de transporte, y de este modo sale de las células en forma de glutarilcarnitina para finalmente excretarse en la orina. Así, aumenta la CoA libre

en la célula y queda disponible para otras reacciones metabólicas. Sin embargo, el cuerpo pierde mucha carnitina en esta reacción de desintoxicación. Estas pérdidas se compensan con la suplementación de carnitina.

Si se produce una situación de riesgo, es necesario poner en marcha un tratamiento de emergencia intensificado. Dichas situaciones incluyen las enfermedades infecciosas febriles (especialmente si también hay vómitos y diarrea), las reacciones a vacunas y las cirugías. Dado que hay una transición gradual entre la manifestación de los primeros síntomas de una enfermedad infecciosa y la aparición de daños permanentes en el cerebro, es difícil determinar con exactitud el inicio de una crisis. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente poner en marcha sin demora el tratamiento de emergencia en **cualquier** situación de riesgo.

¿Cómo funciona el tratamiento de emergencia?

El tratamiento de emergencia intensificado persigue los mismos objetivos que el tratamiento de mantenimiento combinado, pero con medios más potentes. Los principios básicos del tratamiento de emergencia son los siguientes:

- Alto aporte de energía: con esto se previene o detiene una deficiencia de energía y «materiales de construcción» (catabolismo). Esto es importante para reducir la formación de metabolitos dañinos. En las infecciones febriles y después de una cirugía, las necesidades energéticas del cuerpo son mayores (como regla general, un aumento de la temperatura corporal de 1 °C aumenta la necesidad energética del cuerpo aproximadamente en un 10%).
- Reducción o suspensión temporal de la ingesta de proteínas: cuando existe una deficiencia de energía en el organismo, se utiliza la proteína del cuerpo (tejido muscular) y de los alimentos para producir energía. Esto se traduce en un aumento de los metabolitos nocivos. Por este motivo, temporalmente se debe reducir o detener por completo la ingesta de proteína natural. La fórmula de aminoácidos sin lisina se puede continuar administrando si el niño enfermo la tolera bien. Gracias a la alta ingesta energética y la liberación de insulina, se activa fuertemente la síntesis de proteínas en las células del cuerpo. Por lo tanto, después de un periodo relativamente corto ya se vuelve a tolerar la cantidad habitual de proteína. La ingesta de proteínas no debe suspenderse durante más de 24 horas.

- Aumento de la dosis de carnitina: al duplicar la dosis de carnitina o administrar la carnitina por vía intravenosa, se promueve la función de desintoxicación fisiológica (formación de glutarilcarnitina) y se evita de manera eficaz la deficiencia de carnitina.

- Regulación del balance de líquidos, electrolitos y equilibrio ácido base: a menudo, en las enfermedades infecciosas febriles, se produce una mayor pérdida de líquidos, electrolitos y bases (sudoración, diarrea, vómitos), al tiempo que se reduce la ingesta. Para facilitar el proceso de recuperación es necesario normalizar rápidamente las pérdidas sufridas y sustituir con cantidades suficientes las próximas pérdidas. Además, el suministro suficiente de líquidos y bases favorece la eliminación de metabolitos por la orina.

- Medidas de «ahorro de energía»: se deben aplicar generosamente las medidas de reducción de la fiebre (físicas y farmacológicas), puesto que el aumento de la temperatura corporal aumenta a su vez las necesidades de energía. Además, un tratamiento temporal para mitigar las náuseas fuertes ayuda a reducir las pérdidas de nutrientes y líquidos por los vómitos reiterados y a volver a la dieta habitual.

¿Puedo iniciar o llevar a cabo el tratamiento de emergencia en casa?

El tratamiento de emergencia tiene una estructura de esquema gradual, es decir, existe una pauta para el tratamiento en el hogar y otra para el hospital. Sin embargo, el tratamiento de emergencia domiciliario solo se recomienda si el estado del niño lo permite y los padres tienen la formación adecuada e informan frecuentemente a la unidad metabólica responsable sobre la evolución. Basándonos en nuestra experiencia, en el caso de recién nacidos y lactantes no recomendamos llevar a cabo el tratamiento de emergencia en casa, debe realizarse el traslado al hospital para llevar a cabo el tratamiento allí.

Desde un punto de vista médico, el tratamiento de emergencia puede darse en la casa si se cumplen las siguientes condiciones:

- La temperatura corporal es inferior a 38,5 °C.
- El niño no vomita y se toma todos los alimentos necesarios.
- No hay signos de alarma, como p. ej., vómitos, diarrea, cansancio extremo, debilidad muscular, trastornos del movimiento.

En las primeras 12-24 horas, el tratamiento de emergencia se lleva a cabo en casa. Durante este periodo, se debe valorar cada 2 horas

Posibles causas de retraso	Medidas de precaución
Formación insuficiente de los padres	Se debe informar a los padres detalladamente sobre la evolución y los riesgos específicos de la aciduria glutárica tipo I, en particular sobre la aparición de crisis encefalopáticas agudas. Deben darse instrucciones precisas sobre la implementación del tratamiento de mantenimiento y el de emergencia, y este conocimiento debe renovarse periódicamente y ampliarse mediante formaciones en el centro de enfermedades metabólicas pertinentes.
Falta de disponibilidad de los planes de tratamiento por escrito	Los planes de mantenimiento y de emergencia deben darse por escrito a todas las personas involucradas en el tratamiento de los niños afectados (padres, centros metabólicos, centros de salud locales). Hay que asegurarse de que los planes dietéticos y las dosis de los medicamentos se ajusten con frecuencia y en función de la edad. Además, los padres deben tener también una tarjeta de emergencia (preferiblemente plastificada) en la que se resume brevemente la información clave sobre la aciduria glutárica tipo I y se indique el número de teléfono de la unidad metabólica de referencia.
Reserva insuficiente	Los padres deben asegurarse de contar con reservas suficientes de los alimentos especiales y medicamentos necesarios (incluso en caso de viajes, vacaciones, etc.; consulte a continuación).
Centros de salud locales / pediatras de atención primaria no informados	Los centros de salud locales o pediatras de atención primaria deben recibir información y formación sobre la aciduria glutárica tipo I por parte de la unidad metabólica de referencia. Deben contar también con la información clave (incluidos los planes de tratamiento por escrito) antes de que sea necesario un tratamiento de emergencia, es decir, inmediatamente después del diagnóstico y antes de dar de alta al niño. Las medidas del tratamiento de emergencia hospitalario deben ponerse en marcha inmediatamente en el hospital más cercano, si fuera necesario. El tratamiento de emergencia se lleva a cabo bajo la supervisión de la unidad metabólica de referencia, a la que deben informar sin demora los padres o el hospital donde esté ingresado el niño.
Viajes / vacaciones	Antes del comienzo del viaje, se debe informar por escrito sobre la enfermedad y los planes de tratamiento a los centros o especialistas en metabólicas que estén cerca del destino vacacional.
Enfermedades infecciosas	En el caso de enfermedades infecciosas febriles, los padres, el hospital local o el residente de pediatría deben informar sin demora a los especialistas metabólicos para que supervisen el tratamiento de emergencia. Se debe advertir a los padres que se pongan en contacto con la unidad metabólica responsable si la temperatura corporal supera los 38,5 °C, si hay signos clínicos de infección o si ya han aparecido síntomas neurológicos.
Operaciones	Cuando se necesita un tratamiento quirúrgico, se debe informar a la unidad metabólica responsable con antelación para evaluar los riesgos para el niño afectado con los anestesiistas y cirujanos responsables, y para establecer y supervisar el tratamiento antes, durante y después de la cirugía. Siempre que sea posible, esta debe realizarse en un centro con unidad metabólica. Por lo general, se debe evitar un ayuno prolongado así como garantizar el suministro adecuado de glucosa y carnitina.

Tabla 1: Estrategias para evitar un retraso en el tratamiento de emergencia

el estado del niño (nivel de consciencia, fiebre, ingesta de alimentos, vómitos, diarrea, otras anormalidades). Cualquier empeoramiento será razón suficiente para un ingreso inmediato, y se iniciará el tratamiento de emergencia en el hospital pertinente sin demora. Si el tratamiento de emergencia domiciliario es suficiente y no aparecen síntomas de alarma en las primeras 12-24 horas, se debe aumentar progresivamente la ingesta de proteína natural a lo largo de 24-48 horas hasta llegar a la cantidad habitual de la dieta. Esto es necesario para evitar una deficiencia de proteínas.

Para obtener las recomendaciones para el tratamiento de emergencia domiciliario, consulte «Tratamiento dietético de emergencia en casa». Las recomendaciones para el tratamiento de emergencia hospitalario no se incluyen en esta guía ya que los planes correspondientes deben registrarse en el expediente del niño del centro metabólico de referencia y serán llevados a cabo por los médicos responsables. Estas recomendaciones se especifican en las guías mencionadas anteriormente (www.awmf.org).

¿Cómo puedo evitar demoras en el tratamiento de emergencia?

La demora o ausencia total del tratamiento de emergencia durante una situación de riesgo (infección febril, reacción a una vacuna, cirugía) es la causa más habitual de crisis encefalopática aguda con síntomas neurológicos permanentes a pesar de haberse establecido el diagnóstico y el tratamiento en el periodo neonatal.

A menudo, la demora o ausencia del tratamiento de emergencia se debe a una formación insuficiente de los padres. Sin embargo, también puede ocurrir cuando entran en juego médicos «desconocidos» (emergencias de otro hospital, p. ej., en un lugar distinto del habitual; no disponibilidad o falta de comprensión del médico metabólico anterior) que hasta el momento no estaban familiarizados con el tratamiento del niño y la aciduria glutárica tipo I. Existen algunas de medidas de precaución que sirven de ayuda para reconocer la necesidad de un tratamiento de emergencia y ponerlo en marcha sin demora. Estas se resumen en la tabla 1.

¿Sigue siendo necesario el tratamiento de emergencia después de los 6 años?

Aunque hasta el momento no se han informado casos a nivel mundial de niños GA1 mayores de 6 años que hayan sufrido crisis encefalopáticas agudas, no se puede asegurar que las infecciones febriles, las reacciones a las vacunas y las cirugías después de esta edad no causan daños neurológicos de manera subclínica (es decir, posiblemente después del episodio agudo o tras varios episodios recurrentes). Es imprescindible realizar observaciones en el futuro para evaluar la sensibilidad del cerebro en tales situaciones consideradas de riesgo hasta los 6 años de edad (enfermedades infecciosas, reacciones a vacunas, cirugías). Por ese motivo el grupo de consenso estableció la recomendación de valorar la realización del tratamiento de emergencia en niños mayores de 6 años en caso de que sufran una enfermedad grave.

Tarjeta de emergencia

Todos los niños afectados de aciduria glutárica tipo I deben tener una tarjeta de emergencia, preferiblemente plastificada y en un formato manejable (p. ej. del tamaño de una tarjeta de crédito), que deben llevar encima ellos mismos o sus padres. Es recomendable tener varias copias si hay varias personas que cuiden del niño. Cuando viajen en un vehículo, la tarjeta de emergencia debe llevarse en un lugar bien visible. En caso de viajar al extranjero, también se recomienda llevar una traducción en el idioma local (o, al menos, en inglés). La tarjeta de emergencia debe incluir un resumen de la información clave sobre la aciduria glutárica tipo I así como el número de teléfono de la unidad metabólica responsable. El propósito de la tarjeta de emergencia es garantizar una rápida puesta en marcha de las medidas iniciales en caso de emergencia. Las dosis indicadas deben revisarse periódicamente por el especialista metabólico y ajustarse según sea necesario. El siguiente diagrama (Fig. 5) es un ejemplo de tarjeta de emergencia del Centro de Pediatría y Medicina de la Adolescencia del Hospital Universitario de Heidelberg.

Tratamiento de los trastornos del movimiento

Los trastornos del movimiento en la aciduria glutárica tipo I son variables y, a menudo, difíciles de tratar. La eficacia de los fármacos utilizados no puede predecirse con exactitud, y es responsabilidad de los especialistas correspondientes (neurólogos). Por tanto, en esta guía para padres y pacientes no se incluye información sobre dosis o una explicación precisa de este aspecto. Puede encontrar una descripción más detallada en la guía de consenso (www.awmf.org).

Los fármacos más utilizados para el tratamiento de los trastornos del movimiento en la aciduria glutárica tipo I (nombre del fármaco) son baclofeno (probablemente se use también como bomba de baclofeno), benzodiazepinas (p. ej., diazepam),

trihexifenidilo, tetrabenazina y toxina botulínica A. Los fármacos sin eficacia garantizada para el tratamiento de los desórdenes del movimiento son los antiepilépticos (p. ej. vigabatrina, carbamazepina, valproato), la amantadina y la L-DOPA. Además, el valproato no se debe utilizar, ya que en teoría puede perjudicar el metabolismo energético y producir una deficiencia de carnitina.

Acerca de los tratamientos neuroquirúrgicos que se usan en otros pacientes con distonía, las experiencias con GA1 son todavía muy escasas y, algunas, adversas. Las ventajas a largo plazo de estas intervenciones neuroquirúrgicas todavía no se pueden valorar.

<p>Hospital universitario de Heidelberg</p> <p>Centro de Pediatría y Medicina de la Adolescencia Clínica KHK I</p> <p>Tarjeta de emergencia Enfermedad metabólica congénitas Riesgo de crisis metabólica letal</p> <p>EMERGENCY CARD Inborn Error of Metabolism Risk of life-threatening metabolic decompensation</p> <p>Aciduria glutárica tipo I / Glutaric Aciduria Type I</p> <p>Nombre:</p> <p>Fecha de nacimiento:</p> <p>Dirección:</p> <p>Teléfono:</p> <p>Llamar a emergencias 112 Emergency Call</p> <p>¡Llamar inmediatamente! Please contact immediately!</p> <p>Emergencias metabólicas de guardia 24/7 Metabolic specialist on call 24h / 7d + 49 (0) 6221-562311</p>	<p>Aciduria glutárica de tipo I / Type I Glutaric Aciduria</p> <p>Síntomas de una crisis metabólica Symptoms of metabolic decompensation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección febril ° Febrile illness - Rechazo de la ingesta, vómitos, diarrea ° Refusal to feed, vomiting, diarrhea - Trastorno del movimiento (distonía, corea) ° Movement disorder (dystonia, chorea) - Alteración del estado de consciencia, convulsiones ° Altered consciousness, seizures <p>Tratamiento de emergencia/Emergency treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infusión de glucosa: 15 g / kg / día, si es necesario + insulina ° Glucose infusion 15 g / kg / d, if Necessary add insulin - L-carnitina i/v (100 mg / kg / d) ° L-carnitine IV (100 mg / kg / d)
--	---

Fig. 5: Tarjeta de emergencia para aciduria glutárica tipo I (ejemplo)
La tarjeta de emergencia debe ser emitida por equipo metabólico responsable. El especialista metabólico responsable garantiza la veracidad de los datos

indicados. Esta tarjeta tiene el formato de una tarjeta de crédito, se pliega por la mitad y se plastifica.



Principio del tratamiento dietético

La lisina y el triptófano son los precursores de las sustancias nocivas

Las sustancias nocivas que se acumulan en la aciduria glutárica tipo I (el ácido glutárico y el ácido 3-hidroxiglutárico) se forman a partir de la lisina y el triptófano.

La lisina y el triptófano son aminoácidos esenciales

Ambos aminoácidos (AA) pertenecen al grupo de aminoácidos esenciales (necesarios para vivir). Esto quiere decir deben ingerirse en cantidad suficiente a través de la comida, ya que el cuerpo no puede producirlos por sí mismo. Por tanto, incluso las personas afectadas de GA1 deben obtener pequeñas cantidades de estos aminoácidos mediante la dieta.

La ingesta de lisina en una dieta "normal" es aproximadamente el doble de lo necesario

Un niño de 3 años con una dieta normal ingiere alrededor de 2000 mg de lisina al día. Sin embargo, las necesidades reales de un niño de 3 años son muy inferiores, de una media de 900 mg al día, es decir, 60 mg / kg de peso corporal.

Recomendaciones de ingesta de lisina y nutrientes

Salvo por los aminoácidos lisina y triptófano, la ingesta de nutrientes debe ser la misma que la de otros niños sanos de la misma edad. En la siguiente tabla se indican las cantidades de lisina, proteína de la fórmula de aminoácidos y energía que necesita un niño que sigue una dieta baja en lisina.

Basándose en esta tabla, el equipo de especialistas ajustará periódicamente la dosis diaria de lisina y de la fórmula de aminoácidos en función del peso corporal del niño. Esta recomendación se corresponde con la directriz actual de fase 3 de la guía de consenso (www.awmf.org).

Una dieta baja en lisina y triptófano también significa baja en proteínas

El principio de la dieta consiste en limitar el contenido de lisina y triptófano de las comidas a la cantidad que necesita el organismo para formar la proteína corporal y para asegurar el crecimiento y desarrollo correspondientes a la edad. La lisina y el triptófano forman parte de la proteína de los nutrientes. Por tanto, la única forma de reducir estos aminoácidos en la dieta es restringiendo la proteína, es decir, con una dieta baja en proteínas.

La reducción de la lisina es mucho más importante que la del triptófano

El contenido de lisina en los alimentos es mucho mayor que el de triptófano. Al reducir la lisina de la ingesta de alimentos, el triptófano se reducirá igualmente.

Por kg de peso corporal		0-6 M	7-12 M	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Lisina	mg	100	90	80	70	60	50-55	50-55
Proteína (FAA)	g	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Energía	kcal	115-82	95-82	95-82	95-80	95-80	95-78	90-78

Tabla 2: Recomendaciones de ingesta de lisina y nutrientes
FAA: fórmula de aminoácidos sin lisina y baja en triptófano; M: meses.

Contar la lisina de los alimentos es más preciso que contar la proteína

Al contar solamente la proteína no se puede reducir correctamente la lisina, ya que la proporción de este aminoácido en la proteína alimentaria varía considerablemente en función del grupo de alimentos. La proporción de lisina en la proteína alimentaria varía entre el 2% y el 9%. Esto significa que, en la misma cantidad de proteína, el contenido de la lisina puede variar de 3 a 4 veces entre dos alimentos.

Cantidad	Alimento	Proteína	Lisina
65 g	de pan blanco contienen	5 g	95 mg
150 g	de leche de vaca contienen	5 g	355 mg

Ejemplo

Importancia de la fórmula de aminoácidos

Para que el organismo reciba suficiente cantidad de todos los demás componentes de la proteína a pesar de la reducción de la ingesta de proteína natural, se recomienda suplementar la dieta con una fórmula de aminoácidos especial (consulte "Fórmula de aminoácidos").

Necesidades de energía y líquidos mayores en pacientes con trastornos del movimiento

Las necesidades de energía son específicas para cada persona y varían en función de la edad y la actividad física. Por ello tanto, las recomendaciones de la tabla son solo valores orientativos. Mediante los controles regulares del peso y el crecimiento se comprueba que la ingesta establecida realmente satisface las necesidades del niño. En los pacientes con trastornos del movimiento, es de prever que tengan necesidades mayores de energía y líquidos.

Control de la dieta

Los controles periódicos de la ganancia de peso y crecimiento sirven para comprobar que el tratamiento dietético sea suficiente y satisfactorio. La determinación de los aminoácidos en plasma se utiliza para valorar que la ingesta de todos ellos

sea adecuada. La concentración plasmática de lisina y otros aminoácidos debe estar siempre dentro de los valores normales.

Fórmula de aminoácidos

Importancia

La fórmula de aminoácidos (FAA) sin lisina y baja en triptófano complementa el tratamiento dietético con un aporte de todos los aminoácidos excepto la lisina. Además, está enriquecida con las vitaminas, minerales y oligoelementos que contienen los alimentos ricos en proteínas. Por tanto, es un complemento importante de la dieta baja en lisina. La composición de todos los aminoácidos, vitaminas, minerales y oligoelementos se adapta a las necesidades según la edad. Una ingesta adecuada de estas sustancias es fundamental para la síntesis de la proteína endógena y, con ello, para el crecimiento adecuado a la edad, así como para muchas funciones importantes del organismo.

Todas las fórmulas que se comercializan en Alemania (y la fórmula comercializada en España, Anamix GA1) incluyen una pequeña cantidad de triptófano. Con la incorporación de este aminoácido se reduce el riesgo de deficiencia de triptófano, ya que dicha deficiencia puede provocar cambios neurológicos graves, entre otras cosas. Con el uso diario de la dosis prescrita de la fórmula de aminoácidos en combinación con los alimentos recomendados para la dieta baja en lisina se asegura la ingesta necesaria de todos los micronutrientes y aminoácidos, incluido el triptófano.

Distribución de la dosis diaria

La fórmula de aminoácidos debe distribuirse en al menos 3 raciones individuales, que deben tomarse inmediatamente después o durante las comidas. Solo de esta forma se pueden aprovechar todos los aminoácidos al máximo para la síntesis de las proteínas propias del cuerpo. Si se ingiere la dosis diaria total en una sola toma o en ayunas, los aminoácidos llegan rápidamente al torrente sanguíneo. De este modo, parte de los aminoácidos pasan al metabolismo de la energía y no se pueden utilizar para la síntesis de proteínas. Asimismo, puede verse afectada la absorción de los micronutrientes.

Recomendaciones de preparación

El polvo se puede preparar en forma de bebida, papilla o pasta. Se debe respetar rigurosamente el volumen de agua prescrito,

ya que una ingesta insuficiente de líquido puede provocar náuseas y molestias abdominales, como diarrea. También es posible tomar el polvo concentrado, si el líquido prescrito se bebe directamente.

Se pueden utilizar los siguientes saborizantes:

- Té, néctar o zumo de fruta o verdura, limonada
- Té instantáneo o bebidas energizantes con sabor a fruta
- Siropes de fruta
- Nata con azúcar vainillada
- Puré de frutas, p. ej. compota de manzana
- Natillas caseras con almidón de maíz, preparado para natillas, azúcar, agua, o con una mezcla de agua y nata (Prozero)
- Puré de verduras
- Zumo de tomate, ketchup

Consejos para la ingesta

- Crear el hábito diario de la toma durante o después de la comida
- Considerarlo un medicamento
- Especialmente en la infancia, ser consecuentes y responsables con la alimentación, no permitir excepciones
- Después de la ingesta, decirle al niño que lo ha hecho muy bien, sin exagerar

¹ Para este tipo de ingesta se recomienda utilizar un preparado para bebida en polvo, té instantáneo o una mermelada ligeramente ácida, por ejemplo, de albaricoque.

Composición de los alimentos

Con los alimentos que comemos, ingerimos nutrientes esenciales. Estos son los macronutrientes, que nos dan la energía necesaria: proteínas, grasas y carbohidratos, pero también los micronutrientes, que no proporcionan energía, y son las vitaminas, minerales y oligoelementos.

La aciduria glutárica tipo I es un trastorno que afecta al metabolismo de las proteínas. El cuerpo usa la proteína de la comida principalmente como «material de construcción», para los órganos, los músculos y las células. Pero las sustancias de regulación (enzimas, hormonas) y de protección (anticuerpos) del organismo también están hechas de proteína. Todas las proteínas están formadas por 20 tipos de eslabones llamados aminoácidos. Los aminoácidos se entrelazan en cadenas de distinta longitud y en diferente orden.

Ocho de estos aminoácidos son esenciales (necesarios para la vida). Esto quiere decir deben ingerirse en cantidad suficiente a través de la comida, ya que el cuerpo no puede producirlos por sí mismo.

Los nutrientes que componen nuestros alimentos se encuentran en ellos en cantidades y combinaciones diversas. Los alimentos que incluyen los tres nutrientes principales son, sobre todo, la leche, el yogur y los frutos secos. La combinación de proteínas y grasas se encuentra principalmente en la carne, el pescado y el queso.

Solo hay algunos alimentos que tienen un único nutriente, y estos son los carbohidratos (en el caso del azúcar y los refrescos) y la grasa (como los aceites vegetales y la margarina).

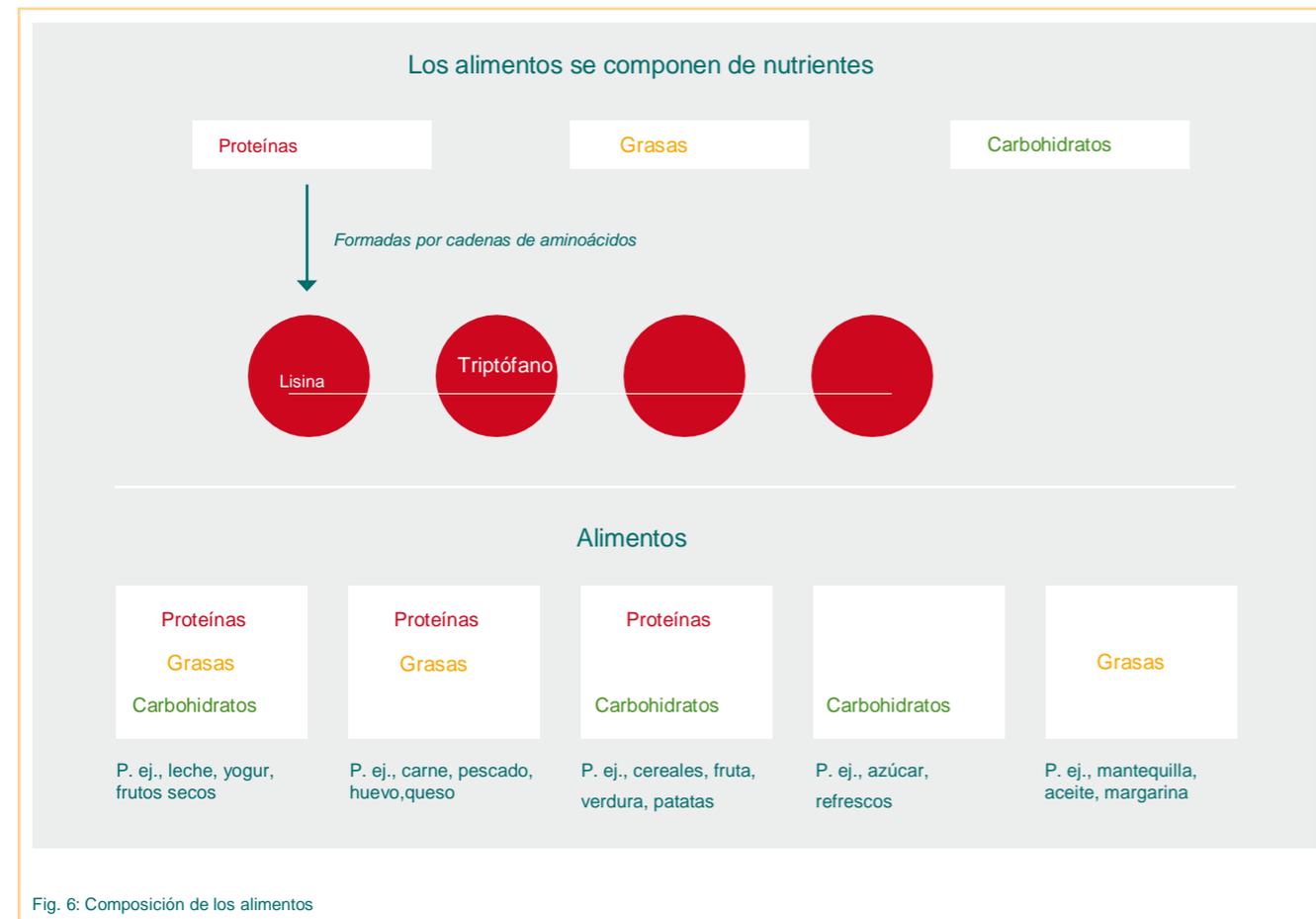
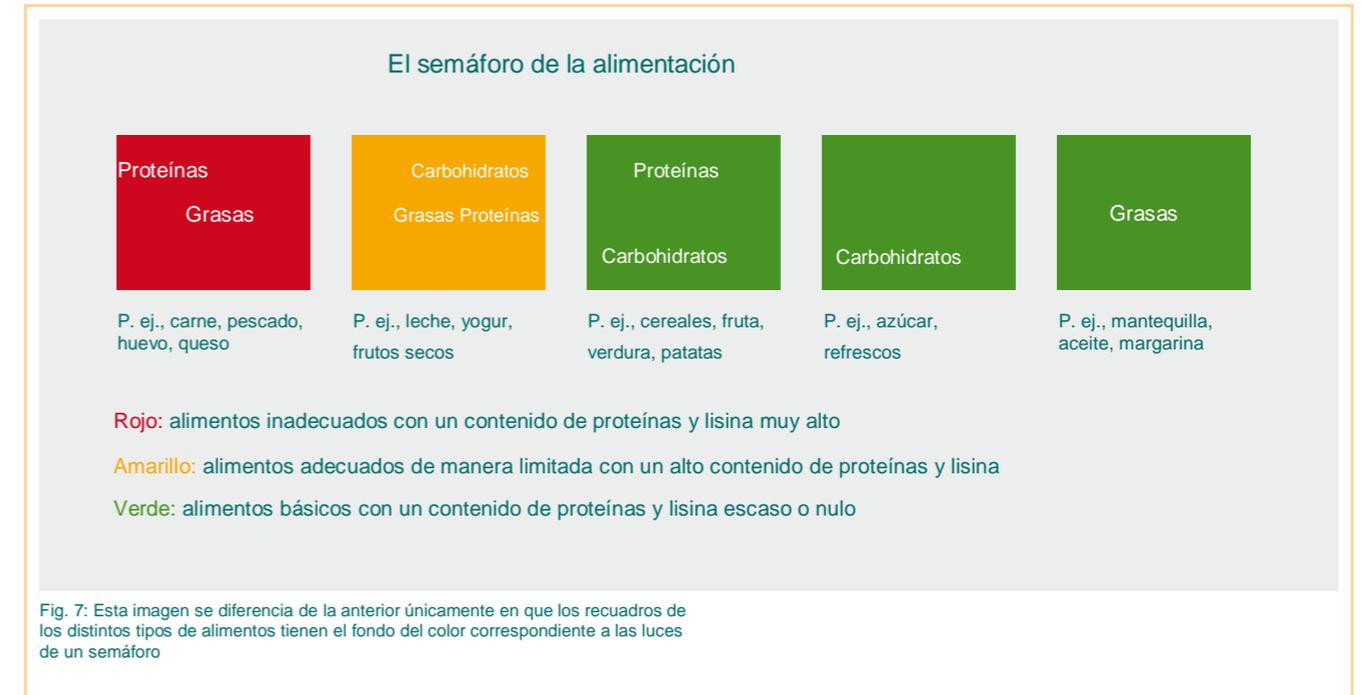


Fig. 6: Composición de los alimentos

Composición de la dieta



Grupo rojo

Estos alimentos no son adecuados para pacientes con aciduria glutárica tipo I ya que tienen un contenido de proteínas, y por tanto de lisina, muy alto.

Grupo amarillo

Aquí se incluyen alimentos con un alto contenido de lisina que solo se pueden administrar en cantidades limitadas, a pesar de ser adecuados para la dieta. Tienen que pesarse para contar la cantidad de lisina. Algunos de estos alimentos son necesarios para alcanzar la dosis diaria de lisina.

Grupo verde

Este grupo incluye los alimentos básicos de la dieta baja en lisina, tanto los que no tienen nada de lisina como aquellos con un bajo contenido de este aminoácido. Para facilitar el cálculo diario de la lisina, los alimentos de este grupo se pueden contar en forma de «asignación diaria» que se descuenta del total. De este modo, el contenido de lisina de estos alimentos se incluye en la dosis total del día, pero no hace falta pesarlos ni contarlos, es decir, se pueden considerar «libres».

Por lo general, los alimentos del grupo verde deberían representar de la mitad a tres cuartos de la dosis diaria prescrita de lisina. Para evitar una deficiencia de lisina, es fundamental administrar también la cantidad restante, y los alimentos adecuados para ello son los del grupo amarillo. Un dietista-nutricionista del centro hospitalario debe explicarle el procedimiento exacto para calcular la «asignación» diaria de la lisina de este grupo.

La dieta a distintas edades

La dieta para los primeros seis meses de vida es fácil de llevar a cabo. El bebé toma una cantidad limitada de leche materna o fórmula artificial. El resto de los requisitos nutricionales se cubren con la fórmula especial sin lisina y baja en triptófano. El lactante puede tomar una cantidad ilimitada de este alimento. A partir del 5to-6to mes de vida, se introduce la alimentación complementaria y se continúa con la fórmula especial de aminoácidos sin lisina y baja en triptófano.

Tras el primer año de vida, con la alimentación ya establecida en la mesa familiar, los alimentos del grupo verde son la base de la dieta.

La dieta en la mesa familiar

El niño puede comer la mayoría de los alimentos de la dieta familiar, p. ej.

- Pasta, arroz, patatas y preparados sin huevo ni leche
- Verduras y ensaladas sin legumbres
- La carne, el pescado y las salchichas están excluidas en la dieta baja en lisina, pero se pueden sustituir por hamburguesas veganas o de cereales (sin huevo)
- La bollería y pastelería, como crepes, gofres y dulces de hojaldre, masa quebrada, masa de levadura, etc. se pueden preparar de forma casera, sin huevo ni leche.

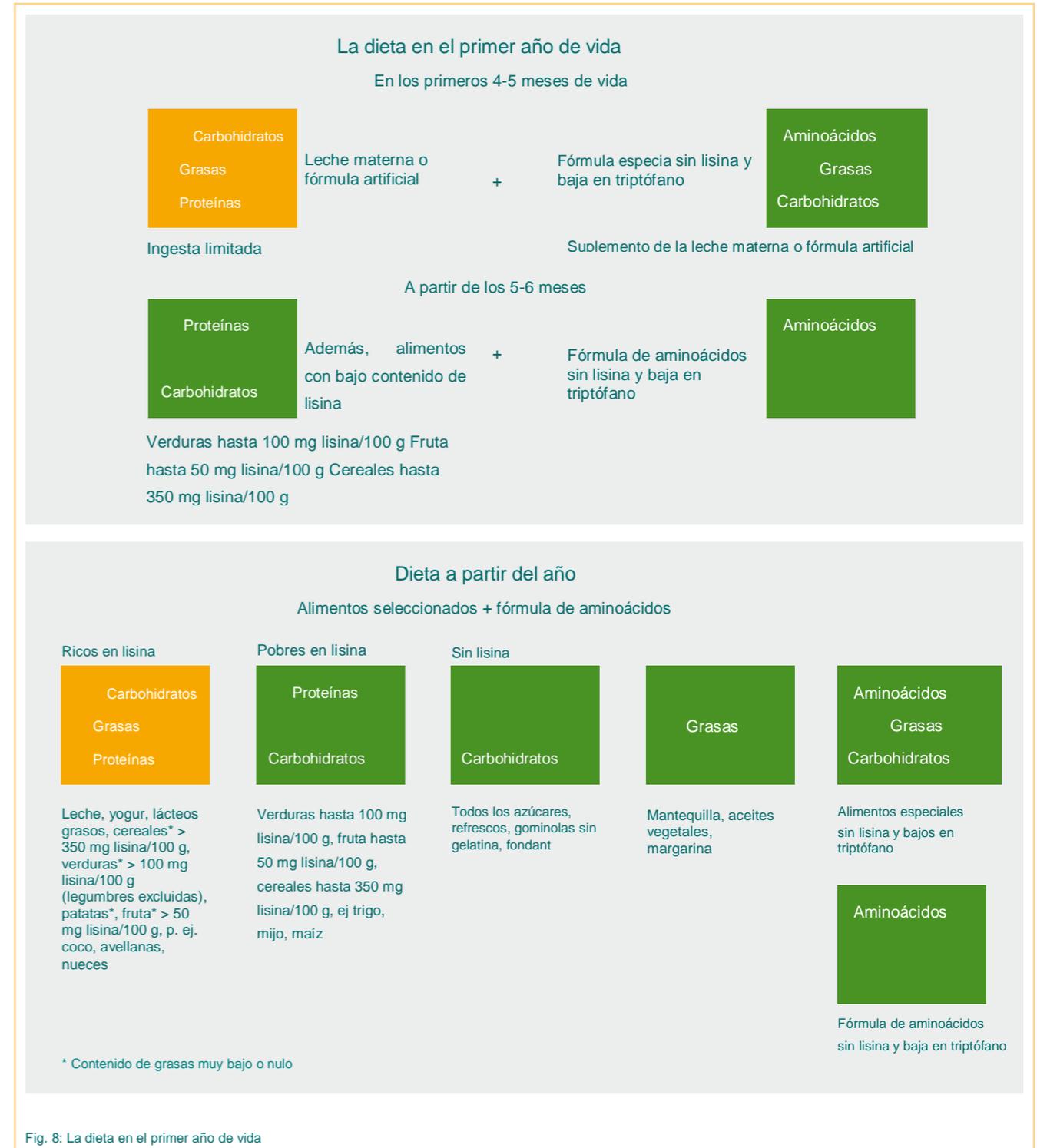


Fig. 8: La dieta en el primer año de vida



Nutrición del lactante

Lactancia materna

Para asegurarse de que incluso los bebés con aciduria glutárica tipo I reciban los beneficios de la lactancia y la leche materna, se debe promover el amamantamiento. Un bebé sano alimentado con lactancia materna exclusiva ingiere en el primer mes de vida aproximadamente 400-500 mg de lisina al día. Si se alimenta con fórmula artificial, la cantidad media de lisina es considerablemente superior a la de la leche materna, aproximadamente 650-800 mg al día. Para controlar la ingesta de lisina en bebés amamantados, se pueden utilizar varios métodos:

Método 1: con la administración de una cantidad fija de fórmula especial sin lisina y baja en triptófano.

Método 2: con el método de doble pesada del lactante (control del peso antes y después de la toma)

Respecto al método 1

La ingesta de lisina se restringe mediante la administración de una cantidad fija de fórmula especial sin lisina y baja en triptófano. La fórmula se debe ofrecer antes de cada toma. Después de la fórmula, el bebé puede tomar pecho a demanda. En este caso, no es necesario pesar al bebé antes y después de la toma.

Con este método, la ingesta de leche materna solo se puede estimar, por lo que es fundamental controlar periódicamente el crecimiento y la ganancia de peso, así como

los aminoácidos en plasma. La experiencia ha demostrado que, si se cumplen estas condiciones, este método es fiable.

Respecto al método 2

La cantidad de lisina se limita controlando el volumen de leche materna ingerido. En las tomas se ofrece primero el pecho hasta que el bebé ingiera la cantidad predefinida de leche materna y, a continuación, se ofrece a libre demanda la fórmula especial sin lisina y baja en triptófano. Para determinar el volumen de leche ingerido, se debe pesar al lactante antes y después de la toma (muestra de volumen de leche). Los valores se registran y se hace el balance cada 24 horas.

Instrucciones para el método 1

Determinar la cantidad de fórmula especial sin lisina y baja en triptófano

Con una reducción de aproximadamente el 20% del volumen diario de leche materna se asegura una reducción suficiente de lisina. Esto significa que el lactante satisface un 20% de su ingesta habitual con la fórmula especial de aminoácidos y el 80% restante, con la leche materna.

Regla general: un bebé toma en un plazo de 24 horas una cantidad de leche correspondiente a aprox. una sexta parte de su peso corporal.

En la siguiente tabla se indica el volumen de ingesta total correspondiente al peso corporal y la dosis diaria calculada de fórmula especial.

Peso (kg)	Fórmula especial (ml)	Volumen estimado de leche (ml)	Volumen total estimado de ingesta de líquidos (ml)
3,0-3,5	100	400	500
3,6-4,0	120	450-500	600
4,1-4,5	140	550-600	700
4,6-5,5	160	600-650	800
5,6-6,0	180	700-750	900
> 6	200	800	1000

Ejemplo de cálculo de la dosis diaria de fórmula especial sin lisina y baja en triptófano para un peso corporal de 3,6 kg:

Volumen de ingesta total estimada para un peso de 3,6 kg: $3600 \text{ g} / 6 = 600 \text{ ml}$
20% de la ingesta total de líquidos: $600 / 100 \times 20 = 120 \text{ ml}$

La dosis diaria de fórmula especial para un lactante de 3,6 kg es de 120 ml. Con una distribución de 6 tomas al día, el lactante debería tomar 20 ml de la fórmula especial antes de cada toma y, a continuación, podría tomar pecho a demanda.

Alimentación con fórmula artificial

Las fórmulas artificiales de inicio contienen más lisina que la leche materna. Por lo tanto, la proporción de fórmula especial en los bebés que no son amamantados debe ser superior. La dosis diaria prescrita de lisina se ingiere mediante una cantidad calculada de fórmula artificial. Al menos 3-4 tomas diarias deben constar de una combinación de ambas fórmulas. Al principio de la toma se da la cantidad calculada de fórmula artificial y, a continuación, se ofrece la fórmula especial hasta que el lactante esté saciado. También es posible mezclar ambas fórmulas. Si el bebé no se toma todo el biberón, debe calcularse el contenido de lisina de la leche que se ha dejado y compensarse más adelante.

Introducción de la alimentación complementaria

La introducción de alimentos complementarios con verduras, frutas y cereales debe seguir los mismos principios que en los bebés sin problemas del metabolismo, según las pautas del Instituto de investigación en nutrición infantil de Dortmund (www.fke-do.de). Sin embargo, la selección de alimentos debe ajustarse a los requisitos dietéticos especiales de la aciduria glutárica tipo I.

- Entre los 4-5 meses, purés de verduras y patatas
- Entre los 5-6 meses, papillas de leche y cereales baja en proteínas
- Entre los 6-7 meses, purés de frutas y cereales
- Entre los 10-12 meses, comida completa con pan

Ingesta de la fórmula de aminoácidos en la infancia

Con el inicio de la alimentación complementaria o, como muy tarde, cuando se sustituya una toma de pecho o biberón por vegetales, debe administrarse la fórmula de aminoácidos en forma concentrada. Es importante empezar de manera temprana para que el bebé se acostumbre pronto al sabor. La experiencia demuestra que, cuanto antes se acostumbre al sabor, mayor será la aceptación posterior de la fórmula de aminoácidos.

Al principio, el polvo se puede mezclar con 1-2 cucharadas de papilla. En su lugar, también se puede mezclar con una pequeña porción de puré de frutas (2-3 cucharadas), agua, té o zumo. La fórmula de aminoácidos debe administrarse durante la comida o inmediatamente después, para maximizar la absorción de todos los ingredientes. Se debe empezar primero por una pequeña dosis de 2-3 g e ir aumentando según indique el dietista o especialista metabólico hasta la dosis correspondiente a la edad y peso.

Asignación de lisina «libre» diaria

Al descontar una asignación diaria de lisina, se simplifica bastante la puesta en práctica de la dieta.

A partir de los alimentos de consumo diario del grupo verde se calcula una media del contenido de lisina, que se denomina «asignación».

Esta asignación de lisina se quita de la cantidad prescrita de lisina diaria. De este modo, no es necesario pesar y contar cada día estos alimentos, como el pan, la pasta, y las frutas y verduras con poco contenido de lisina. La asignación de lisina se debe revisar periódicamente, con el fin de detectar cambios en las cantidades de ingesta.

El dietista o nutricionista de su centro metabólico debe explicarle cómo poner en práctica este método de cálculo.

Dieta después del primer año de vida.



Fig. 9: Elecciones de alimentos

Cómo calcular el contenido de lisina en la proteína dietética

En los productos procesados con un contenido de lisina desconocido, se puede calcular un valor estimado a partir de la información de la lista de ingredientes.

Para este tipo de cálculo se necesita la siguiente información:

- El contenido de proteína del producto procesado
- La fuente de proteína principal del producto

Diversas fuentes de proteínas tienen distintos contenidos de lisina. La fuente de proteínas se debe consultar en la lista de ingredientes. En esta lista aparecen los ingredientes de un

producto procesado por orden descendente de peso (de mayor a menor).

Para hacer el cálculo, se debe consultar en la siguiente tabla la fuente de proteínas, según los ingredientes del producto procesado, así como el contenido correspondiente de mg de lisina por 1 g de proteína. Este número es el factor por el que debe multiplicarse el contenido de proteínas del producto procesado.

Cálculo de ejemplo

¿Cuántos mg de lisina hay en 100 g de galletas para bebés? En el envase, además de la lista de ingredientes, debe aparecer el contenido de proteína.

Contenido de proteína: 100 g de galletas para bebés contienen 3,7 g de proteína

Fuente de proteínas: consulte la lista de ingredientes

Lista de ingredientes: harina de trigo, azúcar, aceites y grasas vegetales, leche desnatada en polvo, agentes impulsores

1. Anote el contenido de proteína: 3,7 g de proteína (cada 100 g de galletas)
2. Consulte la(s) fuente(s) de proteínas correspondiente(s) en la lista de ingredientes del paquete.
Dado que el trigo es el ingrediente principal y la leche en polvo ocupa el penúltimo lugar, el trigo representa la mayor proporción.
3. En la tabla, seleccione la combinación de fuentes de proteínas que corresponda principalmente a la lista de ingredientes y lea el factor.
Esta es la línea 3, con un factor de 40
4. Cálculo del contenido de lisina (estimado): este factor (40) se multiplica por el contenido de proteínas de las galletas. 40 mg de lisina/1 g de proteína × 3,7 g de proteína = 148 mg de lisina

5. Resultado: 100 g de galletas para bebés contienen unos 148 mg de lisina

Información para pacientes con trastornos del movimiento

Debido a las particularidades de los trastornos del movimiento, los pacientes con este problema probablemente tengan mayores necesidades de nutrientes y dificultades para comer, por lo que deben seguir unas recomendaciones especiales. Estos niños tienen más riesgo de sufrir malnutrición (desnutrición) y retraso en el desarrollo. Esto puede provocar un deterioro rápido e importante del estado nutricional y causar a su vez desórdenes del movimiento. Por lo tanto, se deben realizar controles médicos y dietéticos de forma periódica.

1. Recomendaciones generales

- Control periódico del aumento de peso y talla

- Asegúrese de que el niño esté cómodo durante la comida

- En función de la gravedad de la distonía, tenga en cuenta las necesidades aumentadas de energía y líquidos, y
- Considere la opción de utilizar una sonda (al menos por la noche).

2. Niños con problemas leves de masticación y deglución

Los productos adecuados para la dieta de estos niños son:

- Papillas de leche y cereales

- Purés de verduras con cereales o patata
- Purés de fruta con papillas de leche y cereales
- Distribución de la ingesta en comidas pequeñas y frecuentes; puede darse una «recena» antes de irse a la cama.

A fin de garantizar una dieta equilibrada, se deben dar a diario dos papillas de leche y cereales, un puré de verduras y uno de fruta con cereales.

En función de las necesidades energéticas individuales del niño, se pueden enriquecer las comidas con dextrinomaltoza o aceites vegetales de alta calidad o nata (consulte las dosis recomendadas al nutricionista de su centro de tratamiento). En casos particulares, se puede utilizar también el polvo de la fórmula artificial sin proteínas enriquecida con micronutrientes. Para triturar la comida, se puede utilizar una batidora de mano o de vaso.

3. Niños con problemas nutricionales graves

- Consulte el punto 2
- Prepare la comida lo más concentrada posible (con poco líquido) para reducir el volumen. Sin embargo, siempre debe administrarse el líquido necesario según las recomendaciones.
- Si ninguna de las otras recomendaciones funciona, se debe recurrir a una sonda nasogástrica o una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

4. Alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía

- La alimentación enteral (por tubo) puede darse de forma exclusiva o parcial. Los niños que siguen con ganas de comer pueden tener una alimentación «normal» durante el día y recibir los alimentos restantes más tarde, por ejemplo de noche, mediante una bomba de nutrición enteral.
- Se recomienda el uso de una nutrición enteral totalmente equilibrada. Sin embargo, en la mayoría de los casos esta debe complementarse con suplementos energéticos.
- Se debe comprobar periódicamente que la composición de la nutrición enteral satisfaga todos los nutrientes y requisitos de energía.

	Alimentos	Fuente de proteínas	mg de lisina por 1 g de proteína
1	Pan, pasta, sémola, copos de cereales, harina, galletas sin leche ni huevo	Trigo, espelta, maíz, mijo	30
2	Pan, pasta, copos de cereales, harina, galletas sin leche ni huevo	Centeno, avena, cebada, arroz	40
3	Derivados de cereales y productos de panadería con un bajo porcentaje de leche ¹ o huevo, p. ej., gachas, galletas y tartas	Trigo, espelta, maíz, mijo, centeno, avena, cebada, arroz, huevo, leche ¹	40
4	Derivados de cereales y productos de panadería con un alto porcentaje de leche ¹ o huevo, p. ej., papillas de leche y cereales, crepes, tortitas, bollería	Leche ¹ , huevo, trigo, espelta, maíz, mijo, centeno, avena, cebada, arroz	60
5	Fruta, p. ej., zumos y polos de frutas, potitos, mermelada, jalea, gelatina comercial	Fruta, gelatina	40
6	Preparados vegetales, como salsas y sopas de verduras, ketchup, sin carne, huevo ni leche ¹	Verduras	50
7	Preparados vegetales con leche ¹ o huevo	Verduras, huevo, leche ¹	60
8	Derivados de patata, como cremas y salsas con leche ¹ o huevo, o derivados de soja	Patata, soja y otras legumbres, huevo, leche ¹	60
9	Leche ¹ y todos los productos lácteos, levadura de panadería	Leche ¹ , levadura	70
10	Carne y salchichas	Carne	80
11	Chocolate y cacao sin leche	Cacao	30
12	Chocolate con leche	Cacao, leche ¹	50

Tabla 5: Las cifras son valores medios tomados de la base de datos de alimentos Nutribase (incl. el código federal de alimentos BLS II.3)

¹Leche hace referencia también a productos lácteos como queso, yogur, requesón, leche desnatada, leche en polvo, etc.



Tratamiento de emergencia domiciliario

(después de consultar con el centro de tratamiento)

Procedimiento general

- Se debe reducir la ingesta de lisina al menos en un 50%. A continuación, aumentar gradualmente la ingesta de proteínas a lo largo de 1-3 días hasta llegar a la cantidad habitual.
- Se deben evitar los alimentos ricos en lisina, incluidos leche y productos lácteos, verduras y frutas ricas en lisina (elijer productos exclusivamente del grupo de color verde)
- En la medida de lo posible, continuar dando la cantidad habitual de la fórmula especial de aminoácidos
- Enriquecer las bebidas con dextrinomaltsa/azúcar (consulte la tabla sobre la solución de dextrinomaltsa).

Lactantes y niños pequeños

Ofrezca cada breves intervalos de tiempo la fórmula especial sin lisina y baja en triptófano (consulte la formulación en el plan dietético). Esta fórmula puede sustituir temporalmente las tomas de leche durante un máximo de dos días. Si no se ingiere la cantidad suficiente (al menos la cantidad total de fórmula prescrita habitualmente), debe administrar también una bebida o agua con dextrosa o dextrinomaltsa (consulte la tabla sobre la solución de dextrinomaltsa).

En lactantes y niños pequeños, la dieta a «cero proteínas», es decir, solo con la fórmula especial sin lisina, es adecuada para un máximo de 24 horas. Como muy tarde, el segundo día se debe reintroducir (algo de) lisina e ir aumentando esta cantidad de la siguiente manera:

Día 2: 50% de la cantidad habitual diaria

Día 3: 75-100% de la cantidad habitual diaria

Día 4: total de la cantidad habitual diaria

Es importante seguir administrando calorías suficientes, incluso cuando se haya reintroducido la cantidad habitual de la lisina, para lo cual se pueden enriquecer las bebidas con dextrinomaltsa.

Carnitina

La dosis de carnitina se duplica durante el periodo del tratamiento de urgencia.

Edad	Solución de dextrinomaltsa		Cantidad diaria
	%	kcal / 100 ml	
Años			ml
0-1	10-15	40-60	150-200 / kg de peso
1-2	15	60	120 / kg de peso
2-6	20	80	1200-1500
6-10	20	80	1500-2000
> 10	25	100	2000

Tabla 6: Solución de dextrinomaltsa en caso de