

**Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal**

Trabajo Fin de Máster

**Manejo nutricional en Aciduria
Glutárica tipo I en población infantil.**

Máster Universitario en Nutrición Personalizada y

Comunitaria

Edición 2017-2018

Estudiante: Lucía Gascón Sánchez

Tutor/a: Dra. Carla María Soler Quiles

RESUMEN

La aciduria glutárica tipo 1, con una prevalencia de 1 cada 100.000 nacidos, es una enfermedad metabólica producida por un error congénito autosómico recesivo del metabolismo de la lisina, hidroxilisina y del triptófano, causada por la deficiencia hereditaria de la enzima glutaril CoA deshidrogenasa por una mutación en el gen GCDH. Uno de los problemas de esta patología es que no existe un tratamiento clínico consensuado, y mucho menos dietoterapéutico. Por ello, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la enfermedad: etiología, diagnóstico, sintomatología y sus tratamientos, así como llevar a cabo un estudio observacional para poder conocer los problemas a los que se enfrentan estos pacientes así como evaluar sus pautas dietéticas. Tras la búsqueda bibliográfica, se ha podido observar la importancia de la introducción de esta patología en el cribado neonatal y la eficacia del tratamiento nutricional y de emergencia para la mejora de supervivencia de estos pacientes, aunque la eficacia de algunos suplementos todavía no está demostrada. Respecto al estudio poblacional, los familiares resaltaron la falta de un protocolo terapéutico común, así como la importancia de elaborar una guía con un tratamiento dietoterapéutico. En conclusión, aunque en las últimas décadas se ha avanzado mucho en cuanto a la investigación de la aciduria glutárica tipo 1, son necesarios más estudios con el fin de disminuir las crisis agudas para mejorar y aumentar la calidad de vida de los pacientes con AG1.

Palabras clave: Aciduria glutárica tipo 1, tratamiento, diagnóstico, cribado neonatal, genética y encefalopatía

ABSTRAC

The Glutaric aciduria type 1, with a prevalence of 1 in a 100,000 births, is a metabolic disease caused by an autosomal recessive congenital error of lysine, hydroxyl and tryptophan metabolism, produced by the hereditary deficiency of the glutaryl CoA enzyme dehydrogenase due to a mutation in the GCDH gene. One problem of this pathology is that there is no consensual clinical treatment, and certainly not diet therapy. Therefore, the objective of this work was to carry out a bibliographic review about this disease: etiology, symptomatology, diagnosis, and treatments as well as to carry out an observational study to know problems encountered by these patients as well as to evaluate their dietetic patterns. After the review, it has been possible to observe the importance of the introduction of this pathology in neonatal screening and the efficacy of nutritional and emergency treatment, for the improvement of patients' survival; although the effectiveness of some dietary supplements has not yet been demonstrated in some patients. Regarding the population study, the families of these patients highlighted the lack of a common therapeutic protocol; that is why it is important to elaborate a guide with a dietary treatment. In conclusion, much progress has been made in recent decades in glutamic aciduria type 1 research, however further studies are needed in order to reduce acute attacks, to improve and increase the quality of life of patients with this pathology.

Key words: Glutaric aciduria type 1, treatment, diagnosis, neonatal screening, genetics and encephalopathy

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Localización de los grupos étnicos donde es frecuente la AG1	1
Figura 2: Gen GCDH ubicado en la cromátida del cromosoma 19	2
Figura 3: Representación mutaciones puntuales y nonsense	2
Figura 4: Fenotipo de AG1	4
Figura 5: Relación síntomas y enfermedad neurológica	5
Figura 6: Esquema de bases terapéuticas de Acidura glutárica tipo 1	6
Figura 7: Estructura de antecedentes	11
Figura 8: Ácido quinolínico como causante de la neuropatogenia de AG1	12
Figura 9: Daño neurotóxico AG1.....	13
Figura 10: Imagen de tomografía computarizada y la evolución de los hallazgos En el cerebro de un paciente con AG1.....	23
Figura 11: Algoritmo de diagnóstico de AG1	25
Tabla 1: Clasificación de la muestra por edades	9
Tabla 2: Hallazgos neuroradiológicos de la enfermedad por autores.....	16
Tabla 3: Signos y síntomas clínicos y neuroradiológicos de AG1.....	21
Tabla 4: Tratamiento de mantenimiento metabólico	32
Tabla 5: Tratamiento de emergencia en pacientes ambulatorios hasta los seis años.....	36
Tabla 6: Tratamiento de emergencia en pacientes hospitalizados hasta los seis Años	37
Gráfico 1: Respuestas cuestiones Atención Sanitaria	42
Gráfico 2: Respuestas cuestiones Clínica	44
Gráfico 3: Respuestas cuestiones Alimentación	46

ABREVIATURAS

AG1: Aciduria Glutámica tipo 1

AG: Ácido glutámico

3-OH-AG: Ácido 3-hidroxiglutámico

Glutaril CoA deshidrogenasa: Glutaril Coenzima A deshidrogenasa

GCDH: Glutaril CoA deshidrogenasa gen

C5DC: Glutarilcarnitina

CG/EM: Cromatografía de gases/ Espectrometría de masas

ET: Espectrometría de masas en tándem

NMDA: N-metilo-d-aspartamo

GABA: ácido gama-aminobutírico

NO: Óxido nítrico

TC: Tomografía computarizada

IRM: Resonancia Magnética

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Genotipo y fenotipo de la patología	2
1.2. Sintomatología, diagnóstico y tratamiento de la patología.....	4
2. OBJETIVO DEL ESTUDIO	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.1. Revisión bibliográfica: Antecedentes.....	8
3.2. Estudio observacional.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
4.1. ANTECEDENTES.....	10
4.1.1. Neuropatogenia	11
4.1.2. Enfermedades asociadas a AG1	17
4.1.3. Diagnóstico.....	19
4.1.4. Tratamiento	29
4.1.5. Alimentación infantil	41
4.2. ESTUDIO EN FAMILIAS DE AG1.....	42
4.2.1. Análisis de las encuestas.....	42
5. CONCLUSIÓN	51
6. BIBLIOGRAFÍA	53
7. ANEXOS	64
ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO	64
ANEXO II: ENCUESTA SOBRE LA PROBLEMÁTICA DE LA ENFERMEDAD A NIVEL DE LAS FAMILIAS.....	70
ANEXO III: BORRADOR DEL RECETARIO DE PLATOS HIPOPROTEICOS PARA PACIENTES CON ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1	73
ANEXO IV: TRÍPTICO EXPLICATIVO SOBRE LA ENFERMEDAD AG1.....	8590

1. INTRODUCCIÓN

La aciduria glutárica tipo 1 (enfermedad AG1) fue reportada por primera vez en 1975 por Goodman y colaboradores (1975) y se estima que tiene una incidencia mundial de 1 cada 110.000 (Lindner et al., 2004 ; Kölker et al., 2007) y una prevalencia de 1 cada 100.000 recién nacidos (Lindner et al., 2004).

La enfermedad es altamente frecuente (hasta 1: 300) entre ciertos grupos étnicos, en los cuales se conocen cinco aislados genéticos que muestran una alta frecuencia de portadores (hasta 1:10) e incidencia (hasta 1: 250). En la **figura 1** se muestra su distribución, y son: (1) el Oji-Cree First Naciones en Manitoba y Western Ontario, Canadá (Haworth et al., 1991), (2) la comunidad Amish en el condado de Lancaster, Pensilvania, EE. UU. (Morton et al., 1991), (3) los viajeros irlandeses en la República de Irlanda y el Reino Unido (Naughten et al., 2004), (4) la tribu india Lumbee en Carolina del Norte, Estados Unidos (Basinger et al., 2006), y (5) los Xhosa y otros subgrupos de la población negra sudafricana (van der Watt et al., 2010).

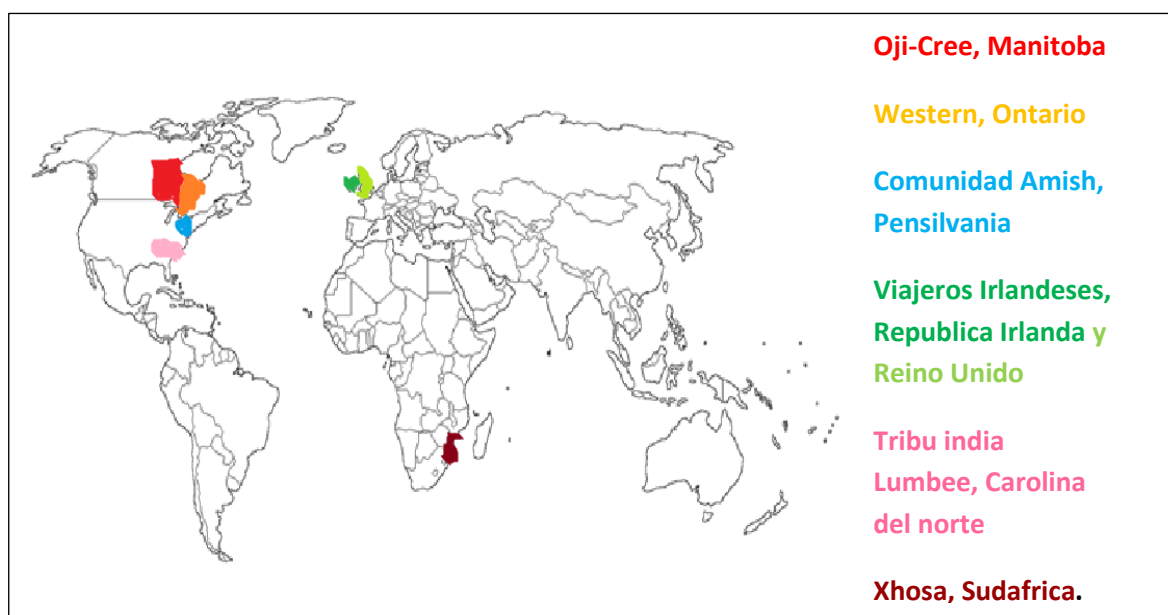


Figura 1. Localización de los diferentes grupos étnicos donde es frecuente la enfermedad. Elaboración propia.

En cualquier caso, se trata de un trastorno metabólico autosómico recesivo producido por el defecto hereditario de la enzima glutaril CoA deshidrogenasa debido a la mutación del gen GCDH (glutaril Coenzima A deshidrogenasa gen) (Hedlund et al 2006). Dicho gen está situado en el brazo largo del cromosoma 19 (19p13.2) (**figura 2**) y codifica una proteína implicada en la degradación de L- lisina, L- hidroxilina y L- triptófano. (Greenberg et al., 1995; Fu et al., 2004).

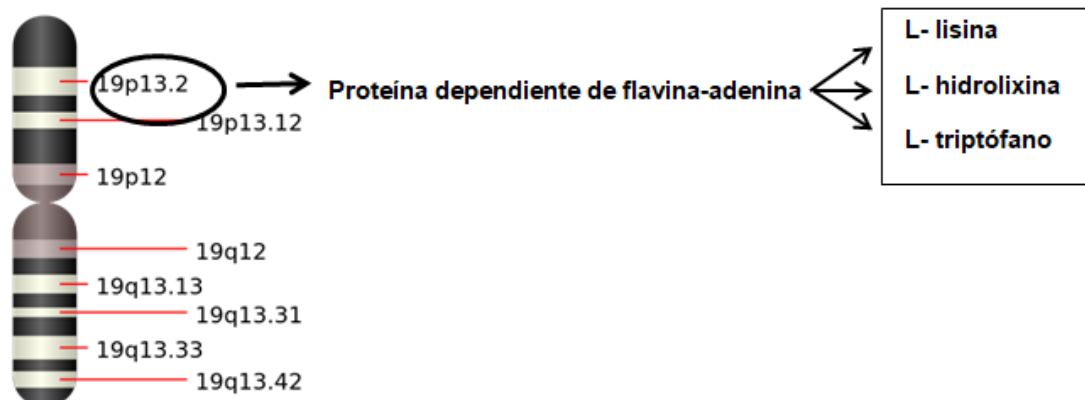


Figura 2. Gen GCDH ubicado en la cromátida del cromosoma 19. Elaboración propia.

1.1. Genotipo y fenotipo de la patología

a) Genotipo

Se han descrito más de 200 mutaciones causantes de la enfermedad (Goodman et al., 1998; Zschocke et al., 2000). La más común es la *R402W* que conserva sólo alrededor del 3% de actividad enzimática mientras que otras mutaciones como la *A421V*, en el mismo exón, tienen una actividad enzimática de aproximadamente el 40% respecto a lo normal (Goodman et al., 1998).

La mayoría de las mutaciones del gen que se han descrito son mutaciones puntuales o moleculares, es decir, se producen por un cambio en un solo nucleótido o en un número reducido de nucleótidos. Estas variaciones puntuales, representadas en la **figura 3**, pueden ser de tipo (I) missense mutation, donde hay un cambio en una de las bases del ADN, de forma que se codifica para un aminoácido que no se debe, alterándose la función de la proteína, o (II) nonsense mutation, donde también hay un cambio en la base del ADN, pero en este caso el nuevo triplete que se forma limita el final de la cadena de aminoácidos truncando la proteína y su función.

Normal	<u>AUG</u> <u>AAG</u> <u>UUU</u> <u>GGC</u> <u>UAA</u> Met — Lys — Phe — Gly — Stop
Missense	<u>AUG</u> <u>AAG</u> <u>UUU</u> <u>AGC</u> <u>UAA</u> Met — Lys — Phe — Ser — Stop
Nonsense	<u>AUG</u> <u>UAG</u> <u>UUU</u> <u>GGC</u> <u>UAA</u> Met — Stop

Figura 3. Representación de las mutaciones puntuales y nonsense. Elaboración propia

Las variantes patogénicas que se describen en el gen GCDH pueden ser desde mutaciones leves que conservan una actividad enzimática residual suficiente y que puede dar lugar a una excreción baja o normal de ácido glutárico hasta mutaciones graves que conducen a una inexistente actividad enzimática residual; este último tipo de mutación es el que corresponde con el *patrón metabólico de la enfermedad*, es decir, la deficiencia de enzima glutaril CoA deshidrogenasa que caracteriza a la aciduria glutárica tipo 1 (Lisyova et al., 2016).

b) Fenotipo

La deficiencia de glutaril CoA deshidrogenasa, implicada en la degradación final de la lisina, hidroxilisina y triptófano, se caracteriza por la acumulación de ácido glutárico (AG), ácido 3-hidroxiglutarico (3-OH-AG), ácido glutacónico en menor medida, y glutarilcarnitina en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo. Estos se detectan mediante cromatografía de gases/ espectrometría de masas en tándem para detectar la glutarilcarnitina (C5DC). Estas pruebas son utilizadas en el cribado neonatal.

En función de la excreción de ácido glutárico en la orina se han descrito dos subgrupos de pacientes; los pacientes con baja excreción ($AG < 100 \text{mmol/mol}$ de creatinina) y los excretadores altos ($AG > 100 \text{mmol/mol}$ de creatinina), ambos con el mismo riesgo de desarrollar lesiones neurológicas, por lo que no se debe considerar que ninguno de los pacientes tengan un fenotipo clínico leve (Christensen et al., 2004; Kölker et al., 2006).

Por tanto, podría existir una correlación entre la actividad enzimática residual y la excreción de ácido glutárico en la orina, que puede considerarse el fenotipo bioquímico, como se representa en la **figura 4**. En estudios anteriores no se pudo demostrar una asociación entre el fenotipo (nivel de excreción de la orina) y la gravedad de la lesión genética (Christensen et al., 2004). Sin embargo, nuevos estudios defienden que podría haber relación entre un alto fenotipo de excreción y un mayor riesgo para la acumulación de ácido glutárico cerebral y un riesgo mayor neuroaxonal a pesar de un curso clínico similar, comparándolo con los pacientes con baja excreción (Harting et al., 2015, Zhang et al 2017). Por lo tanto las investigaciones recientes defienden que es probable que a mayor excreción de ácidos orgánicos tóxicos mayor riesgo neuronal.

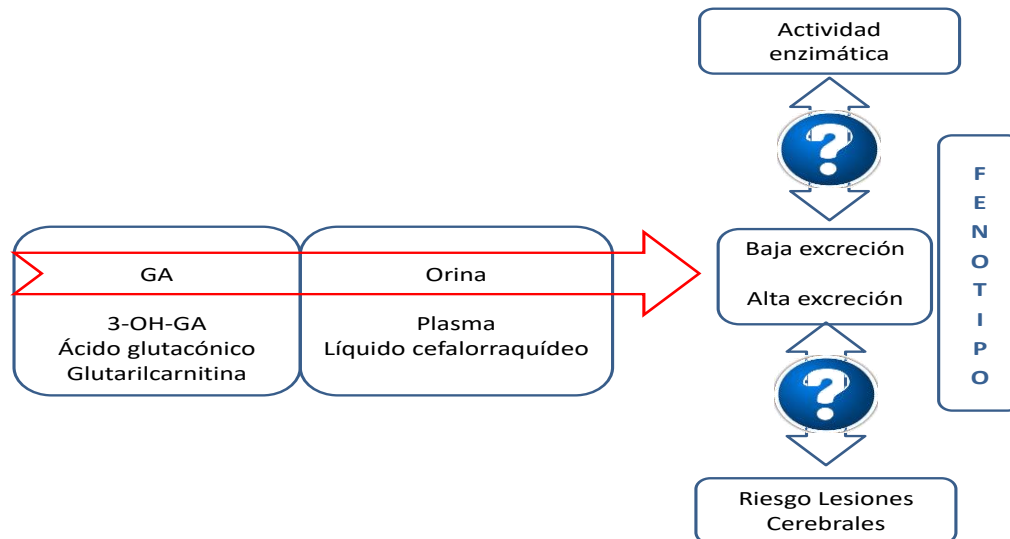


Figura 4. Fenotipo de AG1. Elaboración propia

1.2. Sintomatología, diagnóstico y tratamiento de la patología

Referente a la **sintomatología** de la enfermedad, en la mayoría de los casos cursa con macrocefalia al nacer, o poco después del nacimiento, y síntomas neurológicos inespecíficos como la hipotonía muscular y el retraso en el desarrollo motor (Renaud et al., 2012).

Sin el tratamiento, el 90% de los pacientes comienzan a presentar los síntomas entre los 3 meses y los 3 años de vida, periodo de desarrollo cerebral donde puede producirse alteración neurológica grave provocada tras una crisis encefalopática. Esta crisis puede estar causada por enfermedades intercurrentes como una infección, enfermedad febril, ayuno, gastroenteritis, vacunación o una intervención quirúrgica. La enfermedad neurológica puede aparecer también de forma silenciosa o asintomática sin necesidad de una crisis encefalopática (Kölker et al., 2006).

Algunos de los síntomas que se producen antes de una crisis encefalopática son falta de apetito, fatiga, sueño, debilidad muscular, hipotonía y vómitos, como se puede observar en la **figura 5**. Una vez producida la crisis encefalopática la secuela neurológica característica es la lesión estriatal bilateral aguda, que deriva en un trastorno del movimiento complejo. De hecho, después del evento agudo, la mayoría de los pacientes tienen distonía residual grave, y difícil de tratar, que deriva en problemas en el habla, la deglución, retraso para caminar y otras habilidades motoras y problemas respiratorios que contribuyen a aumentar la mortalidad. (Renaud et al., 2012).

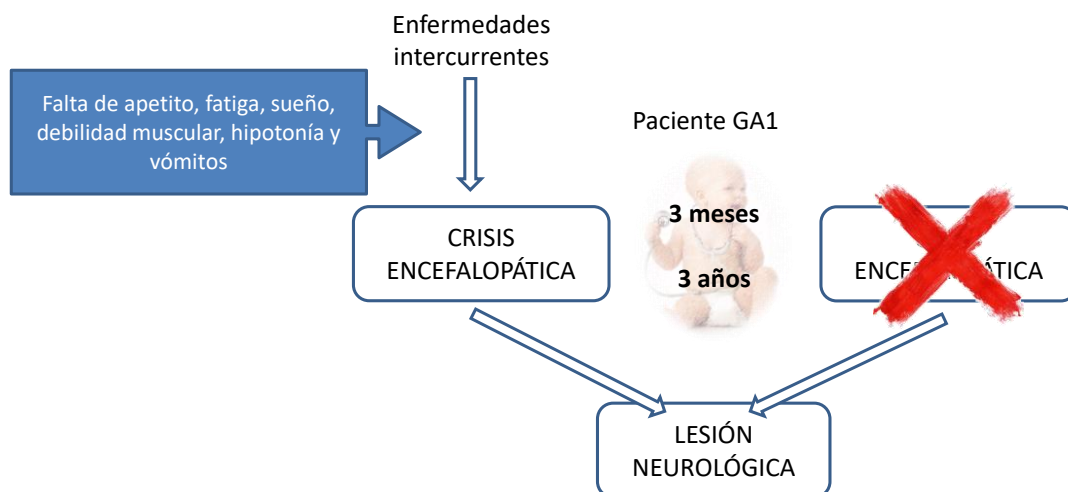


Figura 5. Relación síntomas y enfermedad neurológica. Elaboración propia.

No obstante, y antes de que comiencen los síntomas, pueden aparecer pacientes con enfermedad neurológica en ausencia de crisis encefalopática (Busquets et al., 2000). Estos pacientes pueden presentar síntomas neurológicos inespecíficos como dolores de cabeza, contracciones musculares, mala coordinación, pérdida de equilibrio, vértigo, marcha atáxica transitoria, desmayos después del ejercicio. Los pacientes con una aparición tardía de la enfermedad están caracterizados por desarrollar de forma gradual hipotonía y distonía sin sufrir la crisis encefalopática.

Para evitar todo esto, una de las claves en esta patología es el **diagnóstico temprano**, ya que si el paciente no recibe el tratamiento al no ser diagnosticado, aparecen síntomas asociados como disminución del nivel de conciencia, pérdida de coordinación, problemas de equilibrio, espasticidad muscular, convulsiones y distonía, incluso coma.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de enfermedades neurológicas en estos pacientes y mejorar el diagnóstico, se ha incluido la enfermedad aciduria glutárica tipo 1 en el **cribado de recién nacidos o prueba del talón**, que se realiza mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas para evaluar los niveles de ácidos orgánicos, y espectrometría de masas en tándem para las acilcarnitinas. (Horster et al., 2017).

Para mejorar el estado de los pacientes con esta patología, durante las últimas décadas se han estudiado los posibles **tratamientos**. En cualquier caso, el tratamiento debe comenzar antes del inicio de los síntomas neurológicos irreversible, ya que de esta manera se puede prevenir el desarrollo de crisis encefalopáticas, pudiéndose considerar una enfermedad tratable.

Las bases terapéuticas (**Figura 6**) consisten en disminuir las concentraciones de glutaril CoA, AG y 3-OH-GA con una dieta baja en el aminoácido lisina, combinada con la administración adicional de aminoácidos ramificados con triptófano reducido, los cuales contienen los aminoácidos esenciales para mantener un crecimiento óptimo en el paciente y la prevención del agotamiento de carnitina mediante suplementos de la misma.



Figura 6. Esquema de las bases terapéuticas de Aciduria glutárica tipo 1. Elaboración propia.

Por otro lado, el *tratamiento de mantenimiento* no es suficiente para evitar las crisis encefalopáticas, por lo que es muy importante que se aplique el *tratamiento de emergencia* durante las enfermedades intercurrentes. Este consiste en la restricción de proteína durante las primeras 24-48 horas, aumento de la ingesta de energía para prevenir o revertir el estado catabólico, evitar el ayuno prolongado, administrar insulina en el caso de hiperglucemias y suplementos de carnitina para prevenir el agotamiento de la misma, ya que la L-carnitina es una sustancia segura y natural que ayuda a las células del cuerpo a generar energía y a eliminar los residuos tóxicos, ayudando a los mecanismos de desintoxicación, junto con líquidos intravenosos para equilibrar los electrolitos y el estado del pH.

La correcta aplicación del diagnóstico oportuno y tratamiento terapéutico han reducido la frecuencia de las crisis encefalopáticas agudas y los trastornos del movimiento, y por consiguiente la mortalidad y morbilidad de los pacientes con AG1 que han sido diagnosticados de forma temprana. (Kölker et al., 2006; Heringer et al., 2010; Couce et al., 2013; Boy et al., 2013).

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A pesar de las investigaciones llevadas a cabo durante las últimas décadas sobre la enfermedad AG1, todavía existen diferencias significativas en cuanto a los enfoques utilizados en el diagnóstico y el tratamiento de la misma, existiendo una gran variabilidad en el resultado clínico y neurológico de los pacientes, dependiendo del método de diagnóstico, es decir, si este se ha llevado a cabo antes o después de la manifestación de los síntomas y del tratamiento pautado. Por ello, **el objetivo general** del estudio, fue conocer y evaluar toda la información y los avances que se han llevado a cabo en cuanto al diagnóstico y al tratamiento de la AG1. Además, para poder verificar la información recopilada, se realizó un estudio observacional con pacientes de AG1.

Para conseguir esto, se propusieron los siguientes **objetivos secundarios**:

- Llevar a cabo una revisión bibliográfica de la enfermedad AG1 con el fin de conocer la sintomatología, métodos diagnósticos y tratamientos estudiados hasta el momento para conocer los antecedentes de esta patología.
- Detectar los problemas a los que se enfrentan las familias de pacientes de AG1
- Analizar la percepción en cuanto a la enfermedad de los familiares de pacientes de AG1 sobre la nutrición, alimentación y sistema sanitario.
- Diseñar un tríptico sobre la enfermedad con una narrativa clara, fácil y sencilla de comprender, destinado tanto a las familias de pacientes como a la población en general para dar a conocer esta enfermedad.
- Elaborar un recetario de platos bajos en proteínas, para poder trabajar en talleres, y que sirvan de base para planificar menús semanales hipoprotéicos para las familias con AG1.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se dividió en dos partes: una **revisión bibliográfica** para estudiar los antecedentes de una enfermedad poco conocida como es la AG1 y una segunda parte donde se realizó un **estudio observacional** de pacientes con AG1.

3.1. Revisión bibliográfica: Antecedentes

En primer lugar se llevó a cabo la revisión bibliográfica de documentos científicos, incluyendo artículos científicos y otras revisiones bibliográficas, sobre la patología, como por ejemplo sintomatologías observadas, avances respecto al diagnóstico y tratamiento, entre otros, con el objetivo de comprobar y/o demostrar si existe una evidencia clara en cuanto al tratamiento de dicha enfermedad.

En la búsqueda inicial se encontraron 27 artículos. Después, se llevó a cabo una segunda búsqueda y búsqueda inversa, a partir de la bibliografía de alguno de ellos, y se encontraron 63 artículos más. De alguno de ellos no se pudo encontrar el artículo entero y se utilizó el resumen para introducir el tema que se trata y respaldar consideraciones de otros autores.

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Scopus, Embase y Web of Knowledge de revisiones bibliográficas y artículos científicos publicados tanto en España como a nivel mundial empleando para ello la opción de búsqueda avanzada en ambas bases de datos donde el idioma seleccionado fue inicialmente el inglés y ampliado posteriormente al castellano. Dado que es una enfermedad rara con poca información al respecto, los años cubiertos de búsqueda han sido de 1975 a 2018, es decir, la actualidad.

Con el objetivo de extender la búsqueda a conceptos más específicos y términos relacionados, se continuó la búsqueda bibliográfica en Google Scholar y Science Direct, donde se siguió la misma estrategia de búsqueda. Las búsquedas en internet también se ampliaron a diferentes sitios web, incluyendo las sociedades internacionales y nacionales de los errores innatos del metabolismo y las asociaciones familiares.

La búsqueda de artículos científicos en dichas bases de datos se ha realizado empleando palabras clave, tales como "aciduria glutárica tipo 1", "tratamiento", "diagnóstico", "encefalopatía", "genética", "cribado neonatal", principalmente y relacionando los términos entre ellos con (AND/OR).

3.2. Estudio observacional

Para la realización de esta parte del trabajo, se contactó con una asociación de afectados de AG1 en Madrid, que presentaron disposición de colaboración desde el primer momento. La asociación se ha formado recientemente y está formada por 35 familias, aunque sólo 15 participó en el estudio. De estos 15 pacientes 5 eran chicos y 9 chicas, con edades comprendidas entre 1 año y 15 años (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la muestra por edad

Rango de Edad	Muestra
1-3 años	8
3-6 años	3
>6 años	4

A pesar de que la muestra estaba formada por 15 pacientes, no todas ellas contestaron todas las preguntas por lo que el cálculo de porcentajes de cada respuesta se ha hecho en base a la n (frecuencia de respuesta). Los motivos por los que no se contestaron todas las preguntas son: (1) falta de comprensión, (2) No se utiliza lo que se pregunta (Las fórmulas especiales y (3) No se sigue una pauta alimentaria.

Para llevar a cabo el estudio se les presentó a las familias el consentimiento informado (**Anexo I**) y se les dio una charla informativa donde pudieron resolver sus dudas así como transmitieron su problemática

Además, para poder extraer datos relevantes, que pudieran ser comparados con la bibliografía se diseñó una encuesta (**Anexo II**) de 16 preguntas, relacionadas con la atención sanitaria recibida, la parte clínica y alimentación de la enfermedad

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ANTECEDENTES

En 1975, Goodman y colaboradores (1975) comenzaron a investigar sobre la enfermedad aciduria glutárica tipo 1 describiendo a dos hermanos afectados por un trastorno severo del movimiento, caracterizado por la excreción urinaria de elevadas cantidades de ácido glutárico y una actividad reducida de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa. Más adelante Gregersen y colaboradores (1977) observaron también unos hermanos daneses con características similares, así como Kyllerman y colaboradores (1977) que publicaron un estudio donde sus pacientes suecos tenían trastornos del movimiento, los cuales habían aparecido tras una crisis aguda parecida a una encefalitis.

Por tanto, han pasado más de 40 años desde que se describió por primera vez la enfermedad, y en este tiempo se han ampliado las investigaciones sobre ella, conociéndola ya como una enfermedad metabólica producida por un error congénito autosómico recesivo del metabolismo de la lisina, hidroxilisina y del triptófano, causada por la deficiencia hereditaria de la enzima glutaril CoA deshidrogenasa, la cual produce elevadas concentraciones de ácido glutárico, ácido 3-hidroxiglutarico, ácido glutacónico y glutaril carnitina en tejidos y algunos fluidos (Boy et al, 2017).

Aunque todavía queda mucho por conocer e investigar, son diferentes puntos los que se han estudiado a lo largo de este tiempo y que se estudiaron a lo largo de la revisión bibliográfica. En la **figura 7** se muestra un esquema de los puntos tratados.

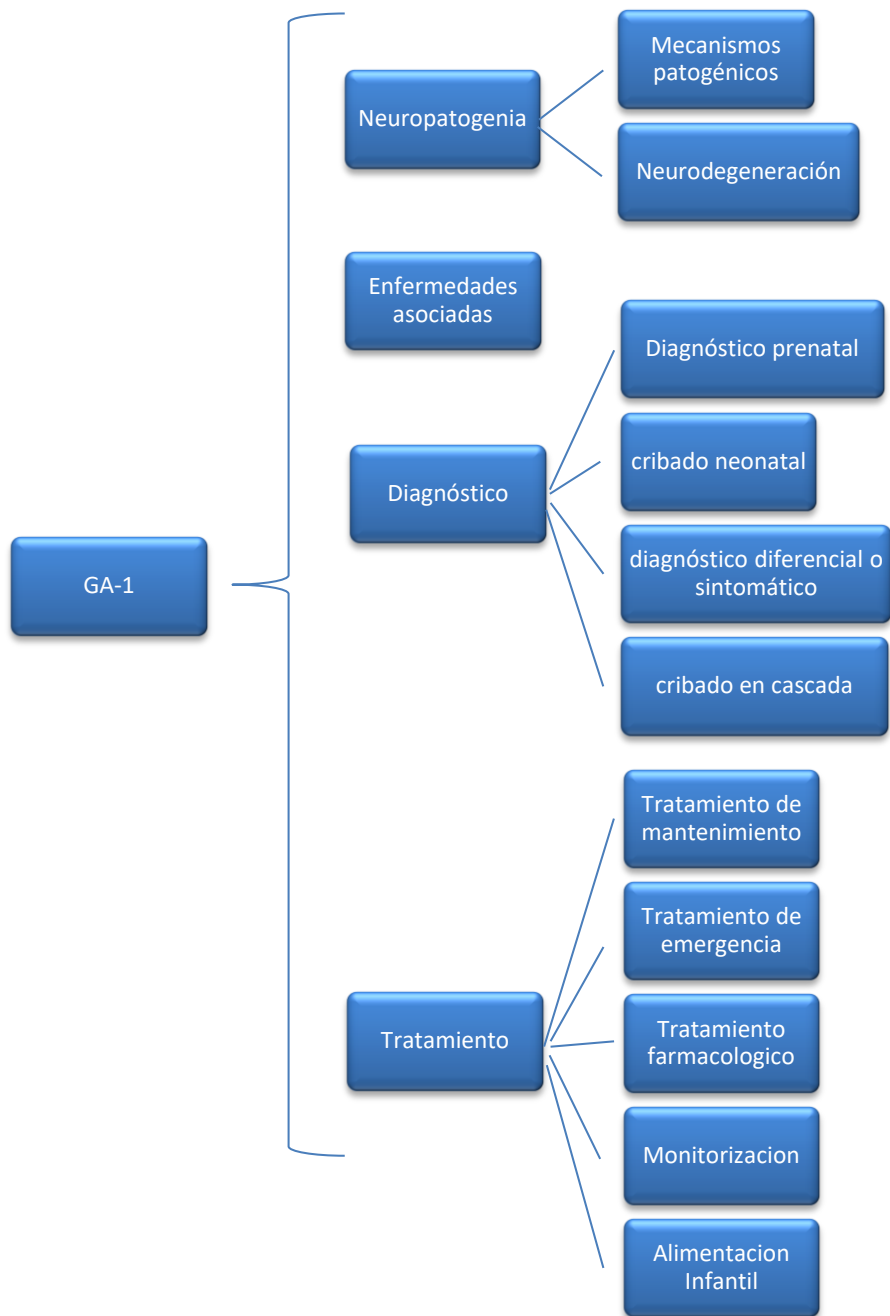


Figura 7. Estructura de Antecedentes. Elaboración propia

4.1.1. Neuropatogénia

A) Mecanismos patológicos de la enfermedad

Heyes y colaboradores (1987) propusieron al ácido quinolínico como posible causante de la neuropatología de la AG1 (**Figura 8**). Su hipótesis se basaba en que la enzima glutaril CoA deshidrogenasa, que se encuentra deficiente, no metaboliza el sustrato derivado del triptófano en la dieta, y este al no ser sintetizado podría convertirse en ácido quinolínico e ir acumulándose en el cerebro. Se ha demostrado

en animales de experimentación que el mismo es una neurotoxina que produce convulsiones cuando se inyecta en el sistema nervioso central.

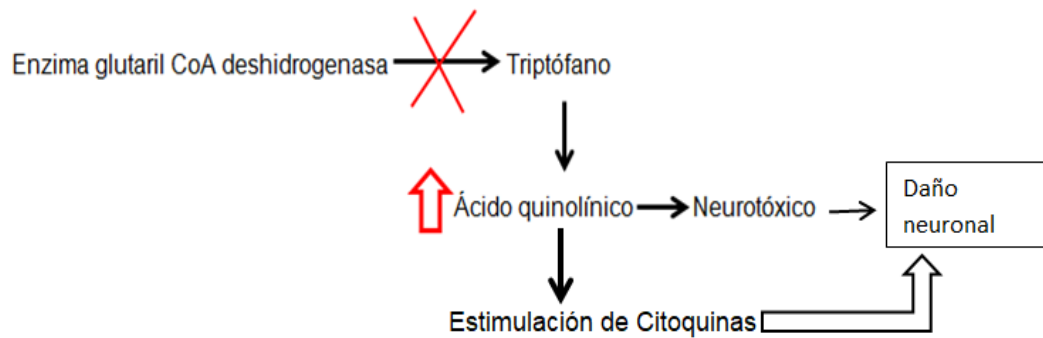


Figura 8. Ácido quinolínico como causante de la neuropatología de AG1. Elaboración propia.

Otra explicación, como se puede ver en la **figura 8**, es que la estimulación de las citoquinas induce daño neuronal que podría ser debido al aumento de la formación del ácido quinolínico (Kolker et al., 2004)

Por otra parte se han llevado a cabo estudios, tanto in vivo como in vitro, en los que observan que si se impide la acción mediante antagonistas del receptor NmMetilo-d-aspartato (MNDAs), un subtipo de receptores de Glutamato ionotrópicos implicado en el daño celular por el ácido orgánico 3-hidroxi-glutarico, el daño celular sería menor. (Kolker et al., 2004). Los ácidos orgánicos AG y 3-OH-AG son estructuralmente similares al glutamato, el principal aminoácido excitador del cerebro, y se considera que juega un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad. El 3-OH-AG induce el daño neurotóxico a través de la activación de receptores NMDA. (**Figura 9**)

Wajner y colaboradores (2004) se sumaron a la investigación sobre los mecanismos que subyacen a la degradación del SNC en los pacientes con la enfermedad. Destacan que la exotoxicidad del receptor N- Metilo-D- Aspartato, puede desempeñar un papel fundamental en la neuropatología de la enfermedad. La modulación del sistema glutamatérgico por los ácidos orgánicos implica una inhibición de la respuesta sináptica y una menor unión del glutamato. Además AG y 3-OH-AG inhiben la enzima glutamato descarboxilasa, enzima clave para la síntesis de GABA. Por otra parte el 3-OH-AG produce neurotoxicidad en las neuronas GABAérgicas. Por lo que se supuso que el ácido glutámico y el ácido-3-hidroxi-glutarico inducen un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica. (**Figura 8**)

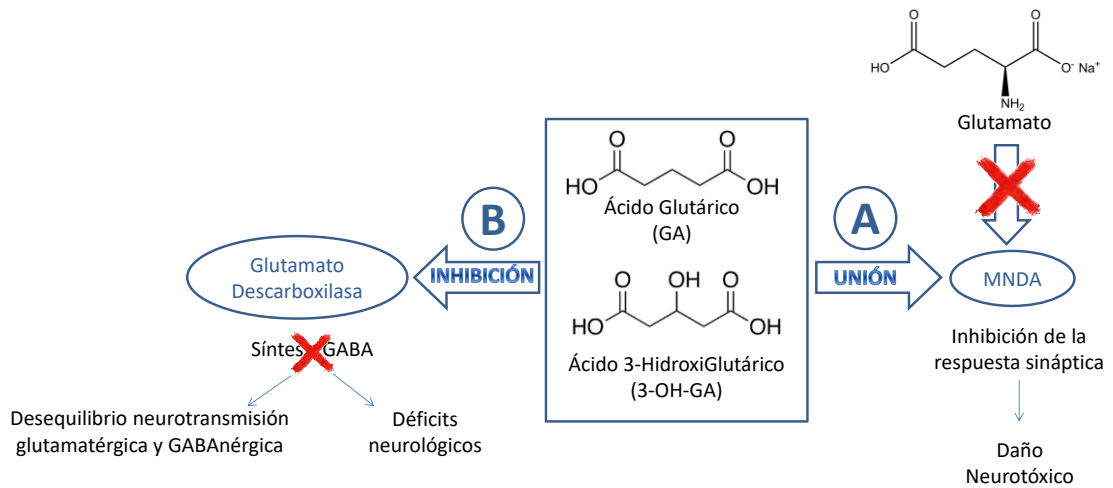


Figura 9. Daño neurotóxico de AG y 3-OH-AG a través de (A) receptores MNDAs y (B) inhibición sistema GABA. Elaboración propia.

Cada vez más estudios avalan que la acumulación del AG y el 3-OH-AG en el cerebro, son los responsables del deterioro del metabolismo energético mitocondrial, y el desequilibrio de la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria. (Sauer et al 2006; Keyser et al., 2008).

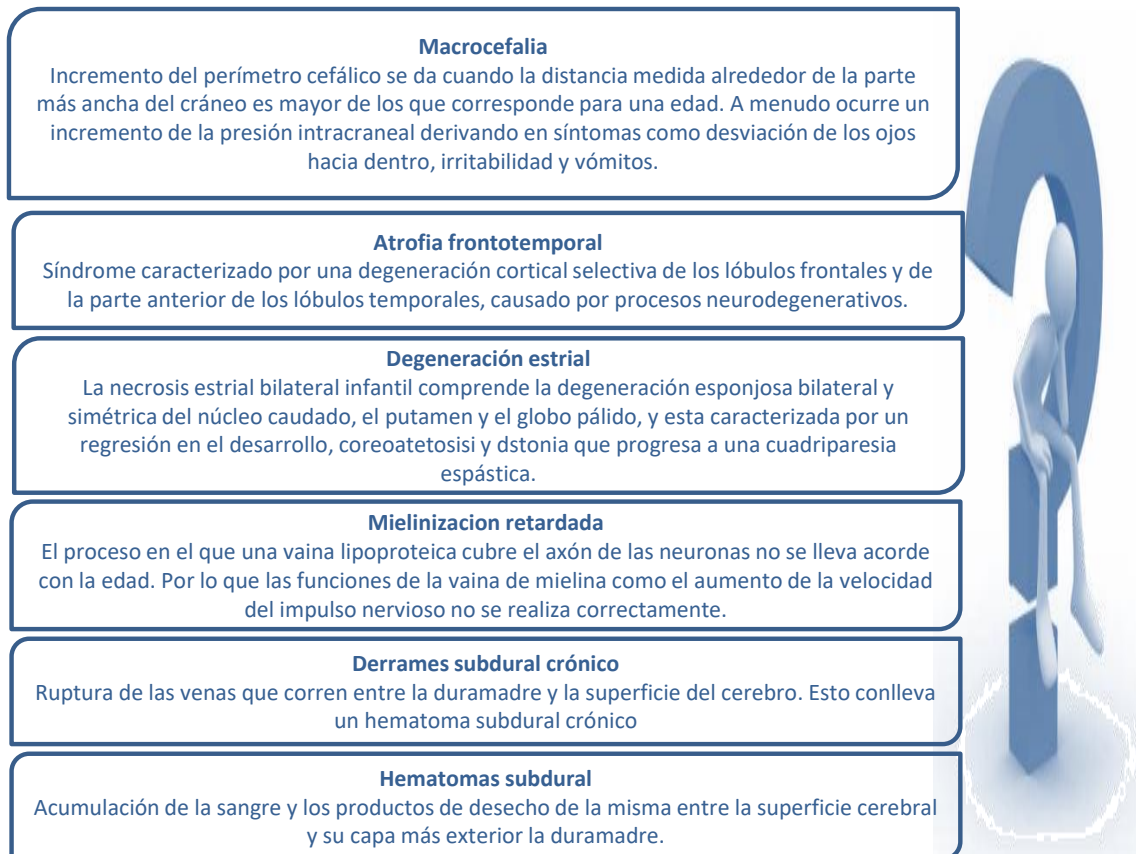
En estudios recientes se ha visto que la disminución de la síntesis GABA por la inhibición de la enzima glutamato descarboxilasa por las elevadas concentraciones de AG y 3-OH-AG van a producir déficits neurológicos severos durante el desarrollo de pacientes no tratados, incluyendo la epilepsia. (Vendramin Pasquetti et al., 2017).

Sin embargo, se ha observado a lo largo del tiempo que el ácido 3-OH-AG no es lo bastante fuerte como para ser el único que cause el daño neuronal, por lo tanto se ha sugerido que deben existir otros factores adicionales para explicar las crisis de encefalopatía aguda que se producen durante la infancia. Una de las hipótesis con las que se ha especulado es el efecto neurotóxico que produce el aumento de los niveles de NO, ya que su formación podría ser un mecanismo para amplificar el daño celular inducido por 3-OH-AG. (Kolker et al., 2004)

B) Neurodegeneración

En 1996 Hoffmann y colaboradores (1996) llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 57 pacientes para observar la gravedad de la enfermedad neurológica según la edad y el estado clínico en el momento del diagnóstico. 36 pacientes fueron diagnosticados tras la enfermedad neurológica y 21 antes de ella. En el grupo sintomático, la **macrocefalia** estuvo presente en más del 70% de los niños. También mostraban **hipotonía, iritabilidad y nerviosismo** que iban seguidos de una crisis

encefalopática aguda. En la neuroimagen pudieron observar **atrofia frontotemporal, pseudoquistes subependimarios, mielinización retardada, atrofia de los ganglios basales, derrames subdurales crónicos y hematomas**. Los pacientes diagnosticados tempranamente tuvieron signos neurológicos menores y las crisis encefalopáticas agudas fueron reversibles después del tratamiento oportuno.



Forstner y colaboradores (1999) revisaron los hallazgos clínicos y neuroradiológicos en seis niños. La macrocefalia se encontró en todos los pacientes y se observó que el primer signo de AG1 fue la **dilatación bilateral en forma de quiste de las fisuras de sylvo**, seguida de un agrandamiento progresivo frontotemporal y ventricular como ya había observado Hoffman y colaboradores (1996)

Strauss y colaboradores (2003) se unieron a las investigaciones con un estudio que incluía una muestra de 77 pacientes con AG1. En el estudio se concluyó que **la macrocefalia es el primer signo de la AG1 al nacer**, la cual puede causar hematoma subdural y hemorragia retiniana aguda. Por otra parte informa que **la necrosis estrial aguda fue la principal causa de muerte**.

Brismar y Ozand (1999) realizaron otro estudio mediante la revisión clínica y los hallazgos de la tomografía computarizada cerebral (TC) y la resonancia magnética

(IRM) de 64 pacientes. Observaron que la mitad de la muestra de pacientes estudiados padecía **macrocefalia**, y en el resto de los pacientes el inicio de la enfermedad fue agudo después de una infección e imitación de encefalitis. Se encontró también **hipoplasia cerebral** en el 61% y cambios en la sustancia blanca en el 51% de los pacientes. Se vieron espacios de líquido cefalorraquídeo en la parte anterior de los lóbulos temporales en prácticamente todos los pacientes. También se observó que las **lesiones de los ganglios basales** se presentaban como una pérdida de volumen y de señal **en la cabeza caudada y en el núcleo lentiforme bilateral**. En su estudio concluyen que si en un paciente se observan **lesiones en los ganglios basales**, es una señal de posible enfermedad de aciduria glutárica tipo 1 y más si el paciente presenta macrocefalia.

A partir de aquí, son muchos los autores que han intentado desarrollar patrones de la evaluación de la enfermedad a nivel cerebral como se muestra en el **Tabla 2**.

Respecto a los **trastornos de movimientos** típicos en la enfermedad, Gitiaux y colaboradores (2008) participaron en un estudio con 16 pacientes que realizaba una asociación entre ambos. Una vez estudiaron la muestra observaron que la mayoría de los pacientes tenían **distonía generalizada superpuesta a la hipotonía axial inicial**, característica principal a lo largo de toda la enfermedad. También pudieron ver que con la edad, la distonía móvil evolucionaba a fija uniéndose a parkinsonismo rígido cinético. Los pacientes con trastorno en el movimiento habitualmente tienen problemas orofaciales, que desencadenan en trastornos del habla, apraxia del habla y disartria hiperkinética combinada.



DISTONIA

Trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos. Estas contracciones resultan en torsiones y movimientos repetitivos. Algunas veces son dolorosas.

Teniendo en cuenta las anormalidades cerebrales características vistas en la aciduria glutárica, no sería descabellado pensar que los pacientes con AG1 tienen mayor riesgo de disfunción cognitiva. Todo ello, junto con estudios que descubren una disminución del coeficiente intelectual y disfunción cognitiva sutil en niños con AG1 (Beauchamp et al., 2009) y los pocos estudios que hay sobre las funciones cognitivas, llevan a Boy a concluir que debería introducirse la monitorización de las funciones psicológicas y la inteligencia para evaluar el nivel general de desarrollo de los pacientes, las funciones motoras y las del lenguaje (Boy et al., 2017).

Tabla 2. Hallazgos neuroradiológicos de la enfermedad por autores. Elaboración propia.

Autores	Muestra	Síntomas
Hoffman y colaboradores (1996)	57 pacientes <ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 diagnosticados tras enfermedad neurológica ▪ 21 diagnosticados antes de enfermedad neurológica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Macrocefalia (70%) ▪ Hipotonía ▪ Irritabilidad
Brizman y Ozand (1999)	64 pacientes <ul style="list-style-type: none"> ▪ 32 macrocefalia ▪ 32 inicio después de una infección 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipoplasia (61%) ▪ Cambios de la sustancia blanca (51%) ▪ Lesión en los ganglios basales
Kolker y colaboradores (2004)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atrofia fronto temporal ▪ Degeneración estriatal ▪ Mielinización retardada ▪ Pseudoquistes subependimarios ▪ Derrames subdurales crónicos ▪ Hematomas
Strauss y colaboradores (2007)	77 pacientes	Macrocefalia Necrosis estriatal aguda: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muerte ▪ Enfermedad crónica
Gitiaux y colaboradores(2008)		Trastornos del movimiento: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Distonía generalizada supuesta a hipotonía axial inicia ▪ Parkinsonismo rígido ▪ Trastorno de habla, apraxia y disartria hipercéntrica combinada
Harting y colaboradores (2009)	38 pacientes	Tanto sufriendo crisis como si no presentaban anomalías estriales (Hipoplasia cerebral; ensanchamiento de las fisuras de Silvio, espacios de LCR anterior, Pseudoquistes, cambios en la señal negra, el núcleo, sustancia blanca, el tálamo, signos de maduración tardía. Todo ello deriva en discapacidad motora .
Boy y colaboradores (2017)		Mediante resonancia magnética se observó el <i>patrón característico neuronal de AG1</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anormalidades en materia blanca y gris ▪ Ampliación de espacios de líquido cefalorraquídeo

4.1.2. Enfermedades asociadas a AG1

Qian y colaboradores (2016) realizaron una revisión sistemática sobre la aparición de AG1 y **rabdomiolisis** recurrente. Este estudio se trata clínico donde la paciente había padecido 3 veces en un año rabdomiolisis; en el tercer ingreso fue diagnosticada de AG1 mediante el análisis genético y bioquímico. Tras este descubrimiento se encontraron otros tres pacientes con la enfermedad, planteándose la posibilidad de que los pacientes con aciduria glutárica tipo 1 tuviesen mayor riesgo a padecer rabdomiolisis.



RABDOMIOLISIS

Descomposición del tejido muscular que ocasiona la liberación del contenido de las fibras musculares a la sangre, estas sustancias son dañinas para el riñón y pueden ocasionar daño renal

Ya años atrás, Chow y colaboradores (2003) redactaron un caso clínico de un paciente con aciduria glutárica tipo 1 que presentaba rabdomiolisis. Realizaron el estudio al comprobar que en la literatura ya se había informado sobre otro caso con las mismas características (Wilson et al., 1999), por lo que abrieron la puerta a una posible asociación entre ambos trastornos.

Más adelante, en 2012, un grupo de autores evaluaron un paciente de 8 años con AG1 y distonía crónica con rabdomiolisis severa asociada a una enfermedad febril. El paciente empeoró por insuficiencia renal aguda, paro cardíaco y encefalopatía hipóxica isquémica, resaltando que pacientes con AG1 y estado distónico, aunque sean mayores de seis años, tienen riesgo de sufrir rabdomiolisis, daño neurológico y riesgo de mortalidad en cualquier etapa de la vida. (Jamuar et al., 2012). Tiempo después la insuficiencia renal de este paciente se asoció con la rabdomiolisis (Pode-shakked et al., 2014).

Respecto a las **alteraciones renales** en pacientes con AG1, existen diferentes estudios que relacionan ambas patologías.

En 1997 (Poge et al., 1997) se publicó un estudio que evaluaba la manifestación clínica temprana de AG1 y síndrome nefrótico durante los primeros meses de vida de un niño con **coreoatetosis** y distonía. El niño falleció debido a la insuficiencia renal, por lo que se planteó la posible asociación entre ambas patologías.



COREOATETOSIS

Síndrome que se caracteriza por la presencia de movimientos incontrolados e involuntarios en varias zonas corporales, con carácter de atetosis (posturas retorcidas, proximales y frecuentemente alternantes) y de corea (movimientos involuntarios, breves y finalidad aparente, especialmente de la cara y las extremidades distales). Está provocado por un trastorno de las vías motoras extrapiramidales.

Siguiendo en la misma línea, Thies y colaboradores (2013) realizaron un estudio en ratones sobre las alteraciones agudas del túbulo proximal renal durante las crisis metabólicas de AG1. Demostraron que las crisis metabólicas inducidas en los ratones conducían a un patrón de expresión renal alterado y consiguiente acumulación de los ácidos orgánicos (como el AG y 3-OH-AG), lo que produce una **tubulopatía** funcional debido al aumento de proteínas de bajo peso molecular. Todo ello relaciona la función renal con la AG1.



TUBOLOPATÍA

Grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal.

Pode-Shakked y colaboradores (2014) estudiaron un caso clínico de un paciente de 6 años con diálisis que presentaba insuficiencia renal aguda después de padecer una diarrea aguda, enfermedad intercurrente de AG1. Los autores propusieron diferentes mecanismos para relacionar ambas patologías, entre ellas que la insuficiencia renal podría estar relacionada con el transporte de los ácidos orgánicos o con el fenotipo asociado a la mutación pE64D, aunque no hubo pruebas suficientes que respaldasen dicha teoría. Lo que si concluyeron es que en cualquier caso sería beneficiosa la evaluación temprana de la función renal en los pacientes diagnosticados con AG1 (Pode- Shakked et al., 2014).

En este sentido, Boy y colaboradores (2018) también observan que la función renal tiende a disminuir con la edad en los pacientes con AG1.

Recientemente se ha publicado un informe de un paciente de 3 años con AG1 que falleció después del desarrollo de insuficiencia renal aguda debido al **síndrome urémico hemolítico** asociado con una infección neumocócica. Los autores de dicho estudio propusieron la posibilidad de que los mecanismos patológicos conocidos de AG1, la disfunción endotelial mediada por 3-OH-AG y los mecanismos transportadores para excreción urinaria de AG y 3-OH-AG, están implicados en que se desarrolle la

disfunción glomerular y tubular, pudiendo contribuir a la disfunción endotelial. (du Moulin et al., 2017).



SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Combinación de una anemia hemolítica aguda con insuficiencia renal en el período neonatal o la primera infancia. A menudo este estado sucede a una enfermedad febril aguda y se caracteriza por un grado variable de anemia hemolítica con nefritis.

También se ha estudiado la relación entre la AG1 y la **diabetes mellitus tipo 1**. Del Rizzo y colaboradores (2016) publicaron un caso clínico de un paciente en el que los mecanismos patológicos de ambas enfermedades podrían repercutir entre sí. La homeostasis de la glucosa podría explicar cómo el manejo adaptado de la AG1 fue beneficioso para ambas enfermedades mejorando el perfil glucémico, ya que en el tratamiento de AG1 se lleva a cabo el aporte de insulina para prevenir la descompensación catabólica y que no haya hiperglucemias.

Respecto a la **epilepsia**, McClelland y colaboradores (2009) presentaron el caso de una niña de 6 años con ataques epilépticos recurrentes que resultaron difíciles de controlar con los anticonvulsivos de primera línea. No se encontraron antecedentes de encefalopatía ni anomalías neurológicas de desarrollo. Se le realizó una resonancia magnética craneal que mostró fisuras de sylvian ensanchadas, lo que motivó investigaciones metabólicas que revelaron AG1. La paciente mejoró con el tratamiento de dicha enfermedad (dieta baja en lisina, carnitina, levetiracetam y lamotrigina). Este es el primer y único estudio de ataques epilépticos como única característica de presentación de AG1, por lo tanto se agrega al espectro clínico de este trastorno para posibles estudios.

4.1.3. Diagnóstico

Huser y Peters (1998) mostraron dos casos clínicos con Aciduria Glutárica tipo 1; ambos pacientes fueron diagnosticados una vez se habían presentado síntomas neurológicos y una pérdida de los hitos del desarrollo tras una encefalopatía aguda. Ambos presentaron trastornos del movimiento y macrocefalia. En este estudio se recomienda que en todos los pacientes con macrocefalia, síntoma asociado a la enfermedad (Trefz et al., 1991; Hoffman, et al 1996) y con retraso en el desarrollo se **analicen los ácidos orgánicos** implicados en el metabolismo de la lisina. No obstante, la AG1 es una causa infradiagnosticada de la encefalopatía y distonía, por

las manifestaciones sutiles de la enfermedad y la posibilidad de obtener pruebas negativas en el análisis de ácidos orgánicos. Por lo tanto, si la sospecha de AG1 es fuerte, aunque no haya confirmación de elevadas cantidades de ácidos orgánicos en orina, se deberían hacer más estudios incluyendo el perfil de acilcarnitina y el estudio enzimático, método de diagnóstico definitivo en este momento

En 1988 (Yager et al., 1988) ya se proponía utilizar la **tomografía computarizada** como método de confirmación de diagnóstico si se observaba una atenuación de la sustancia blanca y/o atrofia cerebral, más prominentes en las regiones frontal y temporal, y cambios en los ganglios basales y tálamo al evaluar el caso de un lactante de tres semanas de edad con macrocefalia e hipertonía, en el que se comprobó la ausencia de actividad de la enzima Glutaril CoA deshidrogenasa en el cultivo de fibroblastos.

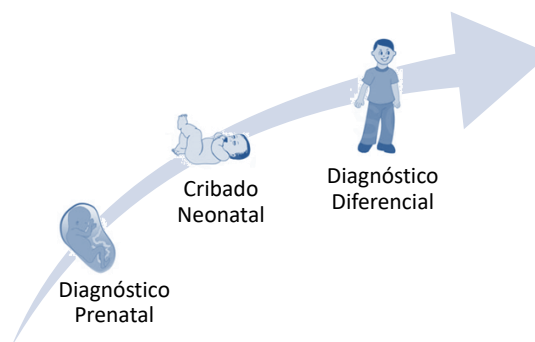


TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Es una tecnología para diagnóstico con imágenes. Utiliza un equipo de rayos X especial para crear imágenes transversales del cuerpo.

A) Diagnóstico Prenatal

En el **diagnóstico prenatal** se lleva a cabo un análisis genético y un análisis de la enzima glutaril CoA deshidrogenasa en las vellosidades coriónicas o midiendo los niveles de ácidos orgánicos en el líquido amniótico de la madre. La prueba del gen es necesaria para confirmar que se padece esta enfermedad. (Kollker et al., 2011; Boy et al., 2017)



B) Cribado neonatal

Para la detección presintomática ha ayudado mucho la inclusión de la enfermedad en el **cribado neonatal** en algunos países. Si no estuviera disponible, el diagnóstico debe sospecharse mediante síntomas y signos clínicos y hallazgos neuroradiológicos, incluyendo opérculos muy abiertos y lesiones en los ganglios basales, mostrados en la **tabla 3** y que era como se hacía en el pasado. No obstante, la sospecha clínica o el diagnóstico clínico precoz tiene un bajo poder predictivo ya que no hay un solo

síntoma que caracterice a la AG1 antes de que se produzca una crisis encefalopática (Kolker et al., 2006).



CRIBADO NEONATAL

Consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre (extraída del talón, por lo que también se le conoce como la prueba del talón) con el fin de identificar la posibilidad de padecer hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y otras enfermedades congénitas.

Se ha comprobado que el cribado de recién nacidos asintomáticos y una atención cuidadosa prospectiva produce una reducción radiológica y clínica de la incidencia de lesiones de los ganglios y por tanto es el método de diagnóstico de elección. (Strauss et al., 2003).

Tabla 3. Signos y síntomas clínicos y neuroradiológicos para el diagnóstico sintomático de AG1. Elaboración propia

SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS	HALLAZGOS NEURORADIOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Falta de apetito, dificultad para alimentarse, náuseas, vómitos ➤ Sueño, falta de energía, debilidad muscular ➤ hipotonía ➤ Ansiedad, irritabilidad ➤ Tics, espasmos musculares, discinesias faciales, espasticidad ➤ Dystonia; movimientos involuntarios violentos de brazos y piernas ➤ convulsiones ➤ Pérdida de habilidades motrices ya adquiridas ➤ Coma ➤ Hemorragia retinaria 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Macrocefalia ➤ Lesiones en los ganglios basales ➤ Hipoplasia fontotemporal ➤ Alteraciones de la materia blanca y gris ➤ Hiperseñal en los núcleos caudados y putámen ➤ "Dilatación en las alas de murciélago" o "cerebro en violín" ➤ Inflamación del cerebro o sangre en el

Viau y colaboradores (2012) mostraron mediante un estudio de 19 pacientes las diferencias entre pacientes diagnosticados con el cribado neonatal y pacientes diagnosticados clínicamente. Analizaron la función motora, la capacidad ambulatoria y

los movimientos distónicos. Se pudo observar que se habían reducido aproximadamente en un 75% los resultados adversos en los pacientes identificados con el cribado neonatal en comparación con los detectados clínicamente. Couce y colaboradores (2013) se unieron a la investigación para mostrar las diferencias entre los pacientes con diagnóstico temprano y los de diagnóstico tardío y para apoyar la instauración de AG1 en el cribado neonatal. Para ello evaluaron 12 pacientes (9 diagnosticados mediante el cribado neonatal y 3 clínicamente), y concluyendo que el diagnóstico precoz y las estrategias de tratamiento son esenciales para una buena evolución, por lo que respaldan los datos de otros autores.

Fang-Chih Tsai y colaboradores describieron 11 pacientes diagnosticados con la enfermedad y comprobaron las diferencias en cuanto a resultados, entre los pacientes diagnosticados mediante el cribado y clínicamente. El estudio sugiere que las crisis encefalopáticas disminuyen con el diagnóstico temprano; la frecuencia de crisis encefalopáticas fue del 100% en los pacientes con diagnóstico clínico y del 22% entre los pacientes diagnosticados mediante el cribado neonatal (Fang-Chih Tsai et al 2017).

Por tanto, queda demostrado que el cribado de recién nacidos asintomáticos y una atención cuidadosa prospectiva produce una reducción radiológica y clínica de la incidencia de lesiones de los ganglios basales en aproximadamente de un 90 a 35% de los casos. (Strauss et al., 2003).

Recientemente Biasucci y colaboradores (2018) recalcan la importancia de instaurar los programas de cribado neonatal para los errores congénitos del metabolismo de manera internacional. En este trabajo se evaluó un paciente que presentó asfixia al nacer; una vez realizada la resucitación cardiopulmonar mejoró los parámetros cardiopulmonares pero en las siguientes horas se observó que tenía una hipotonía muscular severa, ausencia de llanto y **reflejos arcaicos**, y convulsión tónica generalizada. Al comprobar que los marcadores metabólicos e inflamatorios se encontraban en valores normales se sospechó la posibilidad de que tuviera una enfermedad metabólica hereditaria, evaluándose la AG. Aun así, ya fue tarde para que el tratamiento mejorara los síntomas, y se desarrolló una crisis encefalopática aguda, los daños neurológicos aumentaron y se dio una sepsis que desencadenó en el deceso del niño.



REFLEJOS PRIMITIVOS O ARCAICOS

Son un conjunto de movimientos automáticos realizados por los neonatos ante diversos estímulos sensoriales, y que le permiten la supervivencia en las primeras semanas de vida. Tanto la ausencia de reflejos primitivos en los momentos de desarrollo en los que deben estar presentes como la no integración de éstos será signo de disfunción o inmadurez del Sistema Nervioso Central.

Boy y colaboradores (2018) defienden que la inclusión de la enfermedad AG1 en el cribado neonatal es beneficiosa a corto plazo mediante un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de 87 pacientes identificados mediante el cribado neonatal, 4 no identificados mediante este método y 3 mujeres identificadas como portadoras. No obstante, y aunque confirman los beneficios del cribado neonatal, concluyen que no está claro si este puede cambiar el resultado a largo plazo y que el resultado neurológico depende sobre todo de la adherencia al tratamiento.

Numata-Uematse y colaboradores (2017) evaluaron el caso de una paciente con AG1 que es detectada asintómicamente mediante análisis de los ácidos orgánicos, comenzando con el tratamiento dietético y farmacológico de forma temprana, y consiguiendo así mantener los niveles de glutarilcarnitina, lisina y triptófano por debajo de los rangos normales. Además, meses después, se comprobó mediante una resonancia magnética cerebral que la lesión atrófica frontotemporal había desaparecido. (Numata-Uematsu et al, 2017). En la **figura 10** se muestra la reversión de las lesiones neurológicas.

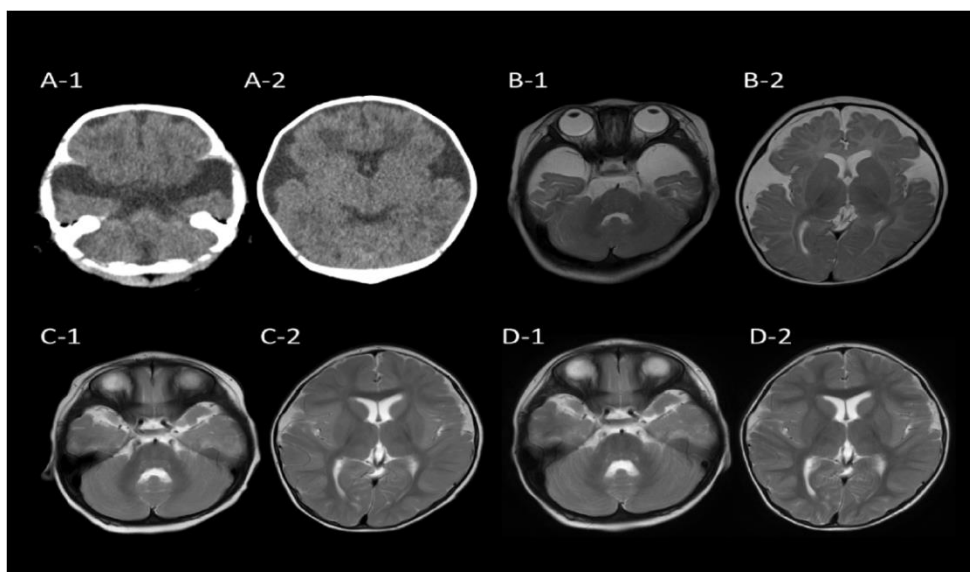


Figura 10. Cerebro CT y MRI hallazgos. Imágenes de tomografía computarizada en 8 días (Figura 2 A-1, 2), cerebro MRI T2 imágenes ponderadas a los 4 meses (B-1, 2), 17 meses (C-1, 2) y 26 meses (D-1). Elaboración Numata-Uematsu et al 2017.

En la imagen A se puede observar la Hipoplasia de los lóbulos temporales bilaterales y espacios subaracnoideos. En la imagen B vemos las Fisuras ensanchadas Sylvan, y espacios subaracnoideos agrandados. Mientras que en la

imagen C y D, tras haber recibido el tratamiento óptimo se observó que los ganglios basales son normales al igual que la maduración del cerebro.

Todo esto refuerza la hipótesis planteada de que la frecuencia de lesiones neurológicas y crisis encefalopáticas pueden ser significativamente menores en los pacientes que han sido diagnosticados siendo todavía asintomáticos por el cribado neonatal y tienen instaurado un tratamiento riguroso. (Monvari et al., 2000; Kolker et al., 2006; Bijarnia et al., 2008; Henringer et al., 2010). No obstante, también se puede producir enfermedad neurológica en pacientes con inicio silencioso y de aparición tardía (Hoffman et al., 1996). Incluso con la instauración de un tratamiento eficaz y diagnosticados precozmente se ha podido observar un déficit en el neurodesarrollo (Bijarnia et al., 2008). Aun así se ha demostrado que es eficaz instaurar la AG1 en el cribado neonatal y así poder comenzar con el tratamiento lo más rápido posible (Thomason et al., 1998; Watson et al., 2006).

En este cribado neonatal (o prueba del talón) se realiza primero la detección de ácidos orgánicos mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas y de la glutarilcarnitina (C5DC) mediante el análisis de espectrometría de masas en tándem, como se muestra en la **figura 11** (Tortorell et al., 2006).

Cuando los niveles de corte del valor glutarilcarnitina (C5DC) resultan positivos se necesita seguir con el estudio y realizar la evaluación de los ácidos orgánicos en orina y sangre. Si los niveles bioquímicos fueran elevados, se comienza con el tratamiento metabólico para evitar el desarrollo de enfermedad neurológica y se realiza el análisis genético que demuestre si existen mutaciones. Si no apareciera la existencia de dos mutaciones se realizaría el análisis enzimático para medir la actividad de glutaril CoA deshidrogenasa en leucocitos y fibroblastos, y así terminar de confirmar la enfermedad. Una actividad enzimática reducida confirmaría el diagnóstico mientras que una actividad normal lo excluirá. (**Figura 11**).

No obstante, estos análisis no tienen un acierto del 100%, y como cualquier prueba diagnóstica existe la posibilidad de falsos positivos o negativos.

Falsos positivos

Una elevada cantidad de C5CD puede darse en la aciduria glutárica tipo 2 (deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa), pero esta suele ir acompañada de altos niveles de otras acilcarnitinas.

También puede estar elevada en pacientes con insuficiencia renal (Hennermann et al., 2009). Hay que tener en cuenta que la insuficiencia renal puede causar un resultado falso positivo para AG1 en el cribado neonatal por el aumento de glutarilcarnitina (C5DC). En un estudio de Alemania se evaluó a 173.846 nacidos que se sometieron a los exámenes neonatales durante 4 años. De ellos 64 presentaron insuficiencia renal congénita o adquirida. 53 fueron diagnosticados antes de la prueba del cribado y 11 después. De estos 11 ninguno padecía la enfermedad aciduria glutárica tipo 1 (Hennermann et al., 2009).

Por lo tanto es importante estudiar la relación entre Insuficiencia renal y AG1.

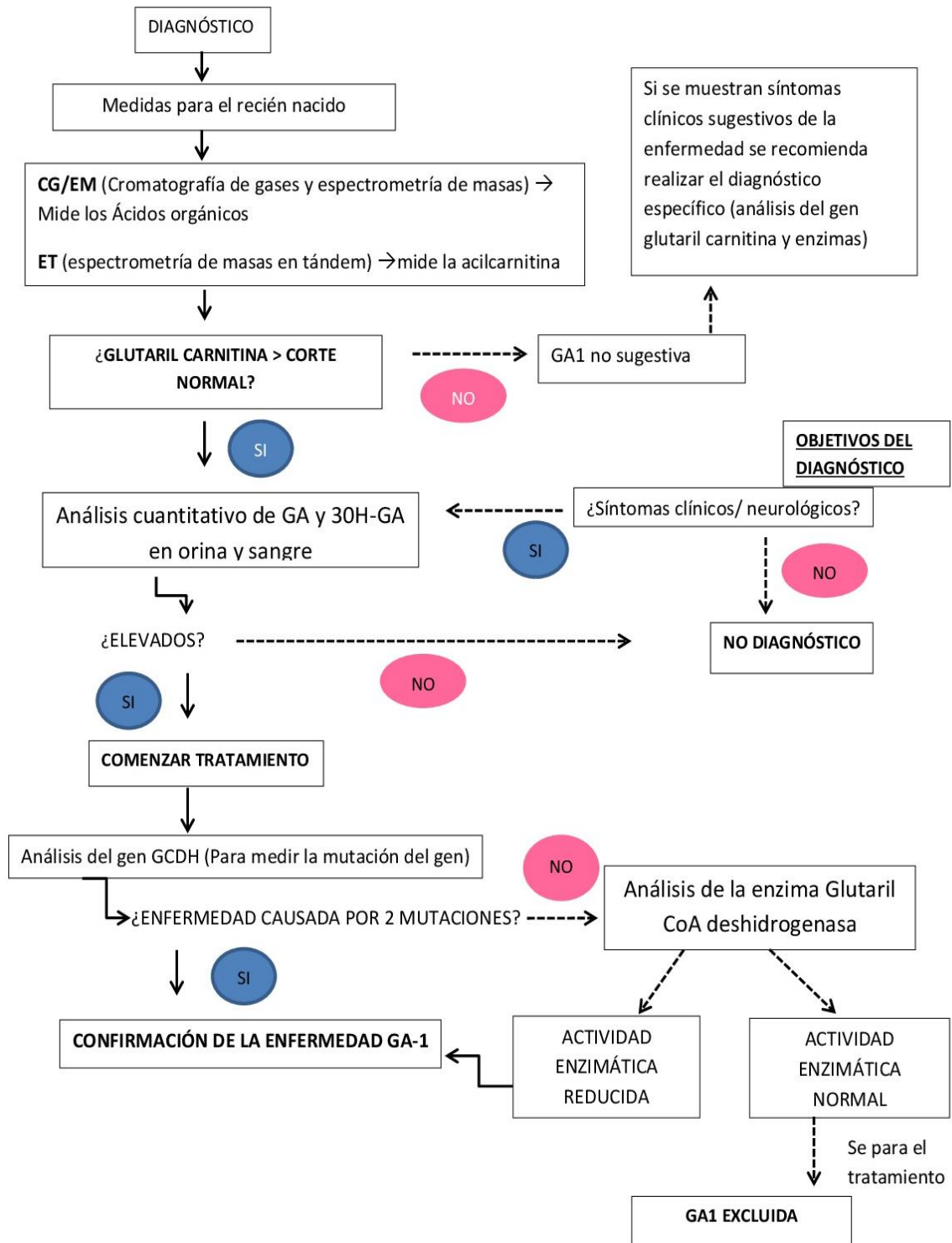


Figura 11. Algoritmo de diagnóstico de AG1. Adaptación de Boy et al 2017.

Además se ha observado que este método no sirve para detectar a todos los posibles pacientes, ya que hay algunos que pueden tener niveles normales o poco elevados de C5CD (Smith et al., 2003;). Suelen ser los pacientes con bajos niveles de excreción de ácidos orgánicos. (Gallagher et al., 2005).

A estos pacientes, el cribado neonatal no los identifica de manera fiable, por lo tanto se realiza el diagnóstico diferencial bioquímico, es decir, el estudio de ácidos orgánicos, AG y 3-OH-AG en la orina o sangre. El nivel normal de 3-OH-AG en la orina o en sangre no excluye la AG1, por lo que se debe seguir realizando el resto de pruebas (análisis de mutación y de la enzima) para confirmar o rechazar la posibilidad de tener la enfermedad en los pacientes con baja o normal excreción (Googman et al., 1998; Kolker et al., 2011).

Como se ha dicho anteriormente la enfermedad es causada por la mutación en el gen GCDH, y con ello la falta de actividad de la enzima glutarilCoA deshidrogenasa, por lo que la AG1 es confirmada cuando esta deficiencia es detectada y/o cuando hay dos mutaciones causantes de la enfermedad. El resto de signos, síntomas y alteraciones, es decir, aumento de excreción urinaria de AG y 3-OH-AG, la acumulación de C5DC, macrocefalia, encefalopatía aguda, leucoencefalopatía, lesión en los ganglios basales, hemorragia subdural y retinal y trastornos del movimiento, nos pueden hacer sospechar de la enfermedad pero no la confirman. (Kolker et al., 2007).

Por tanto se deben utilizar las pruebas adicionales para un correcto diagnóstico, haciendo especial atención sobre todo a las poblaciones con alta frecuencia de enfermedad nombradas en la introducción. Como se ha comentado también, no todos los pacientes tienen el mismo fenotipo; algunos de ellos tienen un fenotipo excretor alto, y son más fáciles de diagnosticar por la prueba adicional de evaluación de ácidos orgánicos en orina ya que esta es positiva, mientras que otros son excretores bajos, por lo que esta los excluiría de la enfermedad, siendo falsos negativos.

En una población de alto riesgo, con aislados genéticos con alta frecuencia portadora, una alta incidencia de enfermedad con una mutación común y siendo bajos excretores de ácidos orgánicos, los métodos considerados para la confirmación de la enfermedad son pruebas de ADN. Por ello se ha implantado en el cribado de alto riesgo la prueba de ácidos orgánicos en orina, y el estudio del ADN para la mutación pertinente en cada población. (Greenberg et al., 2002).

C) Diagnóstico diferencial o sintomático

El diagnóstico diferencial o sintomático, incluye signos como encefalitis, macrocefalia familiar benigna, hidrocefalia comunicante, síndrome de reye, necrosis estriada bilateral infantil familiar, parálisis cerebral distónica, parkinsonismo postencefálico, síndrome del niño maltratado con efusiones subdurales crónicas, síndrome de muerte súbita infantil, parálisis cerebral y lesiones cerebrales inducidas por vacunas. (Kolker et al., 2011; Boy et al., 2017).

Durante la infancia, si hay un conjunto de **síntomas clínicos** (macrocefalia, distonía, entre otras) explicados en el apartado de sintomatología de este trabajo, el diagnóstico específico está basado en analizar los **ácidos orgánicos en sangre u orina, analizar la mutación del gen y/o la actividad enzimática**.

El análisis cuantitativo de los ácidos orgánicos se consideraba mejor que el análisis de acilcarnitinas en gotas de sangre seca o plasma, y por ello era el primer método en el diagnóstico selectivo (Baric et al., 1999).

Años después, el análisis de la actividad de la enzima glutarilCoA deshidrogenasa en fibroblastos o leucocitos ha sido determinada como la prueba patrón oro (o gold standard), ya que tiene una sensibilidad del 100% en la confirmación del diagnóstico (Christensen et al., 2004; Kolker et al., 2006). Zachocke y colaboradores (2000) también defienden la sensibilidad de analizar la mutación del gen para el diagnóstico, presentando una sensibilidad del 98-99% (Zachocke et al., 2000).

También se investigó en pruebas in vitro el estudio de carga de lisina o pruebas de ayuno controlado, basado en un estudio prueba-error, el problema es que no pueden utilizarse en el diagnóstico in vivo ya que son dañinas y altamente peligrosas para los pacientes. (Schulze-bergkamen et al., 2005).

D) Cribado en cascada

Por último también existe el cribado en cascada. Este se lleva a cabo en **familiares cercanos a un paciente con la enfermedad**. Este cribado permite la identificación de pacientes asintomáticos y portadores. No obstante hay controversia en cuanto a su uso (De Wert et al., 2005). También se ha observado (Crombez et al., 2008; Garcia et al., 2008) que se puede diagnosticar a madres asintomáticas no tratadas de AG1 mediante el cribado neonatal de sus hijos.

4.1.4. Tratamiento

A finales del siglo XX había controversia en cuanto al tratamiento dietético y a su eficacia, ya que parecía que podía tener efecto en la evolución de la patología, aunque no existieran evidencias de que detuviera el deterioro neurológico.

En este sentido, Trefz y colaboradores (1991) evaluaron el curso clínico de cuatro pacientes tratados con dieta baja en **lisina, triptófano** y suplementación de **L-carnitina y riboflavina**. Además, los niños con trastornos motores recibieron Lioresal. El efecto del tratamiento no pudo evaluarse en el momento, y no se pudo obtener una conclusión.



LIORESAL

El baclofeno es un relajante muscular que actúa en la recepción GABAérgica a nivel medular principalmente. Deprime al sistema nervioso central por medio de una disminución en la liberación de los neurotransmisores glutamato y aspartato.

Años después, Yanicelli y colaboradores (1994) realizaron una revisión sobre la enfermedad, tras la cual concluyeron que la restricción dietética de lisina y triptófano podría ser una terapia segura y potencialmente efectiva para la enfermedad. También sugirieron que esta pauta nutricional, unida a la terapia farmacológica con riboflavina oral y L-carnitina podría detener el daño neurológico, sumándose a las conclusiones de otros autores (Brandt et al., 1979) que indicaban que una dieta baja en proteínas, con suplementos de riboflavina y con análogos de GABA, disminuían las concentraciones de AG y por tanto atenuaban los síntomas.

No obstante se desconocía la eficacia de cada una de las partes del tratamiento de forma individual (carnitina, riboflavina, y tratamiento de emergencia). Para ello Kolker y colaboradores (2006), mediante un estudio transversal internacional, demostraron que la restricción de lisina y los suplementos de carnitina eran beneficiosos para el tratamiento de mantenimiento (tratamiento encaminado en la prevención del acúmulo de productos neurotóxicos y evitar crisis encefalopáticas). Pero no pudieron demostrarlo en el caso de una restricción proteica, sin tener en cuenta a la restricción del aminoácido lisina, ni tampoco para la administración de riboflavina (Kolker et al., 2006).

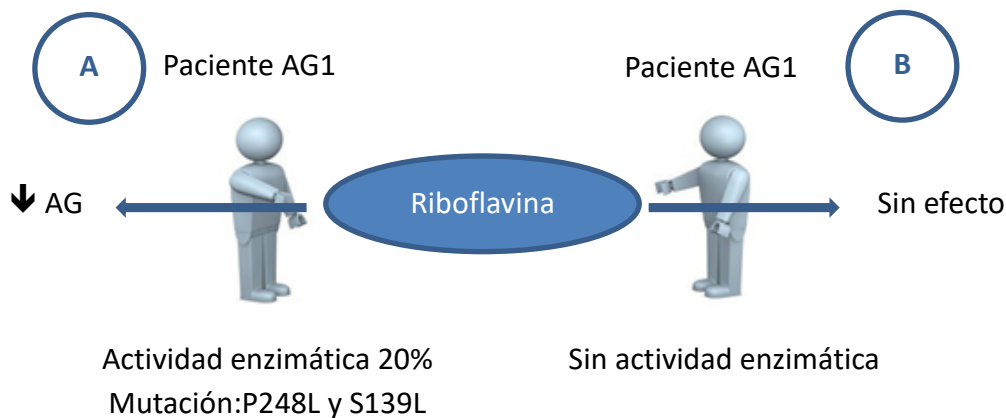
Por lo tanto, como ya predecía Hauser y colaboradores (1998), es posible que la L-carnitina sea un agente eficaz, ya que parece ser que se une al AG excretándose este

por la orina y disminuyendo así sus niveles. Sin embargo, investigaciones muestran que en cuanto a la riboflavina, el cofactor para la enzima CoA deshidrogenasa, y los fármacos baclofeno, para los espasmos musculares, y vigabatrina, para convulsiones y espasmos, parecen ser menos seguros y se han visto efectos variables.

Por ejemplo, Chalmers y colaboradores (2006) presentaron un estudio donde comparaban los resultados bioquímicos y moleculares de un paciente con AG1 con una actividad enzimática mayor al 20% y una marcada respuesta al tratamiento con riboflavina (reduciendo el AG) y con un desarrollo clínico y neurológico normal, con otro paciente de un estudio llevado a cabo por Dungar y Snodgrass (Dungar et al., 1984) con una escasa actividad enzimática GCDH.

Se pudo observar que el único que mostraba una verdadera capacidad de respuesta a la riboflavina fue el paciente número 1, ya que cuando se eliminó la riboflavina del tratamiento, el AG aumentaba y empeoraba su estado clínico, y que una vez reintroducida mejoraba y disminuía los valores del ácido orgánico (Chalmers et al., 2006).

No obstante, se especuló que la sensibilidad a la riboflavina de este paciente derivaba de las mutaciones que tenía; enfermo de AG1 heterocigótico para las mutaciones P248L y S139L. Ambas mutaciones habrían sido descritas anteriormente en pacientes con deficiencia de glutaril CoA deshidrogenasa, pero no en esta combinación. Por lo tanto se sugirió que una de las mutaciones, o ambas, o la combinación de ellas, podría estar asociado a una actividad residual enzimática mayor, cuya actividad es potenciada por los niveles farmacológicos del cofactor FAD derivado de la administración de riboflavina (Chalmers et al., 2006). Sin embargo no existe un protocolo estandarizado que evalúe la sensibilidad a la misma.



Por lo tanto, la riboflavina ha dejado de ser una recomendación principal de suplementación en la enfermedad, ya que se reconoce como un medida ineficaz, sin pruebas sólidas que demuestren que mejora el resultado neurológico (Kolker et al., 2007).

Por el contrario, la L-carnitina y un tratamiento de emergencia durante los episodios agudos de la enfermedad, se consideran el pilar del manejo terapéutico. Esta estrategia ha reducido las crisis encefalopáticas en pacientes diagnosticados de forma temprana (Strauss et al., 2003; Kolker et al., 2006), pudiéndose afirmar que la AG1 es una **enfermedad tratable**. Sin embargo aún no se ha logrado instaurar un único método de diagnóstico y tratamiento, por lo que sigue habiendo resultados diferentes, siendo difícil comparar un caso con otro. (Kolker et al., 2007).

Las modificaciones dietéticas tempranas con un nivel más bajo de glutarilcarnitina y la administración de carnitina, como ya habían mencionado otros autores, pueden conducir al desarrollo normal (Numata-Uematsu et al, 2017). La administración de la misma evita el agotamiento de carnitina secundaria y puede detener el desarrollo de la enfermedad neurológica (Kolker et al., 2006).

En estudios in vivo de animales se ha comprobado que en la AG1, el precursor principal del AG es la lisina, demostrando que en ratones alimentados con una dieta alta en lisina, se producían niveles cerebrales elevados de AG, mientras que en ratones alimentados con una dieta baja en lisina se observaba una disminución del ácido orgánico. (Zinnanti et al., 2007; Sauer et al., 2011; Sauer et al., 2015).

También se ha estudiado la relación Lisina-Proteína (2-9%) y Triptófano-Proteína (0,6-2%) observándose que el principal sustrato para la formación de los ácidos orgánicos es la lisina. (Kolker et al., 2007). Además se ha podido observar que la restricción de triptófano puede provocar deterioro neurológico, trastornos de la regulación de la temperatura, depresión, insomnio y pelagra por el agotamiento de la serotonina. Hoffmann y colaboradores (1991) llegaron a relacionar el agotamiento de triptófano con la muerte de un niño, sin embargo no hay una prueba definida de ello.



Neuroprotección

Con todo ello parece que el tratamiento más eficaz de mantenimiento es el que está compuesto de una dieta restringida en lisina, usando proteína natural con bajo contenido en la misma (Sauer et al., 2011) complementado con fórmulas especiales de aminoácidos (omitiendo lisina pero incluyendo pequeñas cantidades de triptófano) y

suplementación de arginina. Este ha demostrado ser el tratamiento más activo en neuroprotección (Kolker et al., 2004) ya que estudios recientes demostraron que disminuye las concentraciones cerebrales de AG y 3-OH-AG en modelo de ratón. (Strauss et al., 2011; Kolker et al., 2012).

Durante las últimas décadas se ha intentado establecer y optimizar una única terapia eficiente para la AG1 (Kolker et al., 2006; Kolker et al., 2011; Viau et al., 2012), aunque todavía no existe un consenso.

A) Tratamiento de Mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento se comienza en el mismo momento del diagnóstico del niño, o cuando hay signos de AG1, aunque aún no se haya confirmado el diagnóstico y su pauta se muestra en la **tabla 4**.

El tratamiento de mantenimiento está basado en una **dieta baja en lisina suplementada con fórmulas de aminoácidos reducidos en triptófano sin lisina** para mantener los niveles de lisina en plasma en el rango terapéutico (60-120 Mm), y para prevenir la desnutrición se proporcionan el resto de los aminoácidos, **minerales, vitaminas y oligoelementos** necesarios.

Hay algunos autores que defienden esta terapia ya que han demostrado que la frecuencia de sufrir una crisis encefalopática es menor en pacientes tratados con una dieta restringida en lisina en comparación con una dieta restringida en proteínas y que el crecimiento de los pacientes es normal (Kolker et al., 2006)

La **combinación de los suplementos de aminoácidos reducidos en triptófano y sin lisina** ha sido defendida por algunos autores al observar que la mayoría de los pacientes que seguían esta terapia tenían buenos resultados (Naughten et al., 2004; Kolker et al., 2006; Henringer et al., 2010). Sin embargo, otros autores no han encontrado un efecto significativo del tratamiento dietético en el resultado (Strauss et al., 2007). Esto puede deberse a que el tamaño de la muestra final no es lo suficientemente grandes como para demostrar la eficacia del tratamiento dietético de mantenimiento de manera individual.

Tabla 4. Tratamiento de mantenimiento metabólico (protocolo propuesto por GDG). Para pacientes que no llegan al crecimiento y desarrollo normal, estas son las recomendaciones que deben ser modificadas de acuerdo a las necesidades individuales. Adaptación de Boy et al 2017.

Tratamiento	Edad				
	0-6 meses	7-12 meses	1-3 años	4-6 años	>6 años
Dieta baja en lisina:					
Lisina de proteína natural (mg/kg/día)**	100	90	80-60	60-50	Evitar la ingesta excesiva de productos proteicos naturales, usar proteína natural con bajo contenido en lisina.
Mezclas de aminoácidos					
(mg/kg/día):	1,3-0,8	1.0-0.8	0,8	0,8	
<i>Suplementos libres de lisina y reducidos en triptófano se suplementan con suplementos de minerales y micronutrientes.</i>					
Energía (kcal/kg/día)	115-80	95-80	95-80	90-80	
Micronutrientes (%):	>/ 100	>/ 100	>/100	>/100	>/ 100
<i>De acuerdo a las recomendaciones internacionales</i>					
Carnitina	100	100	100	100-	30-50
(mg(kg/día)				50	

**La relación lisina/ proteína varía considerablemente entre un alimento y otro, por lo tanto, la ingesta de proteínas naturales en los niños con una dieta baja en lisina depende de la proteína natural. La ingesta de proteína natural es relativamente alta si los pacientes utilizan predominantemente fuentes de proteína natural con baja cantidad de lisina.

A este respecto, Kolker y colaboradores (2011) apuntaron que aún no se ha estudiado sistemáticamente que una dieta restringida en lisina combinada con suplementos de aminoácidos reducidos en triptófano sea más segura y eficaz que otras terapias; lo que si afirman es que una dieta baja en lisina, con o sin los suplementos, debe incluirse en el tratamiento dietético, ya que restringir lisina directamente puede lograr mayor exactitud en cuanto a la estimación diaria de la misma que restringir la proteína total sin tener en cuenta el aminoácido.

Anteriormente se había defendido la **restricción de proteína total**; es decir, una dieta restringida en proteínas, en vez de en lisina. El objetivo de la misma era reducir el contenido de lisina a través de la restricción proteica, mientras se conseguía el resto de nutrientes esenciales para el óptimo desarrollo (Yannicelli et al., 1994). Esta práctica es menos precisa que la restricción de lisina directamente, ya que el contenido de lisina varía de un alimento a otro; por ejemplo, en los cereales la proporción de lisina/ proteína es de 2-4%, mientras que en los pescados la proporción es de 9% (Kolker et al., 2011).

Por otra parte, y como se ha comentado anteriormente, también se ha demostrado que son eficaces los **suplementos de carnitina**, además de la proporcionada por la alimentación. Según algunos autores los pacientes diagnosticados en el periodo neonatal tendrán mejores resultados con una suplementación de L-carnitina en combinación con una dieta baja en lisina (Kolker et al., 2007). Respecto a los pacientes diagnosticados posteriormente, esta medida debe mantenerse de por vida, para que no se agoten los depósitos de la misma, pudiendo reducirse la cantidad a la mitad en niños mayores de seis años, adolescentes y adultos, ya que tienen menor riesgo neurológico. (Kolker et al., 2011).

Debe conseguirse además, una alimentación que satisfaga **los niveles de energía** diaria y nutrientes esenciales como minerales y micronutrientes para el correcto desarrollo y crecimiento del paciente (Kolker et al., 2007; Kolker et al., 2011., Boy et al 2017).

Algunos autores propusieron también los **suplementos de arginina** con el fin de disminuir el transporte de lisina a través de la barrera hematoencefálica, ya que la arginina compite con la lisina por el sitio de captación del transportador CAT1, y eso podría utilizarse en el tratamiento. A este respecto, Strauss y colaboradores (2011) diseñaron una fórmula de aminoácidos libre en lisina y fortificada con arginina y trataron a doce niños con ella. Los resultados fueron comparados con otros pacientes con AG1 tratados con dieta con restricción proteica natural. Se comprobó que para

que fuera neuroprotectora la fortificación con arginina debía tener una relación dietética de entre 0,2 y 0,7 mg lisina/arginina. La relación entre estas dos variables indica que existe competencia de transporte, tanto en barreras cerebrovasculares como gastrointestinales, lo que sugiere efectos positivos. Por lo tanto un estudio de la proporción entre lisina y arginina en la dieta y la sangre podría ser clave para tratar a los niños con AG1 (Strauus et al., 2011).

Sin embargo, la dosis de arginina varía dependiendo de la proteína natural que se ingiera y de los suplementos de aminoácidos libres de lisina y reducidos en triptófano, lo que es complicado para su cálculo. Sauer y colaboradores (2011) observaron en estudios con modelo de ratón que las concentraciones de ácidos orgánicos neurotóxicos disminuían con el consumo de dosis supra fisiológicas de arginina. También descubrieron que una **dieta baja en lisina** era mucho más efectiva para reducir los metabolitos tóxicos en el cerebro que la administración de suplementos de arginina en grandes cantidades.

En 2014, un grupo de investigadores evaluaron la administración de suplementos de arginina en aminoacidopatías, mostrando resultados favorables en estudios con ratones. Concluyeron que los suplementos de arginina y la homoarginina (un homólogo de la L-arginina sintetizado por la lisina) revelan resultados prometedores en un modelo de ratón con AG1. Los resultados de la suplementación con arginina en ratones produjeron una disminución de lisina en cerebro e hígado. Cuando se extrapoló a pacientes se observó una disminución de lisina cerebral y de 3-OH-AG en plasma y orina en comparación con la restricción de lisina convencional. No obstante, no se pudo demostrar una correlación significativa en pacientes que toman suplementos de aminoácidos fortificados con arginina entre la ingesta de arginina y de lisina plasmática y/o en el resultado neurológico. Por otra parte no mejoró el crecimiento ni hubo una mejoría clínica ni se calculó el efecto en las concentraciones reales de lisina cerebral y AG, por lo que la fortificación con arginina debe seguir investigándose. (Van Vliet et al., 2014).

B) Tratamiento de emergencia

El tratamiento de emergencia forma parte de la base terapéutica de los pacientes con AG1. Se fundamenta en prevenir o revertir un estado catabólico administrando una alta energía, restringir la proteína natural durante 24-48 horas para reducir la producción de metabolitos neurotóxicos, ampliar los mecanismos de desintoxicación fisiológica y prevenir el agotamiento secundario de carnitina administrando suplementos L-carnitina, mantener el líquido normal, electrolitos y estado del pH a

través de líquidos por vía y aportar insulina para el control de hiperglucemias si fuese necesario(**Tabla 5**) (Kolker et al., 2007).

Este tratamiento debe comenzar si hay sospecha de una enfermedad infecciosa, vacunas, vómitos y/o diarrea (con o sin fiebre), manifestación de síntomas neurológicos como hipotonía, irritabilidad, distonía, disminución de conciencia o intervención quirúrgica, durante el periodo vulnerable de crisis encefalopáticas (0-6 años) (Kolker et al., 2006).

No aplicar el tratamiento de emergencia en los momentos citados anteriormente, está relacionado con alta probabilidad de padecer lesión estrial (Heringer et al., 2010), por ello en la actualidad se dan una serie de **recomendaciones para evitar que se inicie de forma tardía el tratamiento** (Koller et al., 2011; Boy et al 2017).

- 1 Educación a los padres y familias. Deben ser informados de los riesgos de la enfermedad, los síntomas neurológicos y las secuelas de la crisis encefalopática aguda. Deben ser preparados para comenzar y llevar a cabo el tratamiento de emergencia de forma temprana
- 2 Protocolos escritos del tratamiento de mantenimiento y el de emergencia que resuma la información clave, y con el número del centro que trata al paciente.
- 3 Las familias deben tener los suministros en casa para comenzar con el tratamiento de emergencia lo más rápido posible. Estos son la maltrodextrina, los suplementos de aminoácidos libres de lisina y triptófano, y medicamentos
- 4 El pediatra o médico del paciente debe estar informado de la enfermedad, el curso y los tratamientos
- 5 Se debe buscar el centro más cercano si el paciente se va de vacaciones
- 6 En las enfermedades infecciosas, el centro debe supervisar el tratamiento de emergencia. Los padres deben acudir al médico si la fiebre supera los 38.5º C, si hay vómitos, diarrea, infección gastrointestinal, enfermedad respiratoria o enfermedad intercurrente. También se debe comenzar con el tratamiento de emergencia si se planea una cirugía una vez terminada la operación. Deben ser informados los cirujanos y anestesistas.
- 7 El ayuno debe ser evitado; se aplican infusiones de glucosa y duplica la carnitina

A partir de los 6 años se tiene menos riesgo de sufrir crisis encefalopáticas y parece ser muy reducido (Strauss et al., 2003; Kolker et al., 2006). Sin embargo no se puede afirmar que los procesos mencionados anteriormente como la fiebre, la cirugía y vacunación no pueden desencadenar crisis a partir de dicha edad. Por lo tanto el tratamiento de emergencia debe proporcionarse al menos en las enfermedades graves, sin tener en cuenta la edad (Kolker et al., 2011) (**Tabla 5 y 6**)

Tabla 5: tratamiento de emergencia para pacientes ambulatorios hasta los 6 años. Adaptación de Boy et al., 2017.

Recomendaciones:				
Hidratos de carbono orales (Maltodextrina)	%	Kcal/100ml	KJ/100ML	Volumen (ml)/ por día/ vía oral
0- 5 meses	10	40	167	
5 meses- 1 año	12	48	202	Min. 150/kg
1 año- 2 años	15	60	250	120/kg
2 años- 6 años	20	80	334	100/kg
6-10 años	20	80	334	1200-1500/kg
>10 años	25	100	418	1500-2000/kg 2000-2500/kg

Ingesta de proteínas

La proteína natural en un plan de emergencia debe reducirse el 50% o restringirse durante un máximo de 24 horas. Luego se debe ir reintroduciendo y aumentando gradualmente hasta llegar a la cantidad de proteína del tratamiento de mantenimiento en unas 48-72 horas. Suplementos de aminoácidos, si se toleran, se administran de acuerdo al tratamiento de mantenimiento

Farmacoterapia

Se aplica el doble de carnitina. Se proporcionan antipiréticos como ibuprofeno o paracetamol (3-4 dosis diarias, se debe administrar una dosis máxima de 60mg/kg peso corporal) si la temperatura es mayor de 38,5°C

- Las soluciones de maltodextrina deben administrarse cada 2 horas, durante el día y la noche.
- Si los suplementos de aminoácidos son tolerados se pueden fortificar con maltodextrina.
- Deben evaluarse en los pacientes, cada 2 horas, el nivel de conciencia, alimentación, tolerancia, fiebre, síntomas neurológicos.
- El porcentaje de volumen, es decir, 100g de maltodextrina en 100ml de agua da como resultado un volumen del 10%

Tabla 6: tratamiento de emergencia en pacientes hospitalizados hasta los 6 años.
 Adaptación Boy et al., 2017

Recomendación para el paciente:		
INFUSIONES INTRAVENOSAS	Glucosa: EDAD (años) (12-)15 → 0-1- (10-) 12 → 1-3- (8-) 10 → 3-6-	Insulina: Si se produce hiperglucemia persistente (> 150-180mg/dl y/o glucosuria, comenzar con 0,025-0,05 UI de insulina/kg y ajustar la velocidad de infusión dependiendo de la glucosa sérica.
INGESTA DE PROTEÍNAS	<ul style="list-style-type: none"> • Detención natural de proteínas durante 24 horas, reintroducir gradualmente en 48-72 horas hasta que se alcance la cantidad del tratamiento de mantenimiento. • Mezcla de aminoácidos (AAMs) si se toleran deben administrarse como en la terapia de mantenimiento. 	
FARMACOTERAPIA	<ul style="list-style-type: none"> • L-carnitina: 100mg/kg/día intravenoso de acuerdo con las dosis normales diarias. • Antipiréticos: si la temperatura corporal es mayor a 38,5°C • Bicarbonato sódico: si hay acidosis ya que la alcalinización de la orina facilita la excreción de ácidos orgánicos 	
MONOTORIZACION	<ul style="list-style-type: none"> • Estudiar los parámetros metabólicos: En la sangre analizar la glucosa, los gases sanguíneos, creatina quinasa, aminoácidos, carnitina y en orina analizar el pH y los cuerpos cetónicos • En el laboratorio estudiar los electrolitos, el hemograma, creatinina, la proteína C-reactiva y hacer un hemocultivo si está indicado. • Signos vitales: frecuencia cardiaca, temperatura, diuresis, presión arterial, la escala de Glasgow, evaluación neurológica y estudiar signos como hipotonía, irritabilidad, rigor, distonía. 	

C) Tratamiento farmacológico

Las principales complicaciones neurológicas, como ya se ha mencionado anteriormente, son el desarrollo del **movimiento distónico** y **hematoma subdural**. No obstante, la frecuencia de **epilepsia** también está aumentando (Boy et al., 2017). La terapia farmacológica se utiliza en la AG1 principalmente para tratar los trastornos del movimiento (Burlina et al., 2004).

El **baclofeno** (visto anteriormente como Lioresal) y las **benzodiacepinas** por vía oral son los fármacos más utilizados, y parece ser que más eficaces, para el tratamiento de los trastornos del movimiento (Hoffman et al., 1996).

Las **drogas anticolinérgicas** pueden ser efectivas para el tratamiento de la distonía (Burlina et al., 2004), sobre todo para adolescentes y adultos; para niños se debe aumentar progresiva y lentamente la dosis. No obstante, algunos autores han observado que pueden producir efectos adversos como visión borrosa, pérdida de memoria y confusión, además de poder causar un empeoramiento de la distonía hiperkinética (Sanger et al., 2007).

Por otro lado se ha visto que la **toxina botulínica tipo A** puede reducir la distonía de las extremidades (Burlina et al., 2004). Por lo general se administra cada 3-6 meses.

Diferentes investigaciones han comprobado que algunos **fármacos antiepilépticos** no tienen efecto clínico significativo. Por ejemplo, la **vigabatrina** puede inducir efectos adversos como defectos periféricos en el campo visual y el **valproato** puede influir de forma negativa en la relación mitocondrial de acetilCoA/CoA, por lo que ninguno de los dos se recomienda para tratar la AG1. (Hoffmann et al., 1996)

D) Monitorización

Puesto que la lesión estriatal aguda ocurre con mayor frecuencia hasta los seis años, el tratamiento dietético debe ser estricto hasta ese momento. Una vez pasada esta edad, el tratamiento puede ser más relajado, evitando, aun así, una ingesta excesiva de proteínas, y escogiendo preferentemente proteína natural con un bajo contenido en lisina (Koller et al., 2007). En cuanto a la suplementación de carnitina, debe continuar indefinidamente, ya que ayuda a mantener unos niveles de carnitina libre óptimos (Viau et al., 2012).

Una vez se inicia el tratamiento, disminuyen los ácidos orgánicos en orina en excretores altos pero no en excretores bajos, por lo que las concentraciones de AG y

3-OH-AG no deben usarse para monitorizar el tratamiento, ya que no se correlacionan con los parámetros clínicos, como ya se ha mencionado anteriormente (Boy et al., 2017).

En cuanto a los **aminoácidos**, varios autores (Yanniceli et al., 1994; Muller y Kolker et al., 2004) han señalado que el **análisis cuantitativo de los mismos en plasma** ayuda a pautar una dieta nutricionalmente adecuada para controlar los niveles de lisina. También se ha observado que no existe una correlación entre las concentraciones de lisina en plasma y la cantidad de lisina ingerida por la dieta (Kolker et al., 2012). Aun así, ha de mantenerse un control en la dieta para que la lisina se mantenga en los niveles normales. Es difícil medir los valores reales de triptófano mediante un análisis convencional de aminoácidos; la alternativa es el uso de una cromatografía líquida de alta resolución o espectrometría de masas en tándem (Boy et al., 2017).

Por otra parte debe estudiarse el **nivel de carnitina**. Para comprobar la adherencia al tratamiento se mide en plasma, mediante las mismas técnicas que se hace con el triptófano. Según Boy y colaboradores (2017) hay evidencias que mantienen la importancia de controlar este parámetro regularmente en los pacientes con AG1 para comprobar que la carnitina se mantiene en niveles normales.

Se debe hacer un **control del recuento sanguíneo, albumina, minerales como calcio, fosforo, vitamina D, la ferritina y transaminasas séricas**, ya que son útiles para detectar que se llegue a las recomendaciones de micronutrientes y sustratos energéticos (Yanniceli et al., 1994). Estos controles suelen realizarse cada 3- 6 meses en los primeros años de vida y cada 12 meses una vez cumplidos los seis años.

Durante la enfermedad aguda se debe ser más estricto, ya que los pacientes sufren riesgo de deshidratación y desequilibrio electrolítico por los vómitos, la diarrea y la ingesta reducida de nutrientes, y esto aumenta la posibilidad de sufrir una crisis encefalopática (Kolker et al., 2006; Boy et al., 2017). Por esa misma razón los **gases sanguíneos y los electrolitos séricos** se deben analizar una vez que el paciente ingresa para ajustar el tratamiento de emergencia a las necesidades individuales de dicho paciente (Boy et al., 2017).

Tras las crisis encefalopáticas, muchos niños sufren problemas de alimentación, problemas gastrointestinales, problemas en la deglución y masticación, vómitos, reflujo y diarrea (Kyllerman et al., 2004; Koller et al., 2006). Por otro lado, pueden tener **necesidades energéticas** especiales, es decir, un paciente con trastorno del

movimiento necesitará un aumento de la misma, mientras que un paciente con movilidad reducida necesitará un aporte menor. Es importante evaluar las necesidades de cada paciente para conseguir un crecimiento óptimo y evitar la malnutrición de los mismos (Muller et al., 2004).

Aunque el enfoque debe ser individualizado, Koller y colaboradores (2007) proponen una serie de recomendaciones generales para casos especiales: (1) Se debe controlar el crecimiento y la ingesta de nutrientes esenciales, (2) Los pacientes con problemas de alimentación moderados o leves pueden mejorar con la incorporación de alimentos semisólidos con bajo contenido en lisina, fórmulas en polvo con bajo contenido en lisina para enriquecer los alimentos, maltrodextrina, aceites vegetales, bebidas con alto contenido en energía y aumentar las tomas en el día disminuyendo la cantidad en cada una de ellas. (3) En los niños con graves problemas de alimentación se aportara las necesidades alimentarias mediante una gastrostomía. (4) En los pacientes con vómitos repetidos también se propondrá la gastrostomía o yeyunostomía.

No obstante, es importante señalar que el sabor y la acidez de las fórmulas con preparados de aminoácidos libres en lisina pueden sumarse a los problemas gastrointestinales anteriores. (Boy et al., 2017)

4.1.5. Alimentación infantil

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico, se inicia el tratamiento de mantenimiento y/o el tratamiento de emergencia, además los padres reciben una educación intensiva en cuanto a la lactancia materna, la administración de la dieta, el tratamiento farmacológico y los tratamientos de mantenimiento y emergencia, junto con instrucciones para reconocer los síntomas que indican un estado de catabolismo y así poder comenzar rápidamente con el tratamiento de emergencia. El manejo a largo plazo debe realizarse en un centro sanitario, pediatras especializados, ambulatorios y hospitales especializados, nutricionistas, grupos de apoyo familiar para pacientes con la enfermedad y escuelas y guarderías que garanticen el bienestar del paciente. (Boy et al., 2017).

Respecto a la **lactancia materna**, hoy en día sabemos que la cantidad de lisina en la leche materna es de 86 mg por 100ml de leche (Kolker et al., 2011). La ingesta de lisina por lo tanto puede estimarse si la leche materna es la única fuente proteica natural. Por lo tanto la ingesta de lisina real puede conocerse en la alimentación del

lactante ya que se sabe la cantidad del aminoácido tanto de la leche materna como de las fórmulas infantiles especiales sin lisina y con triptófano reducido que utilizaremos para complementar la alimentación del recién nacido. (Kolker et al., 2011).

4.2. ESTUDIO EN FAMILIAS DE AG1

En el estudio se analizó el diagnóstico, tratamiento y adhesión a la dieta y las fórmulas especiales, así como las dificultades que tienen las familias al adoptar las restricciones en la alimentación de los niños, tanto en las preparaciones culinarias, como la aceptación de los niños a las pautas alimentarias y las dificultades que encuentran a la hora de salir a comer fuera o realizar un viaje.

Por otra parte se ha analizó la satisfacción referente al trato e información recibida por parte de los sanitarios y los conocimientos del personal sanitario sobre la enfermedad según la percepción de las familias. Esta cuestión se incluyó porque en las reuniones se pudo observar las discrepancias en cuanto a la atención sanitaria recibida, a como les hicieron llegar la información y a las diferentes pautas terapéuticas seguidas por cada hospital.

Se mantuvo una entrevista con todas las familias, y tras explicarles el estudio se les repartió una encuesta con 16 preguntas, cuyos resultados se muestran a continuación:

4.2.1. Análisis de las encuestas

a) Respuestas Bloque Atención Sanitaria:

1	¿Cree que se transmitió correctamente la información sobre la enfermedad una vez que diagnosticaron al paciente?	n=15
2	¿Cree que se les proporciona suficiente información?	n=15
3	¿Cree que hay una buena comunicación entre los diferentes hospitales en cuanto al tratamiento de la enfermedad?	n=14
4	¿Cree que el personal sanitario está actualizado respecto a la investigación de la enfermedad?	n=15

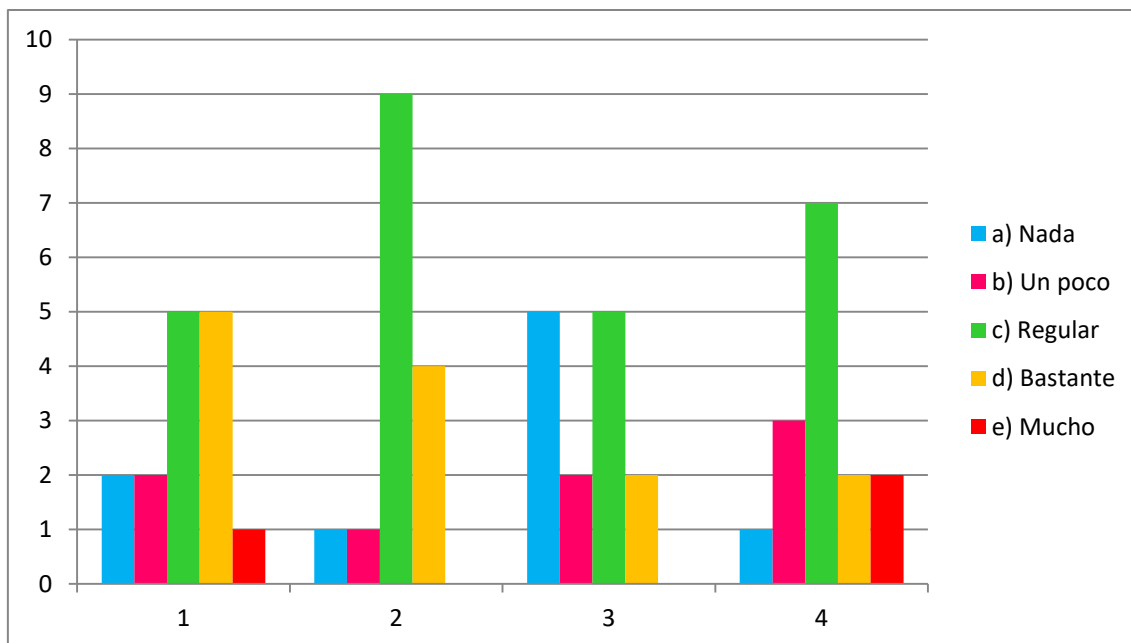


Gráfico 1. Respuestas cuestiones Atención Sanitaria

En el gráfico se puede ver que la impresión de las familias respecto a la atención sanitaria, comunicación e información recibida es en global regular. Analizando cuestión por cuestión, a la primera pregunta, casi un 60% de la población estudiada considera que la transmisión del mensaje no fue del todo correcta, por el contrario un 40% de la población no tuvo problemas en el momento del diagnóstico y consideran que la información fue transmitida de forma correcta.

También una gran mayoría de las familias encuestadas (73%) piensa que no se les proporciona la suficiente información; parte de este porcentaje corresponde a las familias que piensan que la cantidad de información recibida es regular en relación a la que les gustaría recibir. Cabe destacar que no se obtuvo ninguna respuesta que indicara que se les aporta mucha información.

Siguiendo con la tercera cuestión, un 86% piensan que no hay una buena comunicación en los diferentes hospitales en cuanto al tratamiento de la enfermedad, siendo un 50% los que opinan que no hay nada o muy poca comunicación y un 14% valoran esta comunicación como regular. El resto de la muestra piensa que hay una comunicación bastante buena entre los diferentes centros hospitalarios.

Respecto a la última pregunta del Bloque de Atención Sanitaria, un 73% piensa que el personal sanitario no está actualizado en cuanto a investigación en los hospitales y sólo un 27% consideran que el personal sanitario sí está actualizado en cuanto a esta enfermedad.

En relación a estas preguntas las familias quisieron explicar sus respuestas y manifestar su opinión respecto a la Atención Sanitaria.

- Sobre la Información que se proporciona en el hospital quisieron dejar constancia que la explicación referente a la enfermedad fue correcta. Dónde encontraron menor ayuda alguna de las familias fue a la hora de saber gestionar los pequeños problemas que podían ocurrir en casa. Por otra parte hay algunas familias que opinan que la información no fue correcta en el momento del diagnóstico, incluso apuntan que el personal sanitario no tuvo mucha empatía, no se preocupó en transmitir bien la información y quiso interrumpir la lactancia materna sin motivo aparente, sin leer las etiquetas de las fórmula especiales donde apuntan que no debe ser la única fuente de alimentación. Añaden, no obstante, que cuando les derivaron al especialista, la situación cambió positivamente.

- Opinan que debería formarse mejor a al personal sanitario de urgencias en cuanto a cómo actuar ante enfermedades metabólicas raras.

- En cuanto al personal de nutrición artificial (enteral) y neurología, están muy satisfechos con la formación y el trato que reciben de los mismos.

- Por último se manifiesta que la información realmente práctica sobre nutrición se las da el programa Odimet, una software nutricional de composición de alimentos y que muchas veces las aportaciones de las diferentes familias con la enfermedad aportan mucha más información que la que puede dar un hospital.

- Referente a la comunicación entre hospitales la mayoría piensa que es nula y que sería de gran ayuda un protocolo estandarizado para que en todos los hospitales tuvieran las mismas pautas terapéuticas. Esto facilitaría el poder intercambiar opiniones con diferentes padres de niños con AG1 y así poder disponer de mayor ayuda. Además creen que sería beneficioso para una mejor formación de médicos y padres.

B) Respuesta Bloque Clínica

1	¿En cuanto a la inclusión de la enfermedad en el cribado neonatal cree que ha sido beneficioso para un mejor curso de la enfermedad? n=15
2	¿Cree que es importante la nutrición en el tratamiento de la enfermedad? n=15
3	¿Cree que es importante el tratamiento de emergencia en la enfermedad? n=15
4	¿Está satisfecho con el sabor de los preparados especiales para la alimentación del paciente; Suplementos de aminoácidos exentos de lisina y reducidos en triptófano y Suplemento que aporta energía, sin aportar proteínas ni aminoácidos? n=14
5	¿Y con el sabor de la arginina, carnitina, riboflavina y demás suplementos y fármacos del tratamiento? n=15
6	Si no es así ¿Cree que influye en los trastornos de conducta alimentaria como las aversiones alimentarias? n=13

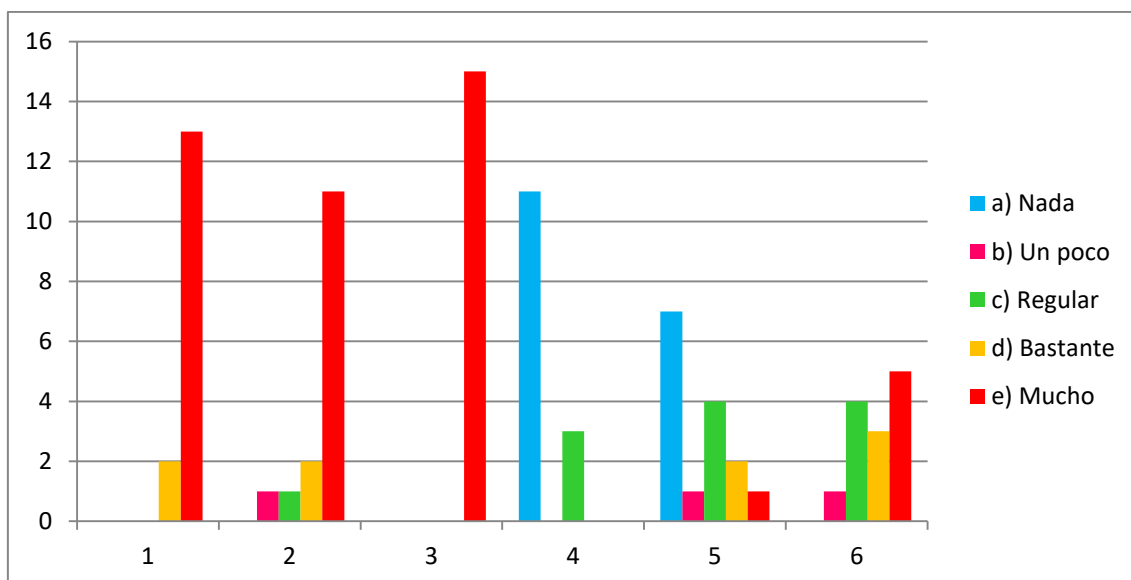


Gráfico 2. Respuestas Cuestiones Clínica

El Histograma obtenido en el bloque 2 nos muestra una tendencia de respuesta en las tres primeras cuestiones, hacia la máxima puntuación (Mucho), Sin embargo, en la cuestión número cuatro y cinco, las respuestas se distribuyen en las diferentes valoraciones.

Evaluando cada una de las cuestiones, respecto a la primera pregunta, se observa que casi el total de la muestra (87%) piensa que la inclusión de la enfermedad en el cribado neonatal ha contribuido mucho para mejorar el curso de la enfermedad. A este porcentaje se le suma un 13% que piensan que sólo ha contribuido bastante. Se puede afirmar pues, que las familias están a favor de la inclusión de la enfermedad en la prueba del talón en los recién nacidos.

En cuanto a la pregunta número dos, también el 87% de la muestra está de acuerdo en que la nutrición es de gran importancia en el tratamiento de la enfermedad. Este alto porcentaje de la muestra, está de acuerdo con autores como Kolker, Naughten, Heringuer, Boy y colaboradores, citados anteriormente, los cuales, defendían que la AG1 es una enfermedad tratable gracias en parte al tratamiento nutricional (Naughten et al., 2004; Kolker et al., 2006; Heringer et al., 2010; Boy et al., 2017). Sin embargo, hay un porcentaje de las familias (13%) que consideran que la importancia del tratamiento nutricional en la AG1 es regular, incluso muy poco.

La tercera cuestión nos muestra una clara homogeneidad de respuesta: el total de la población estudiada afirma que el tratamiento de emergencia es muy importante para el curso de la enfermedad como se ha mencionado anteriormente (Kolker et al., 2007; Heringer et al., 2010; Kolker et al., 2011; Boy et al 2017).

Con respecto a la cuestión número cuatro, la muestra opina que no está muy satisfecha con el sabor de los preparados especiales para la alimentación de los pacientes. Se divide en dos respuestas; el 79% manifiesta su total desacuerdo con el sabor de estas fórmulas y el 21% piensan que su palatabilidad es regular. Todo ellos creen que se podría mejorar y que es un punto importante a investigar y desarrollar. Respecto a estos preparados especiales, no se encuentra mucha información en la bibliografía. Únicamente Boy y colaboradores (2017) señalan que el sabor y la acidez de las fórmulas de aminoácidos libres en lisina pueden aumentar los problemas gastrointestinales de los pacientes.

En la misma línea de valoración de las propiedades organolépticas, la quinta cuestión muestra que casi el 80% de la muestra tampoco está satisfecho con el sabor de la arginina, carnitina, riboflavina y demás fármacos prescritos en la AG1. No obstante, el 13% manifiesta que están bastante satisfechos con el sabor, y tan sólo un 7% opinan que están muy satisfechos.

En la respuesta a la última cuestión es donde se observa mayor discrepancia de opiniones. Alrededor del 60% de los encuestados opinan que el mal sabor de estos productos puede contribuir a los trastornos de conducta como las aversiones alimentarias, mientras que casi el 40% creen que no es tan clara la relación causa-efecto.

En cuanto a este bloque, las familias también quisieron dejar sus opiniones acerca de algunas de sus respuestas relacionadas con las fórmulas especiales y fármacos:

- La mayoría de las familias están de acuerdo en cuanto al mal sabor de las fórmulas especiales. Argumentan que es algo que deberán tomar de por vida, siendo una de las bases de su alimentación y les gustaría que fueran palatales.
- También comentan que el sabor de los fármacos no es bueno, incluso que algunos provocan vómitos a los pacientes.
- Algunas familias comentan que sus hijos llevan gastrostomía debido a un rechazo absoluto a la alimentación debido al mal sabor de la fórmula especial sin lisina y la fórmula energética. Además del sabor creen que influye el volumen que tienen que tomar de ambos que es muy elevado y con reflujo gastroesofágico y produce molestias en el estómago.

C) Respuestas Bloque Alimentación

1	¿Hay fácil acceso a los alimentos especiales como los alimentos hipoproteicos? n=14
2	¿Crees que debería haber más ayudas económicas para la compra de alimentos especiales necesarios para la enfermedad del paciente? n=12
3	¿Es fácil salir a comer fuera en cuanto a las comidas de los niños que padecen la enfermedad? n=13
4	¿Los niños aceptan fácilmente que la base de su alimentación sean frutas y verduras? n=12
5	¿Se les proporciona recetas o ideas de menús desde los hospitales para la dieta de los niños? n=12
6	Si es así, ¿les resultan fáciles de hacer? n=11

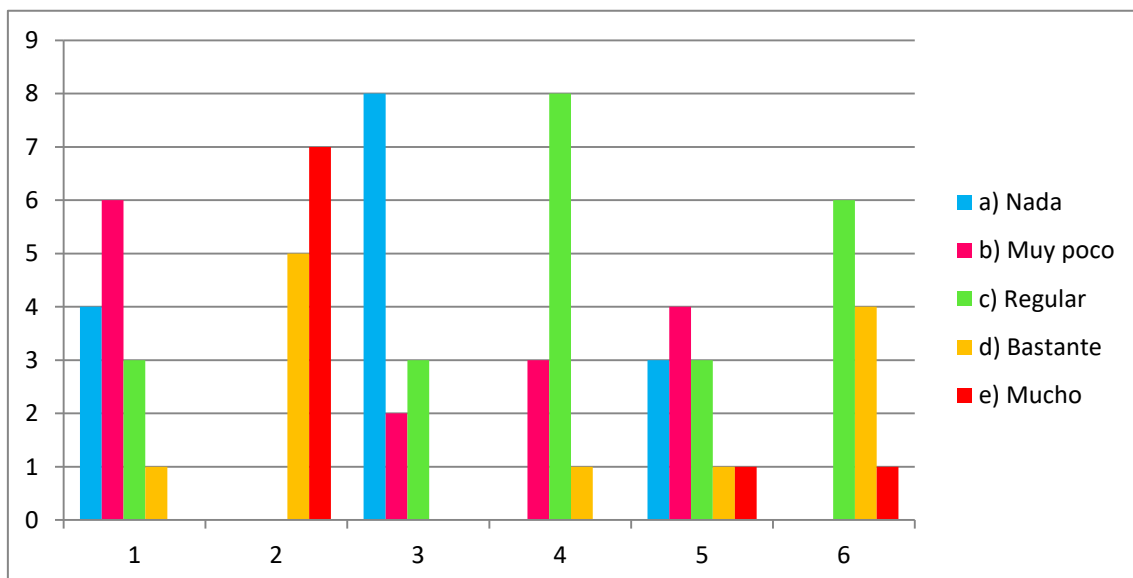


Gráfico 3. Respuestas cuestiones Alimentación

En este bloque no existe una tendencia global además de ser el bloque que menos familias contestaron, ya que no todos tienen una dieta estricta, y las situaciones son muy diversas, por lo que sólo algunas familias están realmente afectadas.

En la primera pregunta, el gráfico muestra que más del 90% de la muestra estudiada piensa que no hay un fácil acceso a los alimentos especiales, como por ejemplo los alimentos hipoprotéicos; de este porcentaje un 71% opina que las facilidades son nulas o muy pocas y un 22% manifiesta que el acceso es regular. Los demás encuestados, un 7%, piensan que el acceso es bastante fácil.

Referente a la cuestión dos, se puede observar que la población encuestada manifiesta claramente que debería haber más ayudas económicas para la compra de alimentos especiales en esta enfermedad, recibiendo unos porcentajes de 42% y 50% las respuestas bastante y mucho respectivamente.

Respecto a la cuestión número tres se muestra una coincidencia de respuesta, siendo el 100% de la muestra la que piensa que no es fácil salir a comer fuera de casa con los niños que padecen la enfermedad. El 62% ha manifestado que no es nada fácil, el 15% que la facilidad es muy poca y el 23% que la dificultad a la hora de comer en restaurantes es regular.

En la cuarta pregunta la mayoría de la muestra, un 92%, opinan que los niños que padecen la enfermedad tienen dificultades para aceptar que la base de su alimentación será frutas y verduras. El 25% comenta que lo aceptan muy poco y dos tercios se decantan por la opción regular. Tan sólo un 8% opina que es bastante fácil que se acostumbren y acepten este tipo de alimentación.

En las respuestas a la pregunta número cinco se puede ver que el 83% de la población a estudio manifiesta que no se les proporcionan demasiadas recetas o ideas de menús para la dieta de los niños con AG1 desde los hospitales. El 25% muestra que no se les proporciona nada, el 33% comenta que muy poca ayuda y el resto manifiesta que la ayuda es regular. Los demás encuestados comentan que si se les proporcionan ideas en cuanto a la alimentación de los pequeños.

En la última pregunta se puede observar que la muestra está dividida en cuanto a opinión. El 54% muestra que las ideas culinarias y de menús que se les ofertan desde los centros sanitarios son de una dificultad media, con una dificultad regular a la hora de elaborarlas, mientras que el resto de la muestra, un 36% opina que son bastante fáciles de realizar y un 9% que les resulta muy fácil seguir las indicaciones de las

recetas y menús. Esto puede ser debido a que también habría que valorar las habilidades o costumbres culinarias de las familias.

Respecto a este bloque, el de alimentación, las familias también quisieron comentar sus respuestas:

- La mayoría de las familias comenta que es difícil la aceptación por parte de los niños a que la base de su alimentación sean frutas y verduras. Manifiestan que es muy complicado sobre todo que se coman las verduras.
- Por otra parte comentan que tener un hijo con AG1 es muy complicado, que no hay aportaciones ni facilidades económicas y lo difícil que es compaginar el trabajo y la enfermedad. Además deben pasar todos los meses demasiados trámites burocráticos para demostrar que se padece la enfermedad y conseguir los suplementos de los niños.
- Comentan también que los alimentos hipoproteicos tienen un coste muy elevado, hay poca variedad y que a la hora de cocinar alguno de ellos tienen una textura y un sabor extraño, siendo el resultado final del cocinado regular. Por otra parte la composición de estos productos está basada en aceite de palma, harinas refinadas, azúcares, entre otros ingredientes que deben evitarse para mantener una alimentación sana y equilibrada.
- Además manifiestan que no hay tiendas físicas en todas las ciudades por lo que la compra debe ser por Internet, lo que dificulta la tarea de comprar.
- A la hora de salir a comer fuera hay una gran parte de la muestra que coincide en que es muy difícil. Los restaurantes donde hay comida vegetariana puede parecer una opción, pero muchas veces utilizan proteínas de alto valor biológico (Reducidas en AG1) como por ejemplo seitán, soja, entre otras, y que además las salsas también suponen un problema al desconocer todos sus ingredientes, al igual que las cremas o purés. También apuntan que cuando son pequeños (menores de 6 años) deben ser muy estrictos con las cantidades exactas, por lo que según sus experiencias es mejor llevarse el termo de casa.
- Opinan que sería de gran ayuda que el etiquetado nutricional de los productos fueran mucho más rigurosos, incluyendo la cantidad de aminoácidos, y contar con tablas de equivalencia, según la lisina en lugar de proteína. También les gustaría que existieran otras herramientas de soporte, tipo aplicaciones que permitiera crear dietas teniendo en cuenta los aminoácidos.

- Respecto a las ideas de menú, recetas y talleres de alimentación, las respuestas son diferentes dependiendo del hospital de referencia de cada familia, y manifiestan, como en los anteriores bloques que de donde se saca mayor información es de la asociación de la enfermedad, mediante las experiencias de las diferentes familias que la integran.

- A la hora de elaborar recetas, también comentan que la información disponible en Internet es muy escueta y se basa prácticamente en otra metabolopatía, la fenilcetonuria, de la que se tiene más información.

5. CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica y el estudio observacional realizado se ha podido evaluar toda la información y los avances que se han llevado a cabo respecto a la AG1, concluyendo que:

- En cuanto a la **sintomatología**, la macrocefalia es común en casi todos los pacientes y las **crisis encefalopáticas** aparecen tras enfermedades intercurrentes produciendo lesiones neurológicas crónicas y trastornos del movimiento. No obstante, estas lesiones también pueden producirse de forma silenciosa, es decir, sin aparición de crisis.

- La AG1 es un **error congénito del metabolismo** y un claro ejemplo de interacción Dieta-Gen según la Genómica Nutricional ya que con un determinado patrón dietético se puede revertir la susceptibilidad genética, es decir, frenar las consecuencias del gen mutado como es la crisis encefalopática. Mediante el **cribado neonatal** detectaremos la acumulación de neurotóxicos y glutarilcarnitina y se podrá iniciar el tratamiento antes de que comiencen los síntomas. De hecho, tanto la evidencia científica como la asociación de familias de AG1, están de acuerdo en los beneficios de introducir la detección de esta patología en el cribado neonatal, mejorando la evolución de estos pacientes.

- El **manejo terapéutico** se divide en dos bloques: Por un lado, el **tratamiento de mantenimiento**, basado en una dieta baja en lisina y triptófano, suplementos de aminoácidos ramificados sin lisina y reducidos en triptófano y suplementos de carnitina y por el otro, el **tratamiento de emergencia**, que se instaura cuando ocurren enfermedades intercurrentes para evitar el desarrollo de una crisis. Su base es restringir las proteínas 24-48 horas, aumentar la ingesta de energía para evitar el catabolismo y duplicar la dosis de carnitina.

- La asociación de familias de AG1 comentan la posible relación entre los **trastornos de conducta alimentaria**, como son las aversiones y el mal sabor y alto volumen de las fórmulas especiales y los fármacos que los pacientes deben tomar de por vida.

- Las familias manifiestan también la difícil aceptación por parte de los niños que la verdura y la fruta sea la base de su alimentación por lo que se ha realizado un recetario basado en platos bajos en proteínas y ricos en vegetales

con elaboraciones culinarias, propiedades organolépticas y presentaciones más atractivas

- La falta de un **protocolo terapéutico** igual en todos los hospitales dificulta la comunicación entre diferentes familias. Las familias manifiestan también la **falta de información** que reciben y lo poco actualizados que están algunos sanitarios, como es el caso de los empleados de urgencias.

6. BIBLIOGRAFÍA

Baric, I., Wagner, L., Feyh, P., Liesert, M., Buckel, W., y Hoffmann, G.F. (1999) Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *Journal of inherited Metabolic Disease*, **22**(8) 867–882.

Basinger, A.A., Booker, J.K., Frazier, D.M., Koeberl, D.D., Sullivan, J.A., y Muenzer, J. (2006) Glutaric academia type 1 in patients of Lumbee heritage from North Carolina. *Molecular Genetics and Metabolism*, **88**(1) 90–92

Beauchamp, M.H., Boneh, A., Anderson, V. (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *Journal of inherited Metabolic Disease*, **32**(1) 207-213

Biasucci, G., Morelli, N., Natacci, F., Mastrangelo, M. (2018) Early neonatal Glutaric aciduria type 1 I hidden by perinatal asphyxia: a case report. *Italian Journal of Pediatrics*, **44**(1) 1- 5

Bijarnia, S., Wiley, V., Carpenter, K., Christodoulou, J., Ellaway C.J, Wilcken, B. (2008) Glutaric aciduria type 1: outcome following detection by newborn screening. *Journal of inherited Metabolic Disease*, **31**(4) 503-507

Boy, N., Haege, G., Heringer, J., Assmann, B., Muhlhausen, C., Ensenauer, R., Maier, E.M., Lucke, T., Hoffmann, G.F., Muller, E., Burgard, P., Kolker, S. (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical followup parameters. *Journal of inherited Metabolic Disease*, **36**(3) 525-533

Boy N, Heringer J, Brackmann R, Bodamer O, Seitz A, Kölker S, Harting I (2017) Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **12**(77) 1-13

Boy, N., Mengler, K., Thimm, E., Schiergens, K.A., Marquardt, T., Weinhold, N., Marquardt, I., Das, A.M., Freisinger, P., Grünert, S.C., Vossbeck, J., Steinfeld, R., Baumgartner, M.R., Beblo, S., Dieckmann, A., Näke, A., Lindner, M., Heringer, J., Hoffmann, G.F., Muhlhausen, C., Maier, E.M., Ensenauer, R., Garbade, S.F., Kölker, S. (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Annals of Neurology*, **0**(0) 1-10

Boy, N., Muhlhausen, C., Maier, E.M., Heringer, J., Assmann, B., Burgard, P., Dixon, M., Fleissner, S., Greenberg, C.R., Harting, I., Hofmann, G.F., Karall, D.,

Koeller, D.M., Krawinkel, M.B., Okun, J.G., Opladen, T., Posset, R., Sahm, K., Zschocke, J., Kolker, S., Additional individual contributors (2017) Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **40**(1) 75-101 .

Brandt, N.J., Gregersen, N., Christensen, E., Grøn, I.H., Rasmussen, K. (1979) Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). Experience with diet, riboflavin, and GABA analogue. *The Journal of Pediatrics*, **94**(4) 669–673.

Brismar, J., Ozand, P.T. (1999) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *American Journal of Neuroradiology*, **16**(4) 675-683

Burlina, A.P., Zara, G., Hoffmann, G.F., Zschocke, J., Burlina, A.B. (2004) Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **27**(6) 911–915

Busquets, C., Merinero, B., Christensen, E., Gelpi, J.L., Pineda, M., Fernández-Álvarez, E., Sans, A., Arteaga, R., Martí, M., Campos, J., Martínez-Pardo, M., Martínez-Bermejo, A., Ruiz-Falcó, M.L., Vaquerizo, J., Orozco, M., Ugarte, M., Coll, M.J., Ribes, A. (2000) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatric Research*, **48**(3) 315–322.

Chalmers, R.A., Bain, M.D., Zschocke, J. (2006) Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* **88**(1) 29-37

Christensen, E., Ribes, A., Merinero, B., Zschocke, J. (2004) Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, **27**(6) 861–868

Chow, S.L., Rohan, C., Morris, A.A. (2003) rhabdomyolysis in glutaric aciduria type 1. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, **26** (7) 711-712

Couce, M.L., López-Suárez, O., Bóveda, M.D., Castiñeiras, D.E., Cocho, J.A., García-Villoria, J., Castro-Gago, M., Fraga, J.M., Ribes, A. (2013) Glutaric aciduria type I: outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *European Journal of Pediatric Neurology*, **17**(4) 383-389

Crombez, E.A., Cederbaum, S.D., Spector, E., Chan, E., Salazar, D., Neidich, J., Goodman, S.. Maternal glutaric academia, type 1 identified by newborn screening (2008) *Molecular Genetics and Metabolism*, **94**(1) 132-134

de Wert, G. (2005) Cascade screening: Whose information is it anyway?. *European Journal of Humamn Genetics*, **13**(4) 397-398

Del Rizzo, M., Galderisi, A., Celato, A., Furlan, F., Giordano, L., Cazzorla, C., Fasan, I., Moretti, C., Zschocke, J., Burlina, A.B. (2016) The long-term treatment of a patient with type 1 diabetes mellitus and glutaric aciduria type 1: the effect of insulin. *European Journal of Pediatrics*, **175**(8)1123-1128

du Moulin, M., Thies, B., Blohm, M., Oh, J., Kemper, M.J., Santer, R., Mühlhausen, C. (2017) Glutaric Aciduria Type 1 and Acute Renal Failure: Case Report and Suggested Pathomechanisms. *JIMD Reports*, **39**(0) 25-30

Dungar, D.B., Snodgrass, G.J. (1984) Glutaric aciduria type I presenting with hypoglycaemia. *Journal of inherited Metabolic Diseases*, **7**(3) 122–124

Fang-Chih, T., Han-Jui, L., An-Guor, W., Shu-Chen, H., Yung-Hsiu, L., Ming-Che, L., Ju-Shan, P., Tzu-Hung, C., Chia-Feng, Y., Ting-Rong, H., Chih-Jou, L., Ming-Tzu, T., Ping-Hsun, H., Min-Chieh, L., Ling-Yee, C., Ya-Chin, C., Dau-Ming, N. (2017) Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *Journal of the Chinese Medical Association*, **80**(4): 253-261

Forstner, R., Hoffmann, G.F., Gassner, I., Heideman, P., De Klerk, J.B., Lawrenz-Wolf, B., Doring, E., Weiss-Wichert, P., Tröger, J., Colombo, J.P., Plöchl, E. (1999) Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatric radiology*, **29**(2) 138-143

Fu, Z., Wang, M., Paschke, R., Rao, S., Frerman, F.E., Kim, J.J. (2004) Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry*, **43**(30) :9674–9684

Gallagher, R.C., Cowan, T.M., Goodman, S.I., Enns, G.M. (2005) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: Retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Molecular Genetics and Metabolism*, **86**(3) 417–420.

Garcia, P., Martins, E., Diogo, L., Rocha, H., Marcão, A., Gaspar, E., Almeida, M., Vaz, C., Soares, I., Barbot, C., Vilarinho, L. (2008) Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type 1. *European Journal of pediatrics*, **167**(5) 569-73

Gitiaux, C., Roze, E., Kinugawa, K., Flamand-Rouvière, C., Boddaert, N., Apartis, E., Valayannopoulos, V., Touati, G., Mott, J., Devo, D., Mention, K., Dobbelaere, D., Rodriguez, D., Roubertie, A., Chabrol, B., Feillet, F., Vidailhet, M., Bahi-buisson, N. (2008) Espectro de trastornos del movimiento asociados con aciduria glutárica tipo 1: un estudio de 16 pacientes. *Movement Disorders*, **23**(16) 2392-2397

Goodman, S.I., Markey, S.P., Moe, P.G., Miles, B.S., Teng, C.C. (1975) Glutaric aciduria: a new inborn error of amino acid metabolism. *Biochemical Medicine*, **12**(1)12–21

Goodman, S.I., Stein, D.E., Schlesinger, S., Christensen, E., Schwartz, M., Greenberg, C.R., Elpeleg, O.N.(1998) Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (type I): review and report of thirty novel mutations. *Human Mutation*, **12**(3)141–144

Gregersen, N., Brandt, N.J., Christensen, E., Gron, I., Rasmussen, K., Brandt, S. (1977) Glutaric aciduria: clinical and laboratory findings in two brothers. *The Journal of Pediatrics*, **90**(5) 740- 745

Greenberg, C.R., Prasad, A.N., Dilling, L.A., Thompson, J.R., Haworth J.C., Martin, B., Wood-Steinman, P., Seargeant, L.E., Seifert, B, Booth, F.A., Prasad, C. (2002) Outcome of the three years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric aciduria type I in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. *Molecular Genetics and Metabolism*, **75**(1) 70–78

Harting, I., Boy, N., Heringer, J., Seitz, A., Bendszus, M., Pouwels, P.J., Kolker, S. (2015) 1H-MRS in glutaric aciduria type 1: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **38**(5) 829-838

Harting, I., Neumaier-Probst, E., Seitz, A., M.Maier, E., Assmann, B., Baric, I., Troncoso, M., Mühlhausen, C., Zschocke, J., Boy, N., Hoffmann, G., Gasbade, S., Kölker, S. (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type 1. *Braian a journal of neurology*, **132**(7) 1764-1784

Hauser, S., Peters, H. (1998) Glutaric aciduria Type 1: An underdiagnosed cause of encephalopathy and dystonia-dyskinesia syndrome in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **34**(3) 302-304

Haworth, J.C., Booth, F.A., Chudley, A.E., deGroot, G.W., Dilling, L.A., Goodman, S.I., Greenberg, C.R., Mallory, C.J., McClarty, B.M., Seargeant, L.E. (1991) Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *The Journal of Pediatrics*, **118**(1) 52–58

Hedlund, G.L., Longo, N., Pasquali, M. (2006) Glutaric Acidemia Type 1. *American Journal of Medical Genetics, Parte C, Seminarios en Genética Médica* , **142C**(2) 86-94.

Hennermann, J.B., Roloff, S., Gellerman, J., Gruters, A., Klein, J. (2009) False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **32**(1) 355-359

Heringer, J., Boy, S.P., Ensenauer, R., Assmann, B., Zschocke, J., Harting, I., Lucke, T., Maier, E.M., Muhlhausen, C., Haege, G., Hoffmann, G.F., Burgard, P., Kolker, S. (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Annals of Neurology*, **68**(5) 743–752.

Heyes, M.P.(1987) Hypothesis: a role for quinolic acid in the neuropathology of glutaric aciduria type 1. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **5**(3): 441-443

Hoffman, G.F., athanassopoulos, S., Burlina, A.B., Duran, M., de Klerk, J.B., Lehenert, E., Leonard, J.V., Monavari, A.A., Muller, M., Muntau, A.C., Naughten, E.R., Plecko-Starting, b., Superti-Furga, A., Zschocke, J., Christensen, E. (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment and prevention of disease in Glutary-CoA Deshydrogenase deficiency. *Neuropediatrics*, **27**(3): 115-123.

Hörster, F., Kölker, S., Loeber, J.G., Cornel, M.C., Hoffmann, G.F., y Burgard, P. (2017) Newborn Screening Programmes in Europe, Arguments and Efforts Regarding Harmonisation: Focus on Organic Acidurias. *Journal of inherited metabolic disorders reports*, **32**(1) 105-115.

Jamuar, S.S., Newton, S.A., Prabhu, S.P., Hecht, L., Costas, K.C., Wessel, A.E., Harris, D.J., Anselm, I., Berry, G.T. (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Molecular genetics and metabolism*, **106**(4) 488-490

Keyser, B., Glatzel, M., Stellmer, F., Kortmann, B., Lukacs, Z., Kolker, S., Sauer, S.W., Muschol, N., Herdering, W., Thiem, J., Goodman, S.I., Koeller, D.M., Ullrich, K., Braulke, T., Muhlhausen, C. (2008) Transport and distribution of 3-hydroxyglutaric acid before and during induced encephalopathic crises in a mouse model of glutaric aciduria type I. *Biochimica et biophysica acta*, **1782**(6): 385-390.

Kyllerman, M., Steen, G. (1977) Intermittently progressive dyskinetic syndrome in glutaric aciduria. *Neuropadiatrie*, **8**(4) 397-404

Kolker, S., Boy, S.P., Heringer, J., Muller, E., Maler, E.M., Ensenauer, R., Muhlhausen, C., Schlune, A., Greenberg, C.R., Koeller, D.M., Hoffmann, G.F., Haege, G., Burgard, P. (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I — A decade of experience. *Molecular genetics and Metabolism*, **107**(1-2) 72-80

Kolker, S., Christensen, E., Leonard, J.V., Greenberg, C.R., Burlina, A.B., Burlina, A.P., Dixon, M., Durán, M., Goodman, S.I., Koeller, D.M., Muller, E., Naughten, E.R., Neumaier-Probst, E., Okun, J.G., Kyllerman, M., Surtees, R.A., Wilcken, B., Hoffmann, G.F., Burgard, P. (2007) Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *Journal of inherited metabolic disease*, **30**(1) 5-22

Kolker, S., Christensen, E., Leonard, J.V., Greenberg, C.R., Boneh, A., Burlina, A.B., Burlina, A.P., Dixon, M., Duran, M., Garcia Cazorla, A., Goodman, S.I., Koeller, D.M., Kyllermann, M., Muhlhausen, C., Muller, E., Okun, J.G., Wilcken, B., Hofmann, G.F., Burgard, P. (2011) Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *Journal of inherited metabolic disease*, **34**(3) 677-694

Kölker, S., Garbade, S., Greenberg, C.R., Leonard, J.V., Saudubray, J.M., Ribes, A., Kalkanoglu, H.S., Lund, A.M., Merinero, B., Wajner, M., Troncoso, M., Williams, M., Walter, J.H., Campistol, J., Martí-Herrero, M., Caswill, M., Burlina, A.B., Lagler, F., Maier, E.M., Schwahn, B., Tokatli, A., Dursun, A., Coskun, T., Chalmers, R.A., Koeller, D.M., Zschocke, J., Christensen, E., Burgard, P., Hoffmann, G.F. (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatric Research*, **59**(6) 840–847

Kolker S, Greenberg C.R, Leonard J.V, Saudubray J.M, Kalkanoflu H.S, Walter J.H, Lagler F, Schawann B, Troncoso M, Chalmers R.A, Lund A, Koeller D, Burlina A, Wajner M, Christensen E, Zschocke J, Merinero B, Ribes A, Burgard P, Hoffmann GF

(2004) International cross-sectional study on outcome and therapeutic efficacy in glutaric aciduria type 1 (GA-I) *J. Inherit. Metab. dis.*, **27**(1) 70

Kolker, S., Koeller, D.M., Okun, J.G., Hoffmann, G.F. (2004) Pathomechanisms of Neurodegeneration in Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Annals of Neurology*, **55**(1) 7-12

Lindner, M., KÖlker, S., Schulze, A., Christensen, E., Greenberg, C.R., Hoffmann, G.F. (2004) Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, **27**(6) 851-859

Lisyova, J., Petrovic, R., Jurickova, K., Brennerova, K., Urbanova, D., Behulova, D., Bzduch, V., Chandoga, J. (2016) GAI - distinct genotype and phenotype characteristics in reported Slovak patients. *Bratislavské Lekárske Listy*, **117**(11) 631-638

McClelland, V.M., Bakalinova, D.B., Hendriksz, C., Singh, R.P. (2009). Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*, **51** (3) 235-239

Monovari, A.A., Naughten, E.R. (2000) Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Archives of disease in childhood*, **82**(1) 67–70

Morton, D.H., Bennett, M.J., Seargeant, L.E., Nichter, C.A., Kelley, R.I. (1991) A common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *American journal of medical genetics*, **41**(1) 89-95

Müller, E., Kolker, S. (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition – major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, **27**(6) 903-910

Naughten, E.R., Mayne, P.D., Monavari, A.A., Goodman, S.I., Sulaiman, G., Croke, D.T. (2004) Glutaric Aciduria type I, Outcome in the Republic of Ireland. *Journal of inherited metabolic disease*, **27**(6)917–920

Numata-Uematsu, Y., Sakamoto, O., Kakisaka, Y., Okubo, Y., Oikawa, Y., Arai-Ichinoi, N., Kure, S., Uematsu, M. (2017) Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain y Development*, **39**(6) 532-535

Pode-Shakked, B., Marek-Yagel, D., Rubinshtein, M., Pessach, I.M., Paret, G., Volkov, A., Anikster, Y., Lotan, D. (2014) Glutaric Aciduria type I and acute renal failure - Coincidence or causality?. *Molecular genetics and metabolism reports*, **1**(1) 170-175

Pöge, A.P., Autschbach, F., Korall, H., Trefz, F.K., Mayatepek, E. (1997) Early clinical manifestation of glutaric aciduria type I and nephrotic syndrome during the first months of life. *Acta Paediatrica*, **88**(10) 1144-1147

Pusti, S., Das, N., Nayek, K., Biswas, S. (2014) A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case reports in pediatrics*, **2014**(256356) 1-3

Qian, G.L., Hong, F., Tong, F., Fu, H.D., Liu, A.M. (2016) Recurrent rhabdomyolysis and glutaric aciduria type I: a case report and literature review. *World journal of pediatrics : WJP*, **12**(3) 368-371

Renaud, D.L. (2012) Leukoencephalopathies Associated with Macrocephaly. *Seminars in Neurology*, **32**(1) 34-41

Sanger, T.D., Bastian, A., Brunstrom, J., Damiano, D., Delgado, M., Dure, L., Gaebler-Spira, D., Hoon, A., Mink, J.W., Sherman-Levine, S., Welty, L.J. (2007) Prospective open-label clinical trial of trihexiphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *Journal of child neurology*, **22**(5) 530–537

Sauer, S.W., Opp, S., Hoffmann, G.F., Koeller, D.M., Okun, J.G., Kölker, S. (2011) Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain: a journal of neurology*, **134**(1) 157-70

Sauer, S.W., Opp, S., Komatsuzaki, S., Blank, A.E., Mittelbronn, M., Burgard, P., koeller, D.M., Okun, J.G., kolker, S. (2015) Multifactorial modulation of susceptibility to L-lysine in an animal model of glutaric aciduria type I. *Biochimica et Biophysica acta*, **1852**(5) 768-777

Sauer, S.W., Okun, J.P., Fricker, G., Mahringer, A., Crnic, L.R., Muhlhausen, C., Hoffmann, C.F., Horster, F, Goodman, S.I., Harding, C.O., Koeller, D.M., Kolker, S. (2006) Intracerebral accumulation of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids secondary to limited flux across the blood-brain barrier constitute a biochemical risk factor for neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of neurochemistry*, **97**(3) 899-910

Schulze-Bergkamen, A, Okun, J.G., Spiekertotter, U., Lindner, M., Haas, D., Kohlmüller, D., Mayatepek, E., Schulze-bergkamen, H., Greenberg, C.R., Zschocke, J.,

Hoffmann, G.F., Kolker, S. (2005) Quantitative acylcarnitine profiling in peripheral blood mononuclear cells using in vitro loading with palmitic and 2-oxoadipic acids: biochemical confirmation of fatty acid oxidation and organic acid disorders. *Pediatric Research*, **58**(5) 873-880

Smith, W.E., Millington, D.S., Koeberl, D.D., Lesser, P.S. (2001) Glutaric academia, type I missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration. *Pediatrics*, **107**(5) 1184–1187.

Strauss, K.A., Brumbaugh, J., Duffy, A., Wardley, B., Robinson, D., Hendrickson, C., Tortorelli, S., Moser, A.B., Puffenberger, E.G., Rider, N.L., Morton, D.H. (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: focus on cerebral amino acid influx. *Molecular genetics and metabolism*, **104**(1-2) 93-106

Strauss, K.A., Lazovic, J., Wintermark, M., Morton, D.H. (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain*, **130**(7)1905–1920

Strauss, K.A., Puffenberger, E.G., Robinson, D.L., Morton, D.H. (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *American journal of medical genetics*, **121**(1) 38–52.

Thies, B., Meyer-Schwesinger, C., Lamp, J., Schweizer, M., Koeller, D.M., Ullrich, K., Braulke, T., Mühlhausen, C. (2013) Acute renal proximal tubule alterations during induced metabolic crises in a mouse model of glutaric aciduria type 1. *Biochimica et biophysica acta*, **1832**(10) 1463-72

Thomahon M.J, Lord J, Bain M.D, Chalmers R.A, Littlejohns P, Addison G.M, Wilcox A.H, Seymour C.A. (1998) A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *Journal of public health medicine*, **20**(3) 331-343

Tortorelli, S., Hahn, S.H., Cowan, T.M., Brewster, T.G., Rinaldo, P., Matern, D. (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. *Molecular Genetics and Metabolism*, **84**(2) 137-143

Trefz, F.K., Hoffmann, G.F., Mayatepek, E., Lichter-Konecki, U., Weisser, J., Otten, A., Wendel, U., Rating, D., Bremer, H.J. (1991) Macrocephaly as the initial

manifestation of glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type 1). *Monatsscher Kinderheilkd*, **139**(11) 754-758

Van derWatt, G., Owen, E.P., Berman, P., Meldau, S., Watermeyer, N., Olpin, S.E., Manning, N.J., Baumgarten, I., Leisegang, F., Henderson, H. (2010) Glutaric aciduria type 1 in South Africa-high incidence of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in black South Africans. *Molecular genetics and metabolism*, **101**(2-3) 178-82

Van Vliet, D., Derks, T.G.J., Van Rijn, M., de Groot, M.J., MacDonald, A., Heiner-Fokkema, M.R., van Spronsen, F.J. (2014) Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **9**(1) 1-7

Vendramin Pasquetti, M., Meier, L., Loureiro, S., Ganzella, M., Junges, B., Barbieri Caus, L., Umpierrez Amaral, A., Koeller, D.M., Goodman, S., Woontner, M., Gomes de Souza, D.O., Wajner, M., Calcagnotto, M.E. (2017) Impairment of GABAergic system contributes to epileptogenesis in glutaric acidemia type I. *Epilepsia*, **58**(10) 1771-1781

Vester, M.E., Visser, G., Wijburg, F.A., van Spronsen, F.J., Williams, M., van Rijn, R.R. (2016) Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *European journal of pediatrics*, **175**(7) 1001-6

Viau, K., Ernest, S.L., Vanzo, R.J., Botto, L.D., Pasquali, M., Longo, N. (2012) Glutaric acidemia Type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, **106**(4) 430-438

Wajner, M., Kolker, S., Souza, D.O., Hoffmann, G.F., de Mello, C.F. (2004) Modulation of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, **27**(6) 825-8

Watson M.S, Mann M.Y, Lloyd-Puryear M.A (2006) Examen del recién nacido: hacia un panel y sistema de detección uniforme: resumen ejecutivo. *Pediatría* 117 : S315-S319.

Wilson, C.J., Collins, J.E., Leonard, J.V. (1999) Recurrent rhabdomyolysis in a child with glutaric aciduria type I. *Journal of inherited metabolic disease*, **22**(5) 663-664

Yager, J.Y., McClarty, B.M., Seshia, S.S. (1988) CT-scan findings in an infant with glutaric aciduria type I. *Developmental medicine and child neurology*, **30**(6) 808-811

Yannicelli, S., Rohr, F., Warman, M.L. (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type 1. *Journal of the American Dietetic Association*, **94**(2) 183-188

Zhang, X., Luo, Q. (2017) Clinical and laboratory analysis of late-onset glutaric aciduria type I (GA-I) in Uighur: A report of two cases. *Experimental and therapeutic medicine*, **13** (2) 560-566.

Zinnanti, W.J., Lazovic, J., Housman, C., LaNoue, K., O'Callaghan, J.P., Simpson, I., Woontner, M., Goodman, S.I., Connor, J.R., Jacobs, R.E., Cheng, K.C. (2007) Mechanism of age-dependent susceptibility and novel treatment strategy in glutaric acidemia typel. *The Journal of clinical investigation*, **117**(11) 3258–3270.

Zschocke, J., Quak, E., Guldberg, P., Hoffmann, G.F. (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *Journal of medical genetics*, **37**(3) 177-181.

7. ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- INFORMACIÓN AL SUJETO DE EXPERIMENTACIÓN.

El proyecto de investigación para el cual le pedimos su participación se titula: **"Un estudio nutricional retrospectivo de la enfermedad aciduria glutárica tipo I en España y elaboración de una guía divulgativa"**.

Para que usted pueda participar en este estudio es necesario contar con su consentimiento, y que conozca la información básica necesaria para que dicho consentimiento pueda considerarse verdaderamente informado. Por ello, le ruego que lea detenidamente la siguiente información. Si tuviera alguna duda exprésela, antes de firmar este documento, al investigador principal del proyecto, bien personalmente, bien a través del teléfono o por correo electrónico. Los datos del investigador principal del proyecto aparecen también en el presente documento.

La información básica que debe conocer es la siguiente:

a) **Identificación y descripción del procedimiento**

El procedimiento consiste en la evaluación de la calidad de vida de la población de estudio así como todos aquellos problemas o dificultades a las que se enfrentan los pacientes de aciduria glutárica 1, así como sus familiares. También se evaluarán los diferentes tratamientos nutricionales, hábitos alimentarios y otros aspectos relacionados que permitan estimar el estado nutricional y de salud de la población de estudio. Todo ello se realizará mediante una encuesta en la que se pueda estudiar la calidad de vida, los posibles daños neurológicos y motores derivados de la enfermedad, la tolerancia proteica, la importancia y adhesión al tratamiento nutricional, la tolerancia a las formulas especiales, entre otras cuestiones para poder tener datos reales de dichos pacientes.

b) Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

El objetivo es evaluar diferentes factores, principalmente nutricionales que afectan a la calidad de vida de los niños, y que permitan estimar el estado de salud y nutricional de los niños y niñas con la enfermedad aciduria glutárica tipo I de diferentes comunidades autónomas de España y de esta manera tener datos actualizados sobre este grupo de población que faciliten desarrollar un estudio retrospectivo y un manual divulgativo sobre la enfermedad con la finalidad de suplir posibles problemas o dificultades que se encuentran los pacientes y familiares en su día a día ya que se trata de una enfermedad metabólica rara que no todo el mundo conoce.

DATOS INVESTIGADORA PRINCIPAL:

Lucía Gascón Sánchez

Correo electrónico: lugasan2@alumni.uv.es

Número de teléfono: 658972786

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el caso de que el sujeto de experimentación sea **mayor de edad**:

Don/Doña _____
_____,
mayor de edad, titular del DNI : _____, por el
presente documento manifiesto que:

En el caso de que el sujeto de experimentación sea **menor de edad o incapaz de obrar**:

Don/Doña _____
_____,
mayor de edad, titular del DNI : _____,
 padre, madre, tutor legal
de _____
_____,
por el presente documento manifiesto que:

He sido informado/a de las características del Proyecto de Investigación titulado: "**Un estudio nutricional prospectivo de la enfermedad aciduria glutárica tipo I en España y elaboración de una guía divulgativa**".

He leído tanto el apartado 1 del presente documento titulado "información al sujeto de experimentación", como el apartado 2 titulado "compromiso de confidencialidad", y he podido formular las dudas que me han surgido al respecto. Considero que he entendido dicha información.

Estoy informado/a de la posibilidad de retirarme en cualquier momento del estudio.

En virtud de tales condiciones, consiento participar en este estudio.

Y en prueba de conformidad, firmo el presente documento en el lugar y fecha que se indican a continuación.

Valencia, _____ de _____ de 20__.

<i>Nombre y apellidos del / de la participante:</i> Firma:	<i>Nombre y apellidos del padre, madre o tutor (en el caso de menores o incapaces):</i> Firma:	<i>Nombre y apellidos del investigador principal:</i> Firma:
---	---	---

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ para participar en el proyecto titulado " _____ " y, para que así conste, firmo la presente revocación.

En Valencia, a _____ de _____ de 20__.

<i>Nombre y apellidos del / de la participante:</i> Firma:	<i>Nombre y apellidos del padre, madre o tutor (en el caso de menores o incapaces):</i> Firma:	<i>Nombre y apellidos del investigador principal:</i> Firma:
---	---	---

Notas a tener en cuenta:

- 1) La información será siempre adaptada a las capacidades de comprensión del sujeto de experimentación.
- 2) En el caso de menores debe redactarse la hoja de información con un lenguaje lo más comprensible posible para ellos, con el fin de informarles de su contenido, aunque finalmente tenga que firmar su representante.

3) Debe haber un ejemplar de este documento firmado para el sujeto de experimentación o, en caso de menores, para su representante, y otro para el equipo investigador.

4) En función del diseño del estudio que se proponga realizar, se podrán incluir aspectos específicos, tanto en el documento de información al paciente como en el documento de consentimiento, para cubrir los aspectos esenciales y propios del mismo.

2.- COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Lucía Gascón Sánchez, Dietista Nutricionista como investigadora principal del proyecto

Hace constar:

- Que va a realizar el trabajo de fin de Master titulado: " Manejo Nutricional de la enfermedad Aciduria Glutárica tipo I" utilizando la información recogida mediante diversas encuestas y cuestionarios a los pacientes con aciduria glutárica tipo 1, siguiendo lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por el Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universitat de València.

- Que se compromete a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes de dichas muestras. Tanto la investigadora principal como su colaboradora y al centro al que pertenecen (Universitat de València) son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo la investigador principal podrá relacionar dichos datos con usted. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona. Los Comités de Ética de la Investigación y/o los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio y el cumplimiento de las normas de buena práctica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- Que los resultados obtenidos de dicho Proyecto de Investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.

- Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de la Dra Carla María Soler Quiles.

En Valencia a de de 201....

Lucía Gascón Sánchez

Investigadora principal

ANEXO II: ENCUESTA SOBRE LA PROBLEMÁTICA DE LA ENFERMEDAD A NIVEL DE LAS FAMILIAS

Atención sanitaria:

1. ¿Cree que se transmitió correctamente la información sobre la enfermedad una vez que diagnosticaron al paciente?
 - a. Nada
 - b. Un poco
 - c. Regular
 - d. Bastante
 - e. Mucho

2. ¿Cree que se les proporciona suficiente información?
 - a. Nada
 - b. Un poco
 - c. Regular
 - d. Bastante
 - e. Mucho

3. ¿Cree que hay una buena comunicación entre los diferentes hospitales en cuanto al tratamiento de la enfermedad?
 - a. Nada
 - b. Un poco
 - c. Regular
 - d. Bastante
 - e. Mucho

4. ¿Cree que el personal sanitario está actualizado respecto a la investigación de la enfermedad?
 - a. Nada
 - b. Un poco
 - c. Regular
 - d. Bastante
 - e. Mucho

Clínica:

1. ¿En cuanto a la inclusión de la enfermedad en el cribado neonatal cree que ha sido beneficioso para un mejor curso de la enfermedad?
 - a. Nada
 - b. Un poco
 - c. Regular
 - d. Bastante
 - e. Mucho

2. ¿Cree que es importante la nutrición en el tratamiento de la enfermedad?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

3. ¿Cree que es importante el tratamiento de emergencia en la enfermedad?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

4. ¿Está satisfecho con el sabor de los preparados especiales para la alimentación del paciente; Suplementos de aminoácidos exentos de lisina y reducidos en triptófano y Suplemento que aporta energía, sin aportar proteínas ni aminoácidos?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

5. ¿Y con el sabor de la arginina, carnitina, riboflavina y demás suplementos y fármacos del tratamiento?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

6. Si no es así ¿Cree que influye en los trastornos de conducta alimentaria como las aversiones alimentarias?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

Alimentación:

1. ¿Hay fácil acceso a los alimentos especiales como los alimentos hipoproteicos?

- a. Nada

- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

2. ¿Cree que debería haber más ayudas económicas para la compra de alimentos especiales necesarios para la enfermedad del paciente?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

3. ¿Es fácil salir a comer fuera en cuanto a las comidas de los niños que padecen la enfermedad?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

4. ¿Los niños aceptan fácilmente que la base de su alimentación sean frutas y verduras?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

5. ¿Se les proporcionan recetas o ideas de menús desde los hospitales para la dieta de los niños?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

6. Si es así, ¿les resultan fáciles de hacer?

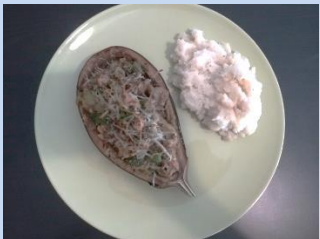
- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho


Si quiere realizar alguna aportación, comentario o sugerencia en cuanto a las respuestas puede hacerlo a continuación:


ANEXO III: BORRADOR DEL RECETARIO DE PLATOS HIPOPROTEICOS PARA PACIENTES CON ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1

PRIMEROS PLATOS	SEGUNDOS PLATOS	POSTRES
BERENJENA RELLENA DE VERDURAS GRATINADAS	FILETE DE BERENJENA	HELADO DE FRESA Y PLÁTANO
COUSCOUS DE COLIFLOR Y VERDURAS	PIZZA DE COLIFLOR	PIZZA AFRUTADA
CANELONES DE CALABACIN RELLENOS DE SETAS	HAMBURGUESA VEGETAL	CREPPES
NOODLES DE CALABAZA Y VERDURAS AL WOK	PIMIENTOS DE PIQUILLO RELLENOS DE PURE DE PATATA Y COLIFLOR	GALLETAS DE CALABAZA Y VAINILLA
TOMATES RELLENOS	ALBONDIGAS VEGETALES CON SALSA DE TOMATE	POLOS DE PIÑA Y MANGO
ESTOFADO DE VERDURAS	TORTILLA DE PATATAS	BIZCOCHO DE PLATANO
ÑOQUIS DE PATATA	EMPANADILLAS	TARTA DE MANZANA
PAELLA DE VERDURAS	CROQUETAS DE CALABAZA Y CALABACIN	BROWNI DE BONIATO

En cuanto a los postres son ejemplos esporádicos. No deben excluir a la fruta, se debe priorizar como postre habitual en la alimentación.

BERENJENA RELLENA DE VERDURAS GRATINADAS	
Ingredientes	Elaboración
Berenjena Pimiento verde y rojo Cebolla Queso controlado en proteínas AOVE (Aceite de Oliva Virgen Extra) Orégano 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lavamos y cortamos las berenjenas por la mitad. Una vez tenemos las dos mitades realizamos cortes perpendiculares en la parte de la carne de la berenjena, pincelamos con AOVE y llevamos al horno, precalentado a 190º unos 30 minutos. 2. Una vez horneadas, se dejan enfriar y se vacían, reservando la cobertura de la berenjena para rellenarla con la mezcla 3. Sofreímos la cebolla, los pimientos y añadimos la carne de la berenjena. 4. Añadimos el tomate rallado y dejamos reposar para que se mezcle las verduras con la salsa de tomate 5. Rellenamos la mezcla a la pulpa de la berenjena, añadimos el queso rallado y un poquito de orégano y las gratinamos.

COUSCOUS DE COLIFLOR Y VERDURAS	
Ingredientes	Elaboración
Coliflor Pimiento amarillo y verde Zanahoria Calabacín Apio Cebolla Menta AOVE Especias	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rallamos la coliflor y la dejamos apartada hasta que cortemos el resto de verduras 2. Cortamos el resto de verduras y las sofreímos con un poquito de AOVE. Primero los pimientos, la cebolla y la zanahoria, cuando ya se encuentren un poco pochaditas, añadimos el calabacín y el apio. 3. Una vez sofritas las verduras, añadimos la coliflor y dejamos a fuego bajo unos cinco minutos. 4. Añadimos la menta y las especias.
	

CANELONES DE CALABACIN RELLENOS DE SETAS	
Ingredientes	Elaboración
Calabacines Setas Cebolla Puerro Ajo Tomates AOVE Sucedáneo de leche bajo en proteínas Harina controlada en proteínas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pelamos el calabacín y lo cortamos en láminas finas a lo largo y con un espesor de 3mm. 2. Ponemos a hervir las láminas de calabacín en una cazuela unos 5 minutos o las pasamos por la plancha. 3. Una vez hecho el calabacín lo reservamos y realizamos el relleno: lavamos y cortamos las setas y el puerro. Por otro lado, picamos la cebolla y los ajitos y los ponemos a sofreír cuando estén, añadimos las setas y el puerro. 4. Una vez hecho el relleno hacemos la salsa de tomate 5. Cuando tenemos todos los ingredientes listos comenzamos a montar los canelones. En una fuente engrasada ponemos una lámina de calabacín y rellenos con la mezcla y enrollamos. Así hacemos con todas las terminas los ingredientes. Cuando estén todos los canelones dispuestos en la fuente añadimos la salsa de tomate y la bechamel. 6. Para realizar la bechamel. Sucedáneo de leche, harina controlada en proteínas y mantequilla, nuez moscada. <ul style="list-style-type: none"> • Disolver la harina controlada en proteínas en 100 mL de sucedáneo de leche frío y reservar. • Hervir la porción restante de sucedáneo de leche junto con la mantequilla y la nuez moscada. • Cuando hierva, se le añade el sucedáneo de leche con la harina ya disuelta y revolver. • Dejar hervir unos 7 minutos sin dejar de remover hasta lograr la consistencia deseada.
	

NOODLES DE CALABAZA Y VERDURAS AL WOK

Ingredientes

Calabaza alargada pequeña
Brócoli
Pimientos de colores
Champiñones
Cebolla
AOVE



Elaboración

1. Precalienta el horno a 180 grados.
2. Pela la calabaza. Para hacer tallarines es mejor utilizar la parte de la calabaza que no tiene pipas.
3. Iguala las bases y espiraliza.
4. Pon los *noodles* de calabaza extendidos en la bandeja horno sobre papel de hornear con el aceite y un poco de sal.
5. Déjalos 10 minutos. Es importante que no se pasen para que funcionen como tallarines.
6. Sácalos y mézclalos con el resto de ingredientes.
7. Por último, espolvorea el queso rallado por encima.

TOMATES RELLENOS


Ingredientes


Tomates
Arroz hipoproteico
Pimiento del piquillo
Maíz
Aceitunas verdes
Rucula





Elaboración


1. Poner en una cazuela agua a hervir y cocinar el arroz.
2. Lavar el tomate y cortar en horizontal un trozo, vaciar el tomate y reservar en una bandeja
3. Cortar los pimientos de piquillo, las aceitunas y la rucula
4. Mezclar el arroz, los pimientos, aceitunas, rucula y maíz con un chorrito de AOVE y vinagre y rellenar los tomates con la mezcla.


ESTOFADO DE VERDURAS	
Ingredientes	Elaboración
Patata Zanahoria tomate Apio Judías verdes Cebolla Ajo Pimentón de la Vera AOVE Sal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pelar, lavar y cortar las patatas en dados 2. Limpiar el apio y cortarlo en rodajas 3. Pelar las zanahorias y cortarlas en dados 4. Picar el tomate para el sofrito 5. Calentar aceite de oliva en una cazuela y rehogar en ella la cebolla, los ajos pelados y el apio cortados sin dejar que se doren. Añadir el tomate picado y dejamos que se poche todo a fuego suave. 6. Apartar del fuego e incorporar la cuchara de pimentón. 7. Añadir en la cazuela la zanahoria y judías verdes y cubrimos con agua dejándolo en el fuego hasta que se haga la verdura (20 minutos). 8. A continuación echamos las patatas y cocemos a fuego bajo. 9. Antes de terminar la cocción incorporar las espinacas previamente cocidas.
	


ÑOQUIS DE PATATA	
Ingredientes	Elaboración
Patatas Maicena Mantequilla Tomates Cebolla Ajo Queso controlado en proteínas Nuez moscada Sal Azúcar Albahaca	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pelar las patatas y cocerlas con un poco de sal hasta que estén muy hechas 2. Sacarlas, aplastarlas con un tenedor y esperar a que se evapore la mayor cantidad de agua 3. Una vez estén secadas añadir la mantequilla, la sal y la nuez moscada e ir añadiendo la maicena hasta que quede como un puré. 4. Hacer bolitas y apretar con los dedos 5. Preparar la salsa de tomate: rehogar la cebolla y el ajo unos cinco minutos. Añadir el tomate fresco cortado en dados, la albahaca cortadita, sal y azúcar. 6. Cocer los ñoquis en agua hirviendo, más o menos cuando floten están hechos 7. Servir con la salsa de tomate y un poco de queso aporteico por encima.
	


PAELLA DE VERDURAS	
Ingredientes	Elaboración
<p>Arroz bajo en proteínas Judías verdes Pimiento verde Pimiento rojo Tomate Ajo Sal AOVE Colorante amarillo Pimentón dulce Agua</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comenzamos picando todas las verduras y cocemos las judías verdes unos 10-15 minutos 2. Ponemos a calentar AOVE en la paellera a fuego fuerte e incorporamos los pimientos, pasados unos minutos añadimos la cebolla y más adelante las alcachofas picadas y dejaremos a baja temperatura unos 15 minutos. 3. Rallamos el tomate y se lo añadimos a las verduras dejándolo a fuego suave para que incorpore el sabor. 4. Tras dejar que se mezcle las verduras con el tomate añadimos pimentón dulce, colorante y sal y añadimos el arroz bajo en proteínas 5. Una vez añadido el arroz echamos el doble de agua que de arroz se haya utilizado. 6. Se deja cocer 20 minutos sin remover.


FILETE DE BERENJENA	
Ingredientes	Elaboración
<p>Berenjena Agua Harina controlada en proteínas Sal, comino, orégano AOVE</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pelamos la berenjena y hacemos cortes a lo largo en forma de filetes. Ponemos la berenjena en un plato con un poco de sal para retirarle el amargor. 2. En una fuente mezclamos el agua, la harina y las especias y removemos hasta que quede una textura homogénea ni muy líquida ni muy espesa. 3. Una vez hecha la mezcla pasar las berenjenas por ella y freírlas en una sartén con AOVE.


PIZZA DE COLIFLOR	
Ingredientes	Elaboración
Coliflor Agar agar Especies (orégano, pimienta) Tomate natural Calabacín Cebolla Zanahorias Champiñones Maíz dulce Queso bajo en proteínas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rallamos la coliflor ya la metemos en el microondas unos 7 minutos, añadimos agar agar y especias y sobre una bandeja de horno extendemos la mezcla y hacemos forma de pizza. 2. Introducimos la masa en el horno precalentado unos 20 minutos hasta que se tueste y le damos la vuelta para que coja textura por el otro lado. 3. Lavamos y picamos el resto de verduras 4. Una vez dorada la masa añadir la salsa de tomate, las verduras, el queso y el orégano e introducir en el horno hasta que las verduras estén hechas y el queso fundido.
	

HAMBURGUESA VEGETAL	
Ingredientes	Elaboración
Brócoli Espinacas Zanahoria Pan rallado controlado en proteínas/Harina Ajo en polvo, perejil, sal, comino AOVE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calentar el agua en una cazuela a fuego alto y añadir las verduras. Primero la zanahoria, siete minutos después el brócoli y siete después as espinacas 2. Cuando las verduras estén cocidas escurrirlas, dejando un poco de agua de cocción para después elaborar las hamburguesas. 3. Aplastar las verduras una vez escurridas, ponerlas en una fuente y aplastarlas con un tenedor. 4. Añadir las especias, el pan rallado/harina y un poco de caldo de cocción. Remueve todo hasta conseguir una mezcla homogénea y dale forma con las manos. 5. Poner en el horno untándolas con AOVE
	

PIMIENTOS DEL PIQUILLO RELLENOS DE PURÉ DE PATATA Y COLIFLOR	
Ingredientes	Elaboración
2 Patatas ¼ de coliflor Pimientos de piquillo Pimienta negra, sal y albahaca AOVE 	1. Pela y trocea las patatas 2. Lava y limpia la coliflor 3. En una cazuela pon a calentar agua y añade las patatas y después la coliflor, ya que tarda algo menos que las primeras (10 minutos) 4. Pasa por un pasapurés o machácalo con un tenedor. Añade las especias y mételo en la nevera para que coja cuerpo 5. Limpia los pimientos y con una cuchara rellénalos de la mezcla. Una vez realizado el proceso mételos en el horno

ALBONDIGAS VEGETALES CON SALASA DE TOMATE	
Ingredientes	Elaboración
Setas Cebollas Harina baja en proteínas Sucedáneo de huevo Sucedáneo de leche/leche baja en proteínas Sal Pimienta negra Pan rallado especial Tomate Sal Azúcar Ajo Albahaca 	1. Preparamos una sartén con un poquito de aceite de oliva y añadimos las setas. Cuando haya soltado el agua y comiencen a dorarse, incorporamos la cebolla picada y salpimentamos. 2. Mezclamos el sucedáneo de leche, la harina y el sucedáneo del huevo. 3. Incorporamos la mezcla a las setas preparadas anteriormente y le damos forma redondeada. 4. pasamos las albóndigas por pan rallado. 5. Preparar la salsa de tomate: rehogar la cebolla y el ajo unos cinco minutos. Añadir el tomate fresco cortado en dados, la albahaca cortadita, sal y azúcar. 6. Ponemos las albóndigas en un recipiente, añadimos la salsa de tomate por encima y metemos en el horno.

TORTILLA DE PATATA	
Ingredientes	Elaboración
Patatas Cebolla Leche baja en proteínas o sucedáneo de leche Nata Agar agar AOVE Sal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pelar y cortar las patatas y la cebolla 2. Freír las patatas y la cebolla 3. mezclar y salar 4. Añadir nata, leche y agar agar en una cazuela y dejar hasta que comience a hervir 5. Mezclar la salsa con las patatas y cebolla 6. Aplastar la mezcla en una sartén con aceite de oliva hasta que coja forma de tortilla
	

EMSPANADILLAS DE VERDURAS	
Ingredientes	Elaboración
Harina controlada en proteína Maicena Margarina Agua con sal Puerro Zanahoria Calabacín Pimiento rojo Tomate Cebolla AOVE Especias	<ol style="list-style-type: none"> 1. Para la masa de empanadillas debemos mezclar la misma cantidad de harina controlada en proteínas con la misma de maicena y añadir el agua con sal poco a poco. 2. Tapar y reservar la mezcla aproximadamente una hora. 3. Lavar, pelar y picar las verduras para sofreírlas en la sartén con un poco de aceite de oliva. 4. Una vez hechas las verduras añadirle el tomate rallado y las especias al gusto (comino, perejil, pimienta) y dejar reposar. 5. estirar la masa realizada anteriormente y cortar en círculos. 6. Añadir el relleno y doblarlas por la mitad, cerrando los extremos con un tenedor. 7. Hornear.
	

CROQUETAS DE CALABAZA Y CALABACIN

Ingredientes

Calabaza
Calabacín
Cebolla
Ajo
AOVE
Leche aprotéica
Harina controlada en proteínas
Pan rallado controlado en proteínas



Elaboración

1. Pelamos y rallamos la calabaza y el calabacín
2. Picamos la cebolla y ponemos a sofreír la verdura.
3. Cuando este blandita añadimos a la sartén y echamos la leche y removemos hasta que quede una consistencia parecida a la de la bechamel.
4. Metemos en la nevera la mezcla.
6. Una vez fría, hacemos la forma de las croquetas y pasamos por pan rallado.
7. horneamos.

HELADO DE FRESA Y PLÁTANO


Ingredientes


Fresas
Plátano
Leche controlada en proteínas





Elaboración


1. Cortar la fruta.
2. Añadir la leche y batir
3. Meter en un recipiente y congelar durante un par de horas


PIZZA AFRUTADA	
Ingredientes	Elaboración
Sandía Kiwi Plátano Moras 	1. Cortamos una rodaja de sandía, preferiblemente sin pepitas 2. La partimos en 8 trozos y decoramos por encima con el resto de frutas cortadas previamente.


CREPPES	
Ingredientes	Elaboración
Harina controlada en proteínas (1 cucharada por persona) agua Mantequilla (10 gramos) 	1. Mezclar la harina, el agua y la mantequilla 2. En una sartén antiadherente muy caliente, agregar una capa fina de la mezcla hasta cubrir la superficie 3. Cuando este hecho y se retire perfectamente, sacar de la sartén y reservar. Se pueden servir acompañados de: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mermelada casera de frutos rojos. Añades a los frutos rojos un vaso de agua y lo trituras todo. Lo dejas enfriar y ya tienes la mermelada. Reservar algunas moras, frambuesas y fresas para decorar. ➤ Manzana y canela: pelar y cortar la manzana en trozos pequeños y poner en una cazuela junto con la canela y un poco de azúcar. Calentar y dejar que la manzana absorba los sabores del resto de ingredientes. Una vez caliente rellenar la crepe y servir. ➤ Fresa, plátano y chocolate: Cortar las fresas y el plátano y calentar una cucharadita de cacao junto con agua en el microondas. <ul style="list-style-type: none"> ○ Hay tipos de cacaos que no son buenos procesados ya que contienen mucha cantidad de azúcar, pero contando que el cacao en polvo desgrasado tiene mucha más porción de proteínas pueden utilizarse para momentos puntuales puede utilizarse.

GALLETAS DE CALABAZA Y VAINILLA	
Ingredientes	Elaboración
400g de calabaza Levadura química (5g) 1 cucharilla de vainilla 400g harina controlada en proteínas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hervir la calabaza, escurrir y pasar por el pasa purés. 2. Añadir la levadura 3. Incorporar la harina controlada en proteínas a la mezcla poco a poco. 4. Amasar y estirar en una superficie lisa y enharinada para poder amasar. 5. Hacer la forma de las galletas, dejar reposar un par de horas y hornear a 180º

POLOS DE PIÑA Y MANGO	
Ingredientes	Elaboración
Mango Piña Leche aprotéica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cortar la fruta, añadir leche y colocar en una batidora hasta conseguir una mezcla uniforme 2. Colocar la mezcla en moldes para polo y llevar al congelador durante al menos 4 horas. 3. Si no tienes moldes de polo puedes utilizar vasos de plástico e introducir una cuchara en mitad del proceso de congelación.

BIZCOCHO DE PLATANO	
Ingredientes	Elaboración
Harina controlada en proteínas 3 plátanos maduros 150 ml de leche controlada en proteínas 6 cucharadas de AOVE 2 cucharaditas de levadura canela 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Machaca los plátanos con un tenedor y añade el AOVE, la bebida vegetal o leche aprotéica y mezcla bien. 2. Agrega la harina y la levadura poco a poco tamizando con un colador. 3. Precalienta el horno, añade la mezcla en un molde de silicona y espolvorea canela por encima 4. Calienta en el horno durante 50 minutos 1 hora. 5. Dejar enfriar antes de consumir.

TARTA DE MANZANA	
Ingredientes	Elaboración
Manzanas Leche aprotéico Harina controlada en proteínas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pelar, descorazonar y cortar la manzana. Triturarlas en la batidora. Añadir el vaso de leche y el de harina y batir en conjunto. 2. En un molde de tarta (bajito y rizado) añadir la mezcla una vez enharinado y engrasado. 3. Pelar y cortar el resto de manzanas y poner por encima de la mezcla 4. Hornear durante 15 minutos 5. Opcional: añadir mermelada de melocotón por encima y unos frutos rojos.

BROWNI DE BONIATO	
Ingredientes	Elaboración
Boniato Harina controlada en proteínas Cacao Canela Sal Esencia de vainilla 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pelar y cortar el boniato en trocitos pequeños. Lo colocamos en una cazuela y dejamos hervir unos 20 minutos. 2. Escurrimos el boniato y lo colocamos con el resto de ingredientes y trituramos hasta que quede una mezcla homogénea. <ul style="list-style-type: none"> • Prestar atención al etiquetado del cacao. Bajo en proteínas. 3. Colocamos en un molde cuadrado y horneamos a 180º durante 20 minutos 4. Dejamos enfriar y servimos.

ANEXO IV: TRÍPTICO EXPLICATIVO SOBRE LA ENFERMEDAD AG1