

## LACTANCIA MATERNA Y ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

**Dr. Antonio Baldellou Vázquez**

Profesor Asociado del Departamento de Pediatría. Universidad de Zaragoza  
Unidad de Enfermedades Metabólicas  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Zaragoza

### INTRODUCCIÓN.

Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) son alteraciones génicas de la estructura o de la función de una proteína. Alrededor de uno de cada 1.000 niños nace con un ECM, que en más de un tercio de los casos da lugar a un conjunto de signos y síntomas clínicos que configuran una Enfermedad Metabólica Congénita (EMC).

Aproximadamente un 50% de los pacientes de estas enfermedades presentan las primeras manifestaciones en la época de recién nacido y la gran mayoría lo hacen durante los primeros años de vida. Esta circunstancia, unida a los avances experimentados en el conocimiento de su diagnóstico y en el tratamiento, determina que en los últimos 10 años, las ECM se hayan convertido en una de las patologías prevalentes de la infancia.

Existen, además, pocas áreas de la salud infantil en las que la nutrición tenga una importancia tan considerable, pues los aspectos nutricionales forman parte consubstancial de la problemática fisiopatológica, diagnóstica y terapéutica de los enfermos. (Sanjurjo P, 2001, Vidailhet M, Baldellou A 1998, Baldellou A, 2001)

A. La presencia de algunos principios inmediatos en la alimentación de un niño afecto de un error congénito del metabolismo, pero normales en la dieta habitual, es la causante de que se desencadenen, en ocasiones, los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad; esto ocurre, por ejemplo, con la galactosa y la fructosa, en la galactosemia y en la fructosemia, respectivamente.

B. Los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad pueden interferir por diversos caminos la adecuada nutrición del individuo afecto; así, mediante el bloqueo enzimático de una vía

metabólica, a través de la inhibición de los ciclos metabólicos importantes, como consecuencia de defectos congénitos del transporte de minerales, a través del aumento indeseado de moléculas complejas o de metabolitos intermedios capaces de producir lesiones orgánicas importantes en determinados órganos de la economía. Finalmente, a través de mecanismos no bien conocidos, pero probablemente relacionados con el acúmulo de sustancias “tóxicas” o con trastornos de neurotransmisores, son frecuentes los trastornos alimentarios en forma de rechazo del alimento, vómitos, dietas caprichosas, etc. que comprometen seriamente el estado nutricional de los niños.

C. Es posible la regulación nutricional de la expresión de algunos genes. La dotación génica de los individuos condiciona el fenotipo de las enfermedades metabólicas y, como consecuencia de su variedad génica, manifiestan una gran heterogeneidad clínica; pero es bien conocido también el hecho de que la mayoría de los principios inmediatos de la dieta (aminoácidos, proteínas, glucosa, lactosa, ácidos grasos, vitaminas y minerales) e incluso la ingesta energética global, son capaces de regular la expresión génica de algunos genes.

D. El tratamiento dietético es la terapia más efectiva para muchas enfermedades metabólicas congénitas. A pesar de los avances que a diario tienen lugar en este terreno, un tratamiento dietético en forma de suplemento, exclusión o restricción de un determinado alimento o grupo de alimentos, sigue siendo la piedra angular de la terapia de muchos niños. Es preciso recordar, además, que algunos nutrientes, como ciertas vitaminas, actúan como coenzimas de numerosas reacciones metabólicas, por lo que en algunas deficiencias de la función enzimática, su administración a dosis farmacológicas es capaz de estimular la actividad del enzima implicado, sobrepasando de este modo el bloqueo metabólico causante de la enfermedad.

Como consecuencia de la estrecha interacción entre nutrientes y enfermedades metabólicas congénitas, así como de la gran heterogeneidad génica y clínica de estas enfermedades y de su compleja fisiopatología, el tratamiento de las EMC precisa un manejo dietético prácticamente individualizado en cada caso; y todo ello, además de tener presente en cada paciente las circunstancias vitales que, como lactancia, embarazo, enfermedad, etc. requieren una actuación especial en cada momento. (Abadie V)

Es necesario conseguir, en una época especialmente crítica de la vida, como la infancia, el equilibrio necesario entre las manipulaciones dietéticas encaminadas a curar o prevenir las manifestaciones clínicas de estas enfermedades, y el aporte de los “mínimos requerimientos” de calorías, principios inmediatos, vitaminas y minerales, que aseguren el crecimiento y el desarrollo normales del niño afecto.

Con el fin de lograr ese doble objetivo, esto es, prevenir o curar y no dañar, son precisas unas normas básicas de actuación que permitan un enfoque adecuado de la problemática y sean a la vez un instrumento que profundicen en el tratamiento de cada caso en particular.

## **DIETÉTICA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS.**

### **Objetivos generales**

No existe evidencia científica de que un niño afecto de una enfermedad metabólica congénita no tenga “a priori”, los mismos “Mínimos Requerimientos Nutricionales” (MRN) que otro niño sano de su misma edad y sexo. Otra cuestión es que, como consecuencia de la fisiopatología de su enfermedad, se deban plantear a lo largo del tiempo necesidades nutricionales específicas que deben ser definidas secuencialmente en su tratamiento. (Poggi F, Francis D)

Estas necesidades exigen en muchos niños que padecen una EMC manipulaciones dietéticas que pueden afectar el aporte cualitativo o cuantitativo de energía, de hidratos de carbono, de lípidos, de proteínas, de vitaminas o de minerales; bien de un modo aislado, bien en forma de combinaciones diversas. (Baldellou A, 1997)

En aquellos casos en los que la manipulación dietética es poco importante, o consiste en la sustitución de un nutriente por otro del mismo grupo sin aparentes repercusiones, como por ejemplo la sustitución de fructosa por glucosa en la fructosemia, o la de galactosa por glucosa en galactosemia, es posible utilizar como guía práctica para asegurar la administración de los MRN, la “Ingesta Recomendada de Nutrientes” para un niño sano de nuestra población y medio. Cuando la manipulación dietética sea más importante, afecte al equilibrio nutricional o requiera una severa disminución de un determinado principio inmediato, es preciso respetar los “Mínimos Requerimientos Nutricionales” que eviten un balance nutricional desequilibrado. De este modo, por ejemplo, es necesario asegurar la ingesta mínima de fenilalanina, en la dieta para la hiperfenilalaninemia, o de los mínimos requerimientos de proteínas, en los defectos del ciclo de la urea. (Sarria A, Tojo R)

### **Objetivos específicos.**

#### **Energía.**

Mantener un balance energético positivo resulta básico para los niños afectados de una enfermedad metabólica congénita, puesto que así se permite la incorporación a los procesos de síntesis de los lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono que, directamente o a través de productos metabólicos intermedios, pueden resultar perjudiciales en la mayoría de los errores congénitos del metabolismo intermedio. Por el contrario, un balance energético negativo conduce a la utilización de las reservas orgánicas de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, con la consiguiente liberación en el torrente circulatorio de metabolitos potencialmente tóxicos en un buen número de enfermedades. (Poggi F)

En la práctica, se recomienda que como medida de seguridad los niños que padecen una EMC reciban un aporte energético global superior al normal en un 15-20%, manteniendo el adecuado equilibrio en relación con el origen de las calorías, es decir, 55-60% de los hidratos de carbono, 30-35% de las grasas y 10-15% de las proteínas.

### **Hidratos de carbono.**

La manipulación de los carbohidratos de la dieta de los pacientes afectados de una EMC persigue, en general, tres objetivos. La eliminación de un sustrato que, al no ser adecuadamente metabolizado, da lugar a la formación de un metabolito tóxico, que debe ser sustituido por otro hidrato de carbono que resulte inocuo. Determinados hidratos de carbono, como la galactosa y la fructosa deben ser eliminados de la dieta de los niños que padecen galactosemia o fructosemia, mediante el uso de fórmulas especiales durante la lactancia, así como a través de dietas con un riguroso control de la composición de los alimentos utilizados, una vez se inicia la alimentación complementaria.

Asegurar el aporte de glucosa que cubra los mínimos requerimientos de cada edad, en los casos en que se den ECM que comprometan la homeostasis de la glucemia. En los defectos del almacenamiento de la glucosa, en los defectos de la neoglucogénesis, cuando existe una falta de disponibilidad de sustratos alternativos por déficit de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos o por déficit de la cetogénesis y en los casos de consumo excesivo, por hiperinsulinismo.

Es frecuente que no se pueda asegurar con la dieta normal un aporte de glucosa suficiente que evite un déficit energético de los tejidos que dependan especialmente de la glucosa, por lo que es preciso recurrir a manipulaciones dietéticas de la ingesta de hidratos de carbono. Si ésta debe ser mínima, ante la poca gravedad del cuadro clínico, suele ser suficiente el reparto habitual de las raciones de la dieta durante el día y administrar una ración de carbohidratos de absorción lenta o semilenta, en la cena para cubrir el ayuno nocturno. Si es preciso un suplemento específico de carbohidratos, puede enriquecerse la leche con un polímero de glucosa durante los primeros 3-4 meses de vida; utilizar papillas de leche con harinas de cereales y purés de verduras a partir de este momento y almidón crudo (a razón de 1-2 g/kg) a partir de los 18-24 meses.

Los niños que no pueden recibir su ingesta adecuada por vía oral lo hacen mediante sonda nasogástrica o gastrostomía. Y la administración del alimento se efectúa de un modo continuado, fraccionado en forma de "bolus" a lo largo del día, o solamente en horario nocturno, según su edad y sus necesidades.

Finalmente, ante una crisis metabólica por hipoglucemia, con los trastornos metabólicos correspondientes, debe utilizarse la vía endovenosa para la administración de 2 cm<sup>3</sup> por kilo de una solución acuosa de glucosa al 20%, seguida de una perfusión de otra al 10%, a un ritmo de 8 a

10 mg/kg/minuto durante el tiempo necesario, para obtener valores estables de 110-120 mg/dl, y pasar a continuación a la reintroducción de la vía oral. (Poggi F, Francis D)

Algunos defectos del metabolismo OXPHOS y del ácido pirúvico (déficit de PDH) son las únicas ECM en las que puede ser necesaria una restricción del aporte calórico procedentes de los carbohidratos, a expensas de un mayor aporte proporcional en la dieta de lípidos o proteínas.

**Tabla. I. Requerimientos mínimos de glucosa**

Edad	mg/kg/minuto
0-12 meses	7-9
1-6 años	6-7
6-14 años	5-6
Adolescentes	4-5
Adultos	3-4

### **Grasas.**

Hace tiempo que las grasas han dejado de ser consideradas únicamente como el componente calórico de la dieta y es bien conocida la importancia que, para el normal crecimiento y desarrollo del individuo, tienen la presencia en la dieta de unos mínimos requerimientos nutricionales de ácidos grasos esenciales, así como la necesidad de mantener una equilibrada relación entre los distintos componentes de la ración lipídica.

Una restricción generalizada sólo es admisible en la actualidad, prácticamente, en dietas hipocalóricas y en algunas hipertrigliceridemias congénitas, en ciertos defectos de la  $\beta$ -oxidación de las grasas en los que no es posible su correcta metabolización y en algunas glucogenosis en las que se produce hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

El aumento de la ración de grasas y la disminución simultánea de carbohidratos se utiliza con resultado muy dudoso en los defectos del metabolismo del piruvato (PDH) y en los de la fosforilación oxidativa mitocondrial; sin embargo, los éxitos de una dieta cetogénica parecen ser más prometedores en el tratamiento de ciertas epilepsias rebeldes al tratamiento habitual (Cornejo V). Por el contrario, son cada vez más numerosas las enfermedades metabólicas congénitas en las que es precisa una dieta con restricción selectiva de alguno de los componentes lipídicos. Limitación que afecta a la ración diaria de colesterol en las hipercolesterolemias hereditarias, en la enfermedad de Niemann tipo C y en algunas glucogenosis; o limitaciones selectivas con dietas pobres en ácidos grasos de cadena larga y muy larga y ricas en MCT, en los defectos de Acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), en los de hidroxil Acil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) y en algunos defectos del ciclo de la carnitina.

Suplementar las grasas es una práctica cada vez más frecuente en el tratamiento de los ECM. Ciertos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (araquidónico, docosahexaenoico) sólo pueden ser sintetizados a través de precursores (linoleico,  $\alpha$ -linolénico) que necesariamente deben estar presentes en la dieta. Si el niño precisa una dieta pobre en nutrientes, como los existentes en huevos, leche, pescado o carne, y puesto que aquellos ácidos grasos están presentes en mayor proporción, o bien requiere una dieta en la que los ácidos grasos esenciales de ellos derivados están muy restringidos, será preciso suplementar la ingesta para evitar deficiencias que puedan dar lugar a efectos secundarios de carácter orgánico y funcional. (Sanjurjo P 2003)

En otras ocasiones, la administración de lípidos en la dieta se lleva a efecto con el fin de completar un producto deficiente. En el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz existe un déficit de 7-dehidrocolesterol-reductasa que provoca un aumento de 7-dehidrocolesterol y una disminución de colesterol; el uso combinado de inhibidores de la síntesis de colesterol, que parece disminuir el nivel de precursores seguramente patógenos, junto a la administración de un suplemento de colesterol en la dieta, mejora el perfil bioquímico y puede ser capaz de modificar la evolución clínica de los afectados. En algunos defectos de la biogénesis de las peroxisomas (Enfermedad de Zellweger) tiene lugar una falta de síntesis de ácido docosahexaenoico (DHA), que administrado por vía oral mejora también el patrón bioquímico y clínico del niño. (Martínez M)

Finalmente, el objetivo terapéutico de la administración de lípidos en la dieta puede ser el de lograr una competición enzimática. Los ácidos grasos saturados y monoinsaturados compiten por el mismo sistema enzimático causante de su elongación y desaturación, de tal modo que es necesario un adecuado equilibrio entre los precursores de la dieta para que se sintetizen los ácidos grasos esenciales derivados de cadena larga. En la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD), la disminución de la actividad del enzima lignoceril CoA sintetasa da lugar a un acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (C24:0 a C28:0) que parece que intervienen en la patogenia de la enfermedad; con el fin de competir con los ácidos grasos saturados y disminuir la síntesis de C26:0, se administra una mezcla de ácidos grasos monoinsaturados (gliceroltrioleato y gliceroltrieuricato) que es capaz de mejorar el perfil bioquímico de los pacientes.

**Tabla. II. Recomendaciones para la ración grasa**

Edad	Recomendaciones
Durante la lactancia exclusiva	Mantener el patrón de la leche materna
Tras alimentación complementaria*	30-35% del aporte calórico de la dieta <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10% como ácidos grasos saturados</li> <li>• 15% como ácidos grasos monoinsaturados</li> <li>• 6-10% como ácidos grasos poliinsaturados</li> </ul> . Linoleico: 3% del total calórico (unos 60-1200 mg/kg/día) . $\alpha$ -linolénico: 0,3-0,5% del total calórico (50 mg/kg/día) . razón linoleico/ $\alpha$ -linolénico: 5 . araquidónico: 0,5-0,7 % del total de ácidos grasos** (unos 15 mg/kg/día) . docosahexaenoico: 0,3-0,5 % del total de ácidos grasos** (unos 12 mg/kg/día) . durante el embarazo garantizar unos 250 mg/día entre linoleico y $\alpha$ -linolénico. <300 mg de colesterol al día

\* Las necesidades dependen de la edad

\*\*No hay indicaciones precisas para después de los dos años de vida

### **Proteínas y aminoácidos.**

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

Es difícil precisar en cada edad cuáles son los mínimos requerimientos proteicos, por debajo de los cuales se comprometen el crecimiento y el desarrollo somático y del sistema nervioso central del niño normal; y mucho más, al que padece un error congénito del metabolismo. En términos relativos, parece que un niño que sufre una metabolopatía puede tolerar una ración proteica que suponga un 60% de la ingesta media normal para su edad. En términos absolutos, la ración proteica mínima de seguridad puede estar entre 1,98g/kg/día, para el recién nacido, hasta 0,99 g/kg/día para el de 10 años de edad, y entre 0,86 y 0,77 g/kg/día a partir de esa edad. (FAO 1985, Dewey KG, Warton BA)

Probablemente resulte más seguro valorar la ingesta mínima proteica en función de las calorías ingeridas, y en este sentido, no deberían aceptarse valores inferiores a 1,5-1,7 g/100 kcal (Warton BA). De ese mínimo del 6% de calorías procedentes de las proteínas de la dieta, entre el 10 y el 30% deberían ser aminoácidos esenciales.

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

En el tratamiento de las EMC son frecuentes también las dietas con restricción selectiva de un determinado aminoácido o aminoácidos, con el fin de eliminar o disminuir los substratos que, indebidamente catabolizados, dan lugar a la aparición y acúmulo de metabolitos nocivos. En todos los casos es imprescindible respetar el aporte de las necesidades mínimas de los aminoácidos esenciales y de aquellos condicionalmente esenciales en función de la edad (taurina en el recién nacido pretérmino) o de la clínica del niño (arginina, citrulina, en los defectos del ciclo de la urea). (Acosta MB, Brusilow SW, Leonard JV)

Mediante el uso de pequeñas cantidades de proteínas naturales, se pueden cubrir las necesidades mínimas de esos aminoácidos, pero a menudo es preciso contar con suplementos de mezclas de L-aminoácidos exentas de los aminoácidos problema, para así completar la ingesta mínima necesaria de aminoácidos y proteínas.

Pero los requerimientos de aminoácidos esenciales, o condicionalmente esenciales, varían en función de la edad y no siempre son fáciles de precisar. Las diferencias recogidas en la literatura científica suelen estar motivadas por el uso de métodos distintos para su cálculo, por lo que cada vez que se precise diseñar una dieta de este tipo, deben consultarse las fuentes de información más fiables y recientes relacionadas con esta cuestión.

Finalmente, es necesario en ocasiones aportar un aminoácido determinado cuando éste, habitualmente sintetizado por el organismo, esto es, no esencial, se convierte en esencial a causa del bloqueo metabólico anterior a su síntesis; así ocurre, por ejemplo, con la arginina o la citrulina en los defectos del ciclo de urea, o con la tirosina en el déficit de fenilalanina hidroxilasa.

### **Vitaminas.**

En el tratamiento de las EMC, las vitaminas adquieren progresivamente un protagonismo especial. Es cada vez más numeroso y mejor conocido el grupo de errores congénitos del metabolismo de las vitaminas; las vitaminas tienen una función trascendental como cofactores de muchas reacciones metabólicas y existe un elevado riesgo de generar situaciones de déficit vitamínico con muchas de las dietas utilizadas para el tratamiento de estas enfermedades. En los trastornos congénitos del metabolismo de una vitamina, las manifestaciones clínicas dependen de



las consecuencias que su déficit orgánico o funcional tiene sobre todos los procesos metabólicos por ella regulados, aunque en todos los casos el tratamiento incluye la administración de la vitamina implicada en forma biológicamente más adecuada.

**Tabla. III. Errores congénitos del metabolismo de las vitaminas**

Vitamina	Error congénito
Vitamina D	Déficit de 1,25(OH) D Resistencia a 1,25(OH) D
Fólico	Déficit de metilentetrahidrofolato reductasa Déficit funcional de metiltetrahidrofolato/homocisteína metiltransferasa Déficit de metionina sintasa Déficit de glutamato formiminotransferasa Malabsorción hereditaria de folato
Cobalamina	Déficit de factor intrínseco Déficit de proteína cubilin Déficit de transcobalamina II Anomalía de síntesis de Ado Cbl (cbl A, cbl B) Anomalía de síntesis de Ado Cbl y Me Cbl (cbl C, cbl D, cbl F)
Biotina	Déficit de biotinidasa

En algunos errores congénitos del metabolismo, la mutación génica que la causa permite la síntesis del enzima codificada por el gen afecto, pero debido al tipo de alteración estructural proteica que presenta (o a causas todavía no bien conocidas), éste pierde su capacidad funcional. Cuando una vitamina actúa como coenzima en el paso metabólico implicado, es posible estimular la actividad enzimática mediante su administración en dosis farmacológicas (Treacy EP) Tabla IV.

**Tabla. IV. Uso de vitaminas como “cofactores” a dosis farmacológicas en las EMC**

Vitamina	Enfermedad	Dosis mg/día
Tiamina	PDH; MSUD	50-200
Riboflavina	Acidosis láctica Def. múltiple de Acil CoA deshidrogenasa	20-50
Piridoxina	Dependencia piridoxina Homocistinuria	100
Cobalamina	Aciduria metilmalónica Deficiencia de cobalamina	1-2
Acido fólico	Deficiencia de folato	1
Biotina	AP, MCD, PCD	15-50

*PDH: Déficit de piruvato deshidrogenasa; MSUD: enfermedad de Jarabe de Arce; AP: acidemia propiónica; MCD: déficit múltiple de carboxilasas; PCD: déficit de piruvato carboxilasa*

La mayoría de las vitaminas se encuentran en los alimentos que, como la carne, pescado, leche, huevos, cereales o leguminosas, deben ser eliminados o muy restringidos en las dietas de muchas EMC; ello conduce a un riesgo elevado de hipovitaminosis, lo que empeora, desde todos los puntos de vista, la situación de los niños. Así pues, es preciso garantizar la ingesta vitamínica recomendada mediante el uso de los suplementos adecuados, así como monitorizar, del modo más efectivo y razonable posible, los niveles o depósitos de las vitaminas implicadas.

## **Minerales.**

Como en el caso de las vitaminas, los minerales pueden afectar también a los errores congénitos del metabolismo, pueden actuar como cofactores en las reacciones metabólicas y existe un riesgo muy elevado de déficit nutricional a causa de las dietas restrictivas. Sin embargo, a diferencia de las vitaminas, los metales plantean problemas fisiopatológicos, y por tanto terapéuticos más complejos.

El objetivo fundamental en todos los casos es la administración del mineral que resulta deficitario, o restaurar su homeostasis. Ejemplos característicos de EMC de los minerales son los trastornos del transporte del cobre (enfermedad de Menkes y de Wilson) y la hemocromatosis hereditaria. En los dos primeros se produce una ausencia o disfunción de la ATPasa homóloga encargada del transporte de cobre en el aparato de Golgi, y las diferencias clínicas entre ellas son consecuencia del tejido en que se expresan esas ATPasas. En la hemocromatosis, se da una alteración del mecanismo que regula la absorción del hierro en el intestino. El tratamiento depende en cada caso de la fisiopatología de la enfermedad y por ello es de carácter sustitutivo con histidinato de cobre en la enfermedad de Menkes, pero está orientado a la eliminación de los depósitos excesivos de cobre (con penicilamina) o de hierro (con desferroxamina), en los otros dos.

La posibilidad de un déficit nutricional de un mineral, como consecuencia de una dieta restrictiva, es todavía más importante que la de un déficit vitamínico. No son bien conocidos, en muchos casos, los requerimientos mínimos de minerales, no existen datos muy fiables acerca del contenido en minerales de un buen número de alimentos y no se dispone de un método diagnóstico lo suficientemente sencillo, sensible y específico, que permita en control sistemático de estas situaciones. Desde el punto de vista práctico, es necesario tener acceso a la máxima información científica posible, considerar todas las situaciones de riesgo y utilizar todos los marcadores clínicos o biológicos razonables en cada caso. (Lombeck I)

## **LA LECHA MATERNA EN LA DIETA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS.**

Hasta hace poco tiempo, el diagnóstico de una enfermedad congénita del metabolismo que precisara una compleja manipulación de la dieta, suponía sistemáticamente el abandono de la lactancia materna y el inicio de una lactancia artificial. En parte, porque este tipo de lactancia parecía más fácil de combinar con las exigencias dietéticas del niño y, en segundo lugar, ante el desconocimiento de la fisiopatología de muchas de esas enfermedades. Se trata de un error que, afortunadamente, está desapareciendo en el tratamiento de las enfermedades metabólicas, de tal

modo que, excepto en situaciones excepcionales, en todos los trastornos del metabolismo de moléculas complejas y en la inmensa mayoría de los trastornos del metabolismo intermedio, se mantiene la lactancia materna como base de la dieta del bebé.

Tres órdenes de razones han convertido la lactancia materna en el elemento principal de la dieta de estos niños. La lactancia materna es un instrumento insustituible para favorecer la adecuada sintonía y el equilibrio emocional entre la madre y el niño que sufre una enfermedad metabólica hereditaria. La leche materna, por otro lado, posee unas características biológicas muy favorables que la convierten en un alimento ideal para la dieta de los niños lactantes. Existen, en fin, sólidos argumentos que parecen demostrar que los niños con ECM lactados al pecho antes de su diagnóstico experimentan un desarrollo intelectual mejor que aquellos que recibieron una fórmula artificial durante ese tiempo.

### **La lactancia materna favorece el vínculo afectivo entre el niño y los padres.**

El nacimiento de un niño con una patología compleja de difícil comprensión para muchas parejas y que requiere cuidados que suelen modificar el ritmo de vida de la célula familiar, provoca en ocasiones sentimientos encontrados de desencanto, culpa y rechazo, que afectan a la estabilidad emocional de los padres y, en consecuencia, disminuye inevitablemente la calidad de la asistencia que se debe ofrecer al recién nacido. La eliminación de la lactancia materna introduce en esas ocasiones un elemento más de ansiedad y hace más difícil que la pareja, y especialmente la madre, asuma el papel protagonista en el cuidado de su hijo y que no debe ceder a ninguna a otra persona, personal sanitario incluido, bajo ninguna circunstancia. Antes al contrario, cualquier profesional de la salud con experiencia en el cuidado de estos niños conoce las ventajas de todo tipo que se obtienen siempre que es posible mantener una lactancia materna satisfactoria. Las parejas con hijos afectados de una EMC que mantienen la lactancia materna asumen y comprenden mejor el problema de su hijo, siguen con más exactitud las prescripciones terapéuticas y tienen una relación mucho más satisfactoria con el personal sanitario responsable del cuidado del niño.

### **La lactancia materna es un alimento ideal para la dieta de los niños con EMC.**

La leche humana es un líquido cuya composición varía a lo largo del tiempo, por lo que se adapta a las necesidades del crecimiento del niño y al desarrollo de su metabolismo intermedio, lo que no puede lograrse con ninguna fórmula comercial. Además, cada uno de sus componentes,

considerado individualmente, posee ventajas muy notables de cara a una mejor alimentación de estos niños.

El valor energético aumenta de un modo progresivo, desde las 67 kcal/100 cm<sup>3</sup> del calostro a las 70 kcal/100 cm<sup>3</sup> de la leche madura. Ante los sistemas de autorregulación presentes desde los primeros días de la vida, el lactante al pecho asegura la ingesta calórica que precisa para mantener un balance metabólico positivo, en todo momento; por ese motivo, los niños que reciben lactancia materna están afectados de una EMC suelen manifestar los síntomas más tardíamente y además, como regla general, aunque no universal, lo hacen con una sintomatología más leve (Fomon SJ).

Con un contenido de 7 g % los carbohidratos suponen el 40-50% del aporte calórico total, de los que, prácticamente el 90%, son lactosa, lo que favorece la absorción del calcio y facilita el correcto desarrollo de la flora lactobacilar. De este modo se asegura una buena mineralización ósea, además de tener gran importancia en algunas acidurias orgánicas, en las que una flora intestinal inadecuada puede producir ácidos orgánicos “tóxicos” para el organismo.

Los lípidos, con 4-4.5 g %, aportan el 50% del contenido calórico, aunque varía en función del estado nutricional de la madre, de la hora del día, de la fase de la toma y de la duración de la lactancia. Pero, además de su importancia como fuente energética, las ventajas del contenido graso de la leche humana radican en su composición, desde el punto de vista cualitativo. El 99% lo componen triglicéridos y el resto una mezcla de diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres, fosfolípidos, glicolípidos, esteroides y ésteres de colesterol. Tiene una gran importancia la distribución de los ácidos grasos, con escasa presencia de los de cadena corta y media, y predominio de los de cadena larga, saturados e insaturados casi a partes iguales. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga suponen el 0,5-3% del total de los ácidos grasos, con un cociente  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de alrededor de 2. Está comprobado que este perfil lipídico favorece el adecuado desarrollo orgánico y funcional del sistema nervioso central de los niños sometidos a lactancia materna.

El contenido disponible nutricional en proteínas de la leche materna puede estimarse entre un 0,9 y un 1,3%. Las proteínas del suero (alfa-lactoalbúmina y lactoferrina) representan el 60-65% del total y un 20% aproximadamente corresponden a caseína en formas diversas. La composición en aminoácidos varía a lo largo de la lactancia, pero en general los aminoácidos azufrados (especialmente la cisteína) y la taurina están presentes en concentraciones elevadas, mientras que la fenilalanina y la tirosina lo hacen en baja concentración. Existen en la leche materna otros productos nitrogenados no proteicos, que suponen el 18-30% del contenido total de nitrógeno, de significado incierto, pero que deben jugar un importante papel en la nutrición el desarrollo del niño. Algunos se utilizan para la síntesis de los aminoácidos no esenciales, mientras que otros actúan como factores tróficos y como moduladores del crecimiento. El alto valor

biológico de las proteínas de la leche materna y su menor carga ureica, comparada con las leches artificiales al uso, aseguran balance metabólico positivo a causa de la excelente utilización de las proteínas y los aminoácidos en la síntesis de los tejidos orgánicos. Como consecuencia de todo ello, para el niño afecto de una EMC y lactado al pecho existe una menor disponibilidad de precursores de metabolitos intermedios indeseados y por tanto un menor riesgo de “intoxicación” metabólica.

**Los niños que padecen una enfermedad metabólica y son lactados al pecho tienen un desarrollo intelectual mejor que los alimentados con una fórmula artificial.**

Existen sólidas evidencias científicas de que los niños con una EMC alimentados al pecho, antes de que se les diagnostique la enfermedad o bien si han continuado tomando lactancia materna después del diagnóstico y como parte del régimen dietético diario, tienen un desarrollo intelectual mejor que aquellos que, en sus mismas condiciones, han sido alimentados, antes o después del diagnóstico, a lactancia artificial. Ello es debido seguramente a la combinación de las ventajas anteriormente comentadas, así como a las que desde el punto de vista psicológico y nutricional tiene la lactancia materna para este tipo de situaciones. (Riva E, Agostini C)

**INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA LACTANCIA MATERNA EN LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS.**

Sólo existe una contraindicación estricta para la lactancia natural en las enfermedades metabólicas, y esta es la galactosemia. Por una falta de la enzima “galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa”, en la inmensa mayoría de las ocasiones, o muy excepcionalmente por un déficit de galactokinasa o de epimerasa, la galactosa de la dieta no puede ser correctamente metabolizada. Por ello, tiene lugar una acumulación de galactosa, de galactosa-1-fosfato y de galactitol, los que, a través de mecanismos fisiopatológicos todavía no bien conocidos, provocan la característica de la enfermedad, como cataratas, afectación hepatorenal y del sistema nervioso central y disgenesia gonadal en las hembras, como cuadro más relevante. La leche materna que contiene lactosa (glucosa más galactosa) como hidrato de carbono casi exclusivo debe ser radicalmente eliminada de la dieta de estos niños, incluso ante una mera sospecha diagnóstica. Hasta que se confirme o se descarte el déficit enzimático, tiene que ser sustituida por una fórmula en la que las proteínas procedan de un hidrolizado de soja, ya que las leches “exentas de lactosa” y las leches cuyas proteínas proceden de un hidrolizado de caseína mantienen restos significativos de lactosa en su composición.

En todas las enfermedades congénitas del metabolismo intermedio de los lípidos, de las proteínas-aminoácidos o de los hidratos de carbono, debe respetarse la lactancia materna como base de la dieta de los bebés, porque, además de las ventajas biológicas ya comentadas, permite cualquiera de las manipulaciones dietéticas necesarias para su tratamiento.

En los errores congénitos del metabolismo de moléculas complejas (mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, lipidosis, defectos congénitos de la glicosilación, etc) también debe ser mantenida la lactancia materna, ya que no existe ninguna contraindicación para su práctica.

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

## **METODOLOGÍA DE LA LACTANCIA MATERNA EN LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS.**

La leche materna puede ser administrada de muy variada forma y en combinación con cualquier otro tipo de alimento. Las dificultades se suelen derivar habitualmente de la situación anímica de la madre y de la complejidad que supone, en ciertas ocasiones, su puesta en práctica, frente al uso de una fórmula artificial especialmente preparada. Es una responsabilidad del equipo sanitario que atiende a la familia estimular, asesorar y apoyar a la madre en el mantenimiento de su lactancia.

La leche materna debe ser utilizada de un modo exclusivo, en su composición normal y “a demanda” del lactante en todos los casos en los que no se precise una manipulación dietética que afecte a uno de los componentes de la leche, como por ejemplo, la fructosemia hereditaria, en la que sólo es preciso eliminar la fructosa de la dieta.

La leche materna debe constituirse como la base de la dieta y sólo enriquecida con suplementos de hidratos de carbono en aquellos casos en los que el aporte de glucosa al torrente circulatorio se vea comprometido, y se precise asegurar que el lactante disponga en todo momento de los mínimos requerimientos de glucosa. Puede enriquecerse con productos energéticos – habitualmente mezclas de hidratos de carbono y grasas- cuando la ración diaria ingerida de leche materna no asegure el aporte calórico deseado para que el niño presente un balance metabólico positivo.

La lactancia materna debe ser respetada cuando la dieta precise suplementos específicos de determinados lípidos, como por ejemplo el ácido docosahexanoico en algunas enfermedades peroxisomales, o colesterol en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, pues pueden ser añadidos a la leche sin inconveniente alguno. En los casos en los que deba manipularse de un modo restrictivo la ingesta de algunos ácidos grasos, como en los defectos de oxidación de los de cadena larga-muy larga, la leche materna garantiza el aporte mínimo diario de esos ácidos grasos; la ración dietética se complementa con las fórmulas artificiales modificadas selectivamente para cada situación, como por ejemplo, pobres en ácidos grasos de cadena larga y ricas en ácidos grasos de cadena media.

En las dietas en las que se precisa una restricción proteica general, como ocurre con los defectos del ciclo de la urea y las acidemias orgánicas, fundamentalmente, se administra el volumen de leche materna necesario para aportar los mínimos requerimientos proteicos –o los que tolere el lactante- en forma de proteínas de alto valor biológico. Son suplementadas, si es necesario, con mezclas de aminoácidos esenciales que faciliten en lo posible la síntesis proteica sin dar lugar a un exceso de metabolitos intermedios indeseados. Del mismo modo, cuando es precisa la restricción dietética de un aminoácido esencial –en los defectos del metabolismo de los aminoácidos- se ofrece la cantidad de leche materna necesaria para cubrir las necesidades mínimas de ese aminoácido y se complementa el resto de las necesidades proteicas totales con una fórmula exenta del aminoácido problemático.

**Tabla. V. Leche materna en el tratamiento de las enfermedades congénitas del metabolismo**

MODO DE UTILIZACIÓN	EJEMPLOS
“A demanda”.	Fructosemia Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos no esenciales Alteraciones del metabolismo de las moléculas complejas Alteraciones del metabolismo de vitaminas y minerales
“A demanda” suplementada con hidratos de carbono.	Glucogenosis Alteraciones de la neoglucogénesis Hiperinsulinismos Algunos defectos de la $\beta$ -oxidación de las grasas
“A demanda” suplementada con determinados lípidos.	Algunas enfermedades peroxisomales Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
“A demanda” suplementada con minerales o vitaminas.	Alteraciones del metabolismo de vitaminas o minerales
“A demanda” suplementada con productos ricos en energía (grasas e hidratos de carbono).	Siempre que la ingesta diaria no cubra los requerimientos calóricos deseados
Ingesta controlada combinada con aportes selectivos de lípidos.	Algunos defectos de la $\beta$ -oxidación de las grasas
Ingesta controlada combinada con aportes selectivos de aminoácidos.	Alteraciones metabolismo de aminoácidos Alteraciones del ciclo de la urea Acidurias orgánicas

El modo de administración de la leche materna en los casos en los que no presenta un uso exclusivo y debe administrarse combinada con fórmulas artificiales, ha ido cambiando a lo largo del tiempo, a medida que se obtenía una mejor experiencia en esta técnica. (McCabe L, Greve LC, Motzfeldt K, van Rijn M)

Inicialmente se procedía al vaciado artificial del pecho y se administraba la cantidad de leche materna que se había calculado como necesaria. En otros casos se procedía a una doble pesada del volumen obtenido para conocer la cantidad exacta ingerida; a continuación, se ofrecía la leche artificial específica para cada entidad, en función de las necesidades o de la tolerancia diaria de cada niño. De este modo se perseguía mantener la lactancia materna, con un estricto control de las calorías, proteínas y grasas administradas.

Posteriormente, y a medida que se conocieron las ventajas biológicas de la leche materna frente a las fórmulas artificiales y se demostró el mejor aprovechamiento de los aminoácidos y de las proteínas naturales de la leche materna, se pasó a administrar primero la cantidad de fórmula “especial” que se consideraba segura para el niño y que cubría prácticamente sus necesidades de proteínas y aminoácidos “tolerados”; a continuación, se ofrecía “a demanda” el pecho con el fin de mantener las ventajas de la “tetada” natural a la vez que se garantiza que el niño reciba, a través de la leche materna, las necesidades de aminoácidos o ácidos grasos esenciales.

Finalmente, la práctica diaria ha permitido avanzar en el conocimiento de la excelente utilización de los componentes de la leche materna en la mayoría de las EMC, de tal modo que su ingesta se ha liberalizado mucho y desde luego en ningún caso se equipara a la de una fórmula artificial. Por ello, la tendencia actual es considerar que el mejor modo es combinar la leche materna con las fórmulas especiales en estas enfermedades es alternar tomas de leche materna “as libitum” con tomas de leche “especial” para el trastorno del metabolismo de que se trate, para ir modificando la proporción numérica entre las distintas tomas en función de la evolución de los marcadores biológicos de la enfermedad. Ello asegura el mantenimiento de la secreción láctea, estrecha los lazos materno-filiales, evita manipulaciones complicadas, y en ocasiones peligrosas, y asegura el mejor desarrollo intelectual posible del niño.



## **Bibliografía**

- Abadie V, Depondt E, Bresson JL, Vidaihet M  
Recommandations diététiques pour les femmes enceintes atteintes de phénylcétonurie  
Arch Pediatr 2001; 8: 397-406
- Acosta MB, Yaunicelli S  
Nutrition support protocols  
The Ross Laboratories. Columbus 1993
- Agostini C, Verduci E, Massetto N, Radaelli G, Riva E, Giovannini M  
Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria  
Dev Med Child Neurol 2003; 45 (4): 257-261
- Baldellou A  
Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo  
An Esp Pediatr 1997; 47: 563-567
- Baldellou A, López-Pisón J, Rebage V, Salazar MI  
Errores congénitos del metabolismo de presentación precoz. Formas de presentación  
An Esp Pediatr 1998; 114(sup): 20-24
- Baldellou A, González-Lamuño D, García-Fuentes M, Nutrición y Genética, en Tojo R ed.  
Tratado de Nutrición Pediátrica, Doyma SL, Barcelona 2001; pag 1067-1076
- Brusilow SW, Maestri NE  
Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy  
Advances in Pediatrics 1996; 43: 137-170
- Cornejo V  
Dieta cetogénica en pediatría, en Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, Ed Ergon A.A., Madrid 2001; pag 111-120
- Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, Lönnerdal B, Reeds P  
Protein requirements of infants and children  
Eur J Clin Nutr 1996; 50 (suppl 1): S119-S150
- FAO/WHO/UNU expert committee. Energy and protein requirements. Report of a joint  
FAO/WHO/UNU expert consultation. World Health Organization Technical Report Series 724,  
WHO Geneva, 1985
- Fomon SJ  
Nutrición del lactante. Mosby/Doyma Libros, Barcelona 1995, pag 120-145
- Francis D  
Diets for sick children  
Blakwell Scientific Publications. Oxford 1987

Greve LC, Wheeler MD, Green-Burgerson DK, Zorn EM

Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy

J Am Diet Assoc 1994; 94 (3): 305-309

Leonard JV

The nutritional management of urea cycle disorders

J Pediatr 2001; 138: S40-S45

Lombeck I, Bremer HJ

Primary and secondary disturbances in trace element metabolism connected with generic metabolic disorders

Nutr Metab 1977, 21: 49-64

Martínez M

Docosahexanoic acid therapy in docosahexanoic acid-deficient patients with disorders of peroxisomal biogenesis

Lipids 1996; 31: S145-S152

McCabe L, Ernest AE, Neifert MR, Yannicelli S, Nord AM, Garry P, McCabe ER

The management of breast feeding among infants with phenylketonuria

J Inher Metab Dis 1989; 12 (4): 467-474

Motzfeldt K, Lilje R, Nylander G

Breastfeeding in phenylketonuria

Acta Paediatr Suppl 1999; 88(432): 25-27

Poggi F, Depont E, Saudubray JM

Nutrition et maladies héréditaires du métabolisme, in Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Gonlet O ed. Traité de Nutrition Pédiatrique. Maloin ed. Paris 1993; pag 787-828

Riva E, Agostini C, Biasucci G, Trojan S, Luotti D, Fiori L, Giovannini M

Early breastfeeding is linked to higher intelligence quotient scores in dietary treated phenylketonuric children

Acta Paediatr 1996; 85 (1): 56-58

Sanjurjo P, Aquino L

Nutrición y errores congénitos del metabolismo, en Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon S.A., Madrid 2001; pag 101-110

Sanjurjo P

Ácidos grasos polinsaturados en la nutrición del lactante sano

Acta Paediatr Esp 2003; 61 (6): 298-304

Sarria A, Moreno LA, Bueno M

Requerimientos nutricionales recomendados durante la niñez y adolescencia, en Tojo R ed. Tratado de Nutrición Pediátrica, Doyma SL, Barcelona 2001; pag 33-44

Tojo R, Leis R, Méndez MJ

Valoración del estado nutricional e ingestas recomendadas, en Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon S.A., Madrid 2001; pag 79-99

Treacy EP, Valle D, Scriver ChR

Treatment of Genetic Disease, in Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease, McGraw-Hill, New York 2001; pag 175-192

Van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit P GPA, Moddermam P, van Spronsen FJ

A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria

Eur J Pediatr 2003; 162: 323-326

Vidailhet M

Nutritional aspects of inborn errors of metabolism, in Starn L Ed. Feeding the sick infant. Nestle Nutrition Workshop Series, vol 11. Raven Press, New York 1987; pag 205-239

Warton BA

International recommendations on protein intakes in infancy. Some points of discussion, in Riih  NC ed. Protein metabolism during infancy. Nestle Nutrition Workshop Series, vol 33. Raven Press Ltd. New York 1994; pag 67-86