

Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (I). Generalidades

E. Martín Hernández¹, M.T. García Silva¹, G. Bustos Lozano²

¹Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. ²Servicio de Neonatología. Hospital «12 de Octubre». Madrid

Resumen

Las enfermedades congénitas del metabolismo son raras individualmente pero frecuentes en su conjunto, debido al gran número de entidades descritas. A menudo se presentan clínicamente en el periodo neonatal. Los avances en su diagnóstico y tratamiento, por un lado, han mejorado enormemente el pronóstico en muchas de ellas y, por otro, nos permiten prevenir nuevos casos mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal. Por todo ello, es de suma importancia que los neonatólogos y pediatras estén familiarizados con estas enfermedades, ya que serán ellos los que habrán de identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de un estudio más profundo y de un tratamiento específico.

Palabras clave

Enfermedades metabólicas hereditarias, errores congénitos del metabolismo, recién nacido

Introducción

Las enfermedades congénitas del metabolismo (ECM) se deben a defectos genéticos, nucleares o mitocondriales, que van a ocasionar una alteración en la estructura o función de una proteína¹⁻³, lo que conduce a: a) acumulación de algunas sustancias en los diferentes líquidos orgánicos; b) déficit de otras o disminución en la producción de energía; c) depósito intracelular de productos, o d) pérdida de función de algún receptor o transportador. En general, la sintomatología clínica dependerá de la toxicidad de los metabolitos acumulados, del lugar donde se depositen o de la función de los productos deficitarios, incluido el déficit energético.

Son enfermedades raras individualmente, pero frecuentes si las consideramos en su conjunto, debido al gran número de entidades descritas, hoy más de 500³. De ellas, aproximadamente 100 pueden presentarse en el periodo neonatal⁴. En nuestro país se ha comunicado una incidencia de 1/1.176 recién nacidos, con un recién nacido afectado por cada 274 ingresos⁵. Los avances surgidos en los últimos años en su diagnóstico y tratamiento han mejorado enormemente el pronóstico de

Abstract

Title: Inborn errors of metabolism during the neonatal period (I). General aspects

Inborn errors of metabolism are rare at the individual level, but are common at the collective level, due to the great number of entities described in recent years. The first signs are often detected during the neonatal period. The advances in the diagnosis and treatment of these diseases have substantially improved the prognosis of many of them, while they have also enabled us to prevent new cases through genetic counseling and prenatal diagnosis. For these reasons, it is of the utmost importance that general pediatricians and neonatologists familiarize themselves with these disorders, since they need to be able to identify those patients that might benefit from metabolic studies and specific treatment.

Keywords

Inherited metabolic diseases, inborn errors of metabolism, newborn

muchas de ellas, por lo que es esencial que el pediatra y el neonatólogo estén familiarizados con su presentación clínica, y así identifiquen a los pacientes que se pueden beneficiar de un estudio más profundo y de un tratamiento específico. Por último, al ser enfermedades hereditarias, su diagnóstico nos permite en muchas ocasiones la prevención de nuevos casos mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

Con esta revisión pretendemos describir los datos clínicos más importantes, que deben hacer sospechar al pediatra o neonatólogo una de estas enfermedades, así como los exámenes complementarios iniciales para orientar el diagnóstico (tablas 1 y 2). Se puede encontrar una información más detallada en otros textos y manuales^{1-3,6,7}.

Antecedentes familiares

Dado que las ECM se deben a alteraciones genéticas, la mayoría son de carácter hereditario. Por ello, se nos puede consultar por los antecedentes de enfermedad metabólica en un hermano u otros familiares, mortalidad perinatal no aclarada, abor-

Presentación clínica de los errores congénitos del metabolismo en el periodo neonatal

1. Encefalopatía aguda o crónica

- Acidemias orgánicas
- Aminoacidopatías: leucinosis, hiperglicemia no cetósica
- Enfermedades del ciclo de la urea
- Déficit de sulfito oxidasa
- Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
- Trastornos en el metabolismo del pirúvico
- Otros: defectos en la glucosilación de las proteínas, enfermedades peroxisomales, déficit de adenilo succinato liasa

2. Hipoglucemia resistente o recurrente

- Hiperinsulinismos congénitos
- Glucogenosis tipo I
- Defectos en la neoglucogénesis
- Trastornos en la betaoxidación de los ácidos grasos

3. Hepatopatía

- Galactosemia
- Tirosinemia hereditaria
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Síndromes con hemocromatosis neonatal
- Defectos de la cadena respiratoria
- Enfermedad de Nieman-Pick tipo C
- Síndrome de Zellweger y otras enfermedades peroxisomales
- Otros: trastornos en la betaoxidación, ciclo de la urea, síntesis de ácidos biliares, déficit de alfa-1 antitripsina, glucogenosis IV

4. Cuadros dismórficos o polimalformativos

- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz y otras alteraciones en el metabolismo de los esteroides
- Síndrome de Zellweger y otras enfermedades peroxisomales
- Déficit de piruvato deshidrogenasa
- Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
- Acidemias orgánicas: glutárica tipo II, mevalónica, 3-OH isobutírica, propiónica
- Defectos en la glicosilación de las proteínas

5. Visceromegalia e «hydrops» fetal

- Gangliosidosis GM1
- Mucopolisacaridosis VII y IV
- Mucopolisacaridosis I y II
- Sialidosis y galactosialidosis
- Enfermedad de Gaucher tipo II
- Enfermedad de Nieman Pick tipo C
- Enfermedad de Wolman

6. Episodios de riesgo vital o síndrome de muerte súbita

- Trastornos de la betaoxidación de los ácidos grasos
- Enfermedades mitocondriales

7. Otros síntomas por órganos y aparatos

- Miocardiopatías: oxidación de los ácidos grasos, mitocondriales, glucogenosis
- Síndrome de Toni-Debré-Fanconi: déficit de complejo III, tirosinemia, galactosemia, déficit de complejo III y otros defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
- Alteraciones oculares: galactosemia, síndrome de Zellweger, síndrome de Lowe, homocistinuria
- Olor especial: leucinosis, acidemia isovalérica, acidemia glutárica II
- Alteraciones hematológicas: acidemias orgánicas, síndrome de Pearson, acidemia piroglutámica
- Alteraciones cutáneas: ictiosis en enfermedad de Gaucher y síndrome de Sjögren-Larson

TABLA 2

Exámenes complementarios que hay que realizar inicialmente en un recién nacido con sospecha de enfermedad metabólica

- Hemograma y coagulación
- Gasometría
- Análisis sistemático de orina, que incluya cuerpos cetónicos y sustancias reductoras
- Bioquímica general: perfil hepatorenal, glucosa, iones, úrico, colesterol y CPK
- Ácido láctico
- Amonio
- Aminoácidos en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo
- Ácidos orgánicos en orina
- Carnitina y acilcarnitinas

tos, etc. Es necesario hacer un árbol genealógico detallado para tratar de establecer el tipo de herencia. La mayor parte de las veces se trata de una herencia autosómica recesiva, donde los antecedentes familiares son poco informativos, pero en algunos casos se heredan con carácter autosómico dominante, ligado al sexo, o mitocondrial. También puede ocurrir que aparezca en el paciente un defecto genético *de novo*.

Antecedentes personales

Se pueden detectar anomalías en la ecografía, como agenesia del cuerpo calloso (hiperglicinemia no cetósica, déficit de piruvato deshidrogenasa) u otras malformaciones del sistema nervioso central (acidemia propiónica, enfermedades peroxisomales), *hydrops* (defectos en la glicosilación de las proteínas [CDG], enfermedades lisosomales y mitocondriales), ascitis (enfermedades lisosomales, insuficiencia hepática grave) o quistes renales (enfermedades peroxisomales, aciduria glutárica tipo II)⁸.

El feto afectado de una enfermedad metabólica puede ocasionar manifestaciones clínicas a la madre portadora de dicha enfermedad y asintomática con anterioridad. Es el caso del síndrome HELLP (hemólisis, disfunción hepática y trombopenia) en madres cuyo feto tiene un defecto en la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga (LCHAD). Al contrario, las madres afectadas de hiperfenilalaninemia pueden ocasionar en el feto microcefalia y malformaciones cardíacas.

Sintomatología clínica

Aunque la clínica suele ser muy inespecífica en los recién nacidos, y los patrones habituales pueden verse alterados por otros problemas asociados, como la sepsis, la prematuridad y el bajo peso al nacimiento, es muy útil distinguir una serie de grupos de presentación clínica. El análisis detallado de cada uno de estos grupos lo haremos en un siguiente artículo, y aquí únicamente referiremos las causas más frecuentes dentro de cada forma de presentación, con el fin de orientar los estudios correctamente.

Encefalopatía

Hay dos formas de presentación. En la primera, denominada tipo intoxicación, suele haber un intervalo libre variable, debido a que los productos tóxicos se eliminan a través de la placenta durante el embarazo y tardan un tiempo en acumularse tras el nacimiento. Se manifiesta inicialmente con letargia, trastornos en la alimentación, vómitos, apnea o polipnea. Si no son diagnosticados y tratados, progresan hasta el coma, con o sin fallo multiorgánico. A menudo se establece el diagnóstico diferencial con la sepsis neonatal. Pertenecen a este grupo los pacientes con enfermedades del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas y las aminoacidopatías⁹⁻¹³. En ocasiones presentan acidosis metabólica o hiperamoniemia, pero en otros casos, como en la hiperglicinemia no cetósica, no tienen ningún marcador en los análisis habituales.

Hay otros casos, con un inicio más insidioso, que se manifiestan fundamentalmente con alteraciones del tono muscular y trastornos en la succión-deglución asociados o no a dismorfia o afectación multisistémica. A este grupo pertenecen las enfermedades mitocondriales, las enfermedades peroxisomales y los defectos de glicosilación de las proteínas^{8,14,15}.

Otro signo de disfunción del sistema nervioso central son las convulsiones, que pueden aparecer en cualquiera de estos trastornos y en las llamadas epilepsias vitaminosensibles¹⁶⁻¹⁸.

Hipoglucemia

En este grupo de ECM se incluyen las glucogenosis, los trastornos de la neoglucogénesis y los defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos¹⁶, si bien hay otras muchas entidades que pueden cursar con hipoglucemia^{7,19,20}, aunque no como síntoma guía. También habrá que hacer un diagnóstico diferencial con los hiperinsulinismos, algunos de ellos congénitos. Para el diagnóstico diferencial es fundamental saber si hay cetonuria o no, ya que son hipocetóticas las secundarias a defectos de la betaoxidación o a hiperinsulinismos, y el resto cursan con cetosis.

Hepatopatía

La disfunción hepática neonatal incluye, además de las enfermedades metabólicas que aquí nos ocupan, otros procesos no metabólicos y algunos trastornos de causa desconocida.

Para el diagnóstico diferencial, es útil clasificar el caso según el marcador predominante de disfunción hepática: a) fallo hepático grave (coagulopatía, ictericia y ascitis); b) colestasis con el resto de funciones hepáticas conservadas, y c) hepatomegalia con o sin esplenomegalia, y asociada o no a otros síntomas, como hipotonía, miocardiopatía o hipoglucemia.

Cuadros dismórficos o polimalformativos

Algunas enfermedades metabólicas pueden asociarse a malformaciones congénitas, lo que sugiere que el defecto metabólico en las fases precoces del desarrollo puede alterar la morfogénesis y el desarrollo fetal. Éste es el caso del síndrome de Smith-Lemli-Opitz, trastorno en la biosíntesis del colesterol²¹,

las enfermedades peroxisomales, como el síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal²², la aciduria glutárica tipo II^{23,24}, el déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH)²⁵ y las enfermedades mitocondriales²⁶.

En otros muchos errores congénitos del metabolismo aparecen malformaciones aisladas y/o dismorfia facial; por tanto, el hecho de que un niño los presente no descarta estas enfermedades.

Visceromegalia e «hydrops» fetal

La frecuencia de enfermedad metabólica en los casos de *hydrops* fetal no se conoce con exactitud, lo que en parte es debido a que hasta hace poco no se consideraban estas enfermedades en el diagnóstico diferencial y a que en un número elevado de casos no se llega a conocer la etiología. Se pueden manifestar con *hydrops* o ascitis fetal algunas enfermedades lisosomales^{27,28}, los defectos de la glicosilación de proteínas²⁹ y, en menor grado, las enfermedades mitocondriales.

Episodios de riesgo vital o síndrome de muerte súbita

Una mayor incidencia familiar, la frecuencia de hipoglucemia o la presencia de esteatosis hepática y/o miocardiopatía en las necropsias de niños fallecidos de muerte súbita hicieron sospechar que una de las causas podrían ser los errores congénitos del metabolismo; se ha establecido una frecuencia de un 5% en algunos trabajos recientes³⁰. Emery et al.³¹ propusieron en 1988 diferentes causas posibles de enfermedades metabólicas asociadas al síndrome de muerte súbita del lactante o a episodios de riesgo vital: trastornos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, acidosis lácticas, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia, glucogenosis I) y anomalías en la betaoxidación. Desde entonces, la lista se ha ido reduciendo prácticamente al último grupo, o sea, a los defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos, ya que el resto habría producido ya algún tipo de manifestación clínica, previo al episodio agudo.

Otros síntomas por órganos y aparatos

Por último, las enfermedades congénitas del metabolismo tendrán que incluirse en el diagnóstico diferencial de las miocardiopatías, el síndrome de Toni-Debré-Fanconi, la presencia de un olor especial del recién nacido, las alteraciones oculares, como las cataratas o las opacidades corneales, las anemias resistentes al tratamiento y algunas enfermedades dermatológicas, como la ictiosis.

Estudios iniciales

Los estudios iniciales que hay que efectuar en los pacientes con sospecha de enfermedad metabólica se detallan en la tabla 2. En caso de no disponer de estas determinaciones en el centro donde trabajamos, recogeremos muestras de suero, orina y líquido cefalorraquídeo que enviaremos congeladas, junto

TABLA 3

Exámenes complementarios especiales

- Estudios de metabolitos:
 - Metabolismo oxidativo: láctico, pirúvico, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres
 - Betaoxidación: ácidos grasos de cadena muy larga, larga, media, corta, carnitina y acilcarnitinas
 - Glicosilación de proteínas: sialotransferinas por isoelectroenfoque, %CDT, apolipoproteína A3
 - Galactosemia: galactitol, galactosa 1-P eritrocitaria
 - Estudio peroxisomal: ácidos grasos de cadena muy larga, pristánico, fitánico, plasmalógenos
 - Metabolismo de los esteroides
 - Mucopolisacáridos y oligosacáridos
 - Otros: cobre, ceruloplasmina, purinas-pirimidinas, ácidos biliares, creatina, guanidoacético
- Resonancia magnética cerebral con espectroscopia
- Actividad enzimática: piel, músculo, hígado, leucocitos, eritrocitos
- Estudios genéticos: sangre, ADN, fibroblastos, músculo

TABLA 4

Protocolo de recogida de muestras en caso de fallecimiento de un paciente con sospecha de error congénito del metabolismo

- Suero, plasma, líquido cefalorraquídeo y orina que deben congelarse de inmediato a -20°C
- Sangre total con heparina o EDTA (congelar a -20°C)
- Muestra de sangre en papel de filtro
- Muestras de tejidos, músculo (2 mL) e hígado (3 mL) que se introducen en criotubos y se congelan de inmediato en nitrógeno líquido para ulteriores estudios enzimáticos
- Biopsia de piel: se realizará tras limpiar la piel del paciente con alcohol. El fragmento, de 3-4 mm de diámetro, se pondrá en un frasco con suero fisiológico, a temperatura ambiente, para realizar un cultivo de fibroblastos (todo ello con medidas de esterilidad extremas)
- Necropsia completa

con sangre en papel de filtro, a un laboratorio especializado con la mayor celeridad posible. Posteriormente, en función de los primeros resultados y de la clínica que presente el paciente, serán necesarios estudios adicionales, unas veces porque con los primeros no se ha podido establecer un diagnóstico, y otras porque, habiendo un diagnóstico de sospecha, es preciso confirmarlo demostrando la disminución de la actividad enzimática en muestras de tejidos (piel, músculo, hígado) y/o el defecto genético específico (tabla 3). Por último, en caso de fallecimiento, es esencial realizar una correcta recogida de las muestras indicadas en la tabla 4 para poder establecer la causa de la muerte, y así poder prevenir nuevos casos mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal, o tratarlos de forma más precoz y eficaz^{7,32}.

Para terminar, y aunque no es un objetivo de este trabajo, queremos señalar que al mismo tiempo que iniciamos los estudios, y una vez obtenidas las primeras muestras, es necesario instaurar el tratamiento en función de los datos clínicos o ana-

líticos más importantes con medidas de soporte vital, aporte calórico suficiente para frenar el catabolismo, retirada de los productos supuestamente responsables (proteínas, galactosa, ácidos grasos, etc.), medidas de depuración exógena o endógena, administración de cofactores, etc., hasta obtener los resultados que nos permitan establecer el tratamiento específico^{33,34}.

El cuidado de estos pacientes suele ser difícil, por lo que se recomienda remitirlos a hospitales con unidades especializadas una vez extraídas las primeras muestras y conseguida su estabilización clínica, con objeto de completar el diagnóstico e instaurar el tratamiento específico. El seguimiento posterior deberá hacerse en estrecha colaboración entre el pediatra y dichas unidades. Así, volvemos a la reflexión inicial y origen de este artículo: la importancia que tiene la generalización del conocimiento de estas entidades por parte de pediatras generales, neonatólogos, nutricionistas, neurólogos, etc., ya que al ser enfermedades multisistémicas requieren la colaboración de todos para conseguir los mejores resultados. ■

Bibliografía

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
2. Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 1.^a ed. Madrid: Ergón SA, 2001.
3. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L, eds. Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Madrid: Ergón, 2003.
4. Saudubray JM, Nassogne MC, De Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 3-15.
5. Baldellou A, López-Pisón J, Rebagó V, Salazar MI. Errores congénitos del metabolismo de presentación precoz: formas de presentación. *An Esp Pediatr*. 1998; 114 Supl: 20-24.
6. Fernández J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment, 3.^a ed. Berlín: Springer, 2001.
7. Zschocke J, Hoffmann GF, eds. *Vademecum Metabolicum. Manual of metabolic paediatrics*, 2.^a ed. Milupa GMBH, 2004.
8. García Silva MT, Campos Y, Martín Casanueva MA, Cabello A, Arenas J. Enfermedades mitocondriales en recién nacidos y lactantes. *An Esp Pediatr*. 2002; 57 Supl 2: 18-25.
9. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138 Supl: 30-39.
10. Wolf B, Hsia YE, Sweetman L, Gravel R, Harris DJ, Nyhan WL. Propionic acidemia: a clinical update. *J Pediatr*. 1981; 99: 835-846.
11. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med*. 1983; 308: 857-861.
12. Fernández Sánchez A, Dalmau Serra J, García Gómez AM, Cabello Tomás ML, Martínez Pardo M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. *An Esp Pediatr*. 1998; 114 Supl: 9-13.
13. Carson NAJ. Non-ketotic hiperglicinemia: a review of 70 patients. *J Inherit Metab Dis*. 1982; 2: 126-138.
14. Ribes A, García-Cazorla MA, Rodés M, Campistol J. Acidemias lácticas: orientación diagnóstica. *An Esp Pediatr*. 2002; 57 Supl 2: 1-6.
15. García Silva MT, De Castro J, Stibler H. Prenatal hypertrophic cardiomyopathy and pericardial effusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherited Metab Dis*. 1996; 19: 257.
16. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102(6): 1-9.
17. García Silva MT, Martín Hernández E, Nogales Espert A. Diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Pediatría*. 2004; 145: 36-51.
18. Bahi-Buisson N, Mention K, Léger PL, Valayanopoulos V, Nabbout R, Kaminska A, et al. Épilepsies néonatales et erreurs innées du métabolisme. *Arch Pédiatr*. 2006; 13: 284-292.
19. Saudubray JM, Lonlay P, Touati G, Martin D, Nassogne MC, Castelnau P, et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: pathophysiology and diagnosis. *J Inherit Metab Dis*. 2000; 23: 197-214.
20. Martínez-Pardo M. Hipoglucemias de etiología metabólica. *Medicine*. 1995; 6: 3.600-3.611.
21. Kelley RI, Hennekam RCM. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2000; 37: 321-335.
22. Opitz JM. The Zellweger syndrome: book review and bibliography. *Am J Med Genet*. 1985; 22: 419-423.
23. Sweetman L, Nyhan WL, Trauner DA, Merritt TA, Singh M. Glutaric aciduria type II. *J Pediatr*. 1980; 96: 1.020.
24. Goodman SI, Reale M, Berlow S. Glutaric acidemia type II: a form with deleterious intrauterine effects. *J Pediatr*. 1983; 102: 411-413.
25. Robinson BH, MacMillan H, Petrova-Benedict R, Sherwood WG. Variable clinical presentation in patients with defective E1 component of pyruvate dehydrogenase complex. *J Pediatr*. 1987; 111: 525-533.
26. Cormier-Daire V, Rustin P, Chretien D, et al. Craneofacial anomalies and malformations in respiratory chain disorders. *Am J Med Genet*. 1996; 66: 457-463.
27. Stone DL, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disease disorders in extremis. *Adv Pediatr*. 1999; 46: 409-440.
28. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 75-83.
29. Dorland L, De Kooning TJ, Toet M, De Vries LS, Van Den Berg IET, Poll-The BT. Recurrent non-immune hydrops associated with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 1997; 20 Supl 1: 88.
30. Boles RG, Buck EA, Bilitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden infant death in the first year of life. *J Pediatr*. 1994; 132(6): 924-923.
31. Emery JL, Howat AJ, Ariend S, Vawter GF. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. *Lancet*. 1988; 3: 29-31.
32. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*. 2000; 356: 583-587.
33. Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 17-26.
34. Ruiz Pons M, Santana Vega C, Trujillo Armas R, Sánchez-Valverde F, Dalmau Serra J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (V). *Acta Pediatr Esp*. 2002; 60: 677-684.