

<https://doi.org/10.18233/APM44No1pp75-822573>

Seguimiento bioquímico y dosis de medicamentos de EIM del metabolismo intermedio

Biochemical goals at follow-up and dosage of the main drugs for inborn errors of intermediary metabolism

Lizbeth López-Mejía,¹ Sara Guillén-López,¹ Rosa Itzel Carrillo-Nieto,¹ Leticia Belmont-Martínez,¹ Isabel Ibarra-González,² Cynthia Fernández-Lainez,¹ Marcela Vela-Amieva¹

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo intermedio (EIMi) son un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas pertenecientes al grupo de las enfermedades raras (ER), que afectan vías metabólicas de la síntesis o catabolismo de los hidratos de carbono, aminoácidos o lípidos.¹ Estas enfermedades conllevan anomalías bioquímicas que pueden cuantificarse en diferentes fluidos biológicos, lo que permite su diagnóstico.²

En la actualidad existen diferentes intervenciones terapéuticas efectivas para un número importante de EIMi.³ La correcta prescripción de los medicamentos para los EIMi, en conjunto con una detección temprana y adecuado apego a los tratamientos, conducen a un mejor desenlace clínico.⁴

Los EIMi se pueden presentar en cualquier momento de la vida, por lo que el conocer los aspectos básicos para el diagnóstico y tratamiento son esenciales en pediatría.¹ El tratamiento oportuno y continuo de estas enfermedades puede prevenir daños en diferentes órganos y sistemas.⁵

En la mayoría de los EIMi se establece un tratamiento nutricional que consiste en la restricción dietética de los precursores de metabolitos tóxicos. En algunos casos se complementa con la suplementación de

¹ Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Torre de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría. ² Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 20 de septiembre de 2022

Aceptado: 12 de enero de 2023

Correspondencia

Sara Guillén López
sara_guillen@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: López-Mejía L, Guillén-López S, Carrillo-Nieto RI, Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M. Seguimiento bioquímico y dosis de medicamentos de EIM del metabolismo intermedio. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (1): 75-82.

dosis farmacológicas de vitaminas, o en algunos pacientes se administran como único tratamiento. Las vitaminas funcionan como cofactores de las enzimas afectadas. En la actualidad, existen medicamentos que estabilizan la función y estructura de las enzimas afectadas.⁶ La adherencia y respuesta terapéutica se puede medir mediante la cuantificación de metabolitos como los aminoácidos y las acilcarnitinas.

Existen metas bioquímicas específicas que permiten evaluar el adecuado apego y respuesta al tratamiento. Seguir los diferentes lineamientos y protocolos de monitoreo (metas bioquímicas), así como conocer cuáles son los medicamentos y vitaminas cuyo uso ha sido científicamente demostrado, puede beneficiar al paciente favoreciendo su estabilidad metabólica, permitiendo un crecimiento y desarrollo normales, y evitando deficiencias o excesos, lo que mejora la sobrevivencia.⁷ Por lo anterior, el objetivo de este artículo es describir las metas bioquímicas, así como revisar la bibliografía más actualizada con respecto a la suplementación de cofactores tales como las vitaminas y medicamentos de uso común de algunos EIMi, con la finalidad que el pediatra y el equipo de salud que trata estos padecimientos tenga una guía rápida y fácil de usar.

Tratamiento de los EIMi

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento debe iniciarse de forma inmediata con el fin de evitar o atenuar el deterioro del paciente. La terapia en EIMi va dirigida a los diferentes componentes que existen en una reacción química: sustrato, enzima y producto (**Figura 1**).⁶ Con respecto al sustrato, éste se puede restringir para que no exista sobreproducción de metabolitos tóxicos a través de un plan de alimentación modificado o de medicamentos que inhiban enzimáticamente la producción de este sustrato, así mismo, en algunos EIMi se puede remover el sustrato con ayuda de un fármaco como es el caso de la nitisinona en la tirosinemia tipo I.⁶

Existen diferentes estrategias terapéuticas cuando hay actividad enzimática residual, ésta se puede incrementar estabilizando la proteína defectuosa con el uso de chaperonas o promoviendo la transcripción a través de cofactores, como lo son las vitaminas hidrosolubles del grupo B en dosis farmacológicas (piridoxina, vitamina B 12). Otro ejemplo es el uso de la tetrahidrobiopterina (dihidrocloruro de sapropterina) en las hiperfenilalaninemias con variantes genéticas respondedoras. La administración de este medicamento aumenta la tolerancia a la fenilalanina, sin embargo, algunos pacientes además del cofactor deben continuar con una dieta especial restringida en fenilalanina.⁶ Un paciente respondedor a vitamina o cofactor es definido como aquel que logra disminuir los niveles de metabolitos tóxicos, (aminoácidos o algún otro marcador específico de la enfermedad) a niveles terapéuticos y logra una buena evolución clínica con la suplementación de la vitamina en mega dosis, en algunos casos sin necesitar una dieta especial.

Inicialmente se requiere realizar una prueba terapéutica con la vitamina, en ocasiones se aumenta la dosis de forma paulatina y se miden niveles de los parámetros bioquímicos involucrados en la vía metabólica afectada con cada cambio de dosis, esto con el fin de comprobar la respuesta a la suplementación, por ejemplo en la homocistinuria, en donde el paciente puede responder a una suplementación de piridoxina.⁸ En algunos EIMi que se consideraba se beneficiarían de esta suplementación se ha reportado que no hay mejoría clínica, por lo que actualmente están en desuso. Tal es el caso de la acidemia propiónica, en la cual el defecto es en la enzima propionil-CoA carboxilasa y se suplementaba con biotina; la acidemia glutárica I, causada por la deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa dependiente de riboflavina, la evidencia actual indica que la suplementación de esta vitamina no mejora el pronóstico clínico, tampoco existe un protocolo de respuesta, ni tiene relación con el análisis

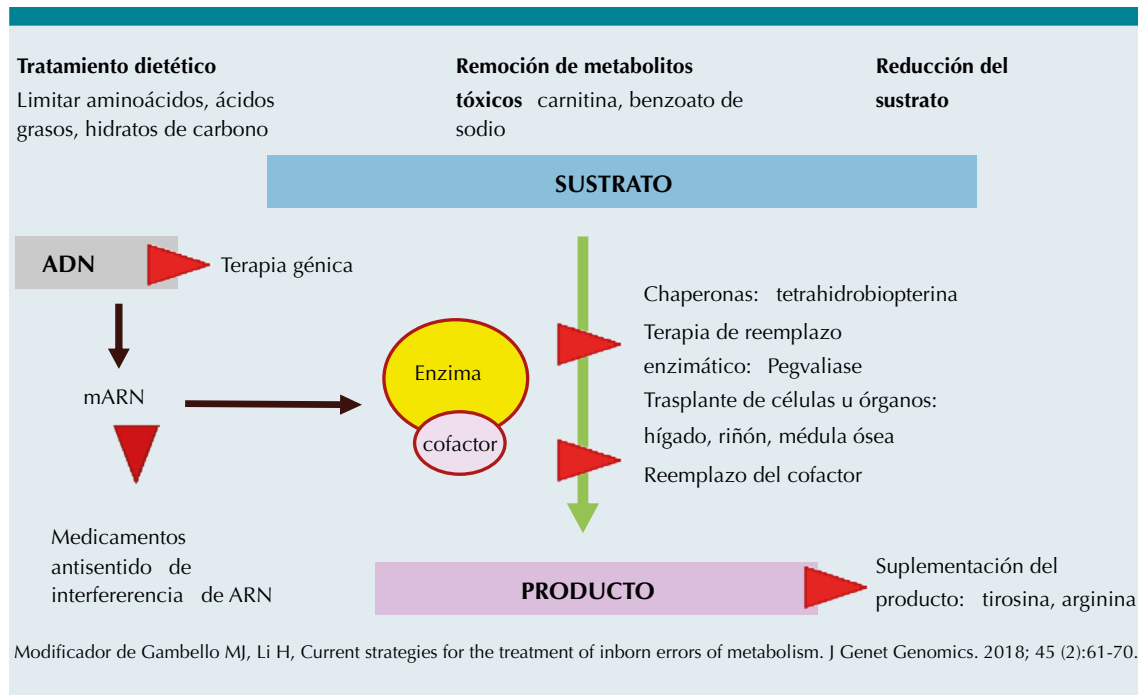


Figura 1. Tratamientos en EIM.

de las variantes genéticas. En la enfermedad de orina con olor a jarabe de maple (arce), causada por una deficiencia en la actividad del complejo de la deshidrogenasa de los alfa cetoácidos de cadena ramificada, cuyo cofactor es la tiamina tampoco, se ha documentado que exista una respuesta favorable con la suplementación en mega dosis.^{9,10,11} **Cuadro 1**¹²⁻²⁰

La terapia de reemplazo enzimático se administra de forma intravenosa con enzimas recombinantes y ha sido exitosa en enfermedades de depósito lisosomal tales como la enfermedad de Gaucher y Fabry. Actualmente, algunas enzimas bacterianas modificadas tales como el pegvaliase se están empezando a utilizar por vía subcutánea, como la nueva terapia de sustitución enzimática para pacientes con fenilcetonuria. Este tratamiento ha sido aprobado para adultos en Estados Unidos.²¹

Otra alternativa es la terapia génica, que aún tiene que solventar retos tales como el transporte a través de la barrera hematoencefálica, la respuesta inmune, la oncogénesis potencial y la toxicidad celular, así como lograr controlar la acción del gen específico, sin embargo, esta terapia tiene un alto potencial curativo.^{6, 22}

El trasplante de órganos puede proveer de la enzima deficiente al paciente con algún EIMi, como en el caso de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa y enfermedad con olor a jarabe de maple (arce) donde el trasplante hepático es una opción terapéutica en pacientes con descompensaciones metabólicas recurrentes o en defectos del propionato que se realiza trasplante hepato-renal.⁶

Finalmente, se pueden suplementar los productos que no se sintetizan como resultado

Cuadro 1. Errores innatos del metabolismo intermedio que responden a megadosis de coenzimas.¹²⁻²⁰

Error Innato del Metabolismo	Vitamina o cofactor	Dosis
Atrofia girata	Piridoxina	300-500 mg/día ^{12,13,14}
Acidemia metilalónica	Hidroxicobalamina	1 mg/d IM ¹⁵
Defectos de cobalamina	Hidroxicobalamina	0.3 mg/kg/d ¹⁶
Deficiencia de biotinidasa	Biotina	5-10 mg/d ¹⁷
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Biotina	10-40 mg/d ¹⁸
Homocistinuria	Piridoxina	100-300 mg/d en lactantes 100-500 mg/d en niños y adultos. ¹⁹
Acidemia Glutárica II	Riboflavina	100-300 mg/d ²⁰

de la deficiente o nula actividad enzimática, como es el caso de ciertos aminoácidos.²³ Los fabricantes de las fórmulas metabólicas las han suplementado con los aminoácidos específicos que se requieren dependiendo la enfermedad; por ejemplo, en la fenilcetonuria la mayoría de las fórmulas que existen en el mercado contienen tirosina, sin embargo, cada paciente puede tener un requerimiento diferente, por lo que es necesario monitorear frecuentemente mediante cuantificación de los aminoácidos plasmáticos con el fin de evitar deficiencias en los pacientes. La suplementación adicional de estos aminoácidos es necesaria cuando los pacientes no reciben la prescripción total de fórmula metabólica indicada, como aquellos con desapego al tratamiento o de escasos recursos.²⁴ En el **cuadro 2** se describen las dosis de medicamentos y suplementos que se utilizan actualmente en algunos EIMi.^{8,10,19,25-33}

En el **cuadro 3**^{10,11,16,28,29,34-37} se describen las metas bioquímicas esperadas con el tratamiento de pacientes con diferentes EIMi en el seguimiento, estos valores se han ido modificando con el tiempo con base en evidencias tales como estudios retrospectivos, casos clínicos, cohortes y, en algunos casos, meta-análisis; además,

expertos han realizado guías de manejo o prácticas clínicas en un intento por hacer uniforme el manejo y las metas bioquímicas.^{10,11,32} Por ejemplo, en los pacientes con fenilcetonuria las concentraciones sanguíneas de fenilalanina recomendadas, eran diferentes dependiendo del grupo de edad, actualmente existe evidencia que señala la necesidad e importancia de mantener dichas concentraciones sanguíneas entre 120-360 mol/L para todos los grupos de edad,³⁴ dados los déficits y problemas neurológicos que los pacientes adolescentes y adultos presentaban,³⁸ así como para prevenir la fenilcetonuria materna.³⁹

CONCLUSIONES

Conocer las pautas actualizadas de atención a pacientes con EIMi en cuanto a metas bioquímicas, dosis de medicamentos y vitaminas pueden ser de utilidad para el personal de salud que trata o tiene contacto con pacientes con EIMi. La nutrición y la medicina son ciencias dinámicas cuyos avances exigen que el profesional de la salud que trata a los pacientes con estas enfermedades esté permanentemente actualizado, ya que tanto las dosis de los medicamentos, así como las metas bioquímicas han ido cambiando de acuerdo con la evidencia científica actual.

Cuadro 2. Principales errores innatos del metabolismo intermedio y medicamentos, suplementos más comunes utilizados actualmente en su tratamiento.^{8,10,19,25-33} (continúa en la siguiente página)

Error innato del metabolismo	Medicamento o cofactor	Dosis	Observaciones
Hiperfenilalaninemias	Sapropterina Kuvan® ²⁵	20 mg/kg/d	Requiere una prueba de respuesta terapéutica inicial. La dosis puede ajustarse posteriormente dentro del rango de 5 a 20 mg/kg/día. Se usa también en defectos de la tetrahidrobiopterina.
Tirosinemia I	Nitisinona Orfadin® ²⁶	1-2 mg/kg/d	Dividido en dos dosis. Se administra en conjunto con una dieta baja en fenilalanina y tirosina.
	Fenilalanina ²⁷	20 mg/kg/d	En caso de valores de fenilalanina por debajo de 30 mmol/l.
Enfermedad de orina con olor a jarabe de maple	Valina e isoleucina ^{28,11}	La cantidad de suplementos de ILE y VAL puede variar para completar los requerimientos diarios mínimos, hasta 300 mg/día.	Si los valores son menores a los recomendados se debe proporcionar la suplementación. Se usa para ayudar a reducir los niveles de LEU, proporcionando un sustrato para la síntesis de proteínas, prevenir deficiencias de estos aminoácidos y competir con la LEU por su ingreso a través de la barrera hematoencefálica.
Homocistinuria no respondedora a vitamina B6	Betaína anhidra Cystadane® ²⁹	< 3 años: 100 mg/kg/d >3 años: 6 g/d	Dividido en dos dosis. Disminuye niveles de homocisteína. Monitorear niveles de metionina ya que se pueden elevar.
	Vitamina B6 ¹⁹	100-200 mg/d	Se administran junto con una dieta restringida en metionina.
	Ácido fólico ¹⁹	5 mg/día	
	Hidroxicobalamina ¹⁹	1 mg intramuscular al mes	
Defectos del ciclo de la urea (DCU)	Benzoato de sodio ³⁰	250-500 mg/kg/d (máximo 12 g/d)	Se conjuga con la glicina y remueve 1 mol de nitrógeno por cada mol de benzoato.
	Fenilbutirato ³⁰	<20 Kg: 250 mg/kg/d >20 Kg: 5 g m ² /d (máximo 12 g/d)	Debe considerarse como segunda elección para el tratamiento a largo plazo. Se utiliza complementario al benzoato de sodio en pacientes con mala respuesta a la monoterapia. Se metaboliza primero a fenilacetato, que se une a la glutamina para formar fenilacetilglutamina y excretarse por la orina.
	Arginina ³⁰	CPS, OTC, Sx. HHH <20 Kg: 100-250 mg/kg/d, >20 Kg: 2.5-6 g m ² /d (máximo 6 g/d) ASS y ASL 450-600 mg/kg/d >20 Kg 9.9-13 g m ² /d	Útil en todos los DCU con excepción de argininemia.
	Citrulina ³⁰	CPS, OTC, Sx. HHH 100-200 mg/kg/día	No administrar en deficiencia de ASS y ASL.

Cuadro 2. Principales errores innatos del metabolismo intermedio y medicamentos, suplementos más comunes utilizados actualmente en su tratamiento.^{8,10,19,25-33} (continuación)

Error innato del metabolismo	Medicamento o cofactor	Dosis	Observaciones
Defectos del propionato	Ácido carginámico Carbaglu® ^{8,31}	100-250 mg/kg/d	Activador del carbamoil fosfato sintetasa y por ende del ciclo de la urea, evita hiperamonemia. Para uso crónico la dosis puede disminuirse a 50 mg/kg/día.
	Metronidazol ³²	10-20 mg/kg/día alternando 1-2 semanas con medicamentos por 2-3 semanas sin él.	Dividido en dos dosis. Ha sido parte del manejo estándar a largo plazo para reducir la producción de propionato por bacterias intestinales.
Acidemias orgánicas	Carnitina Cardispan® ^{8,10,15}	100-300 mg/kg/d	Se divide en 3-4 dosis. Forma conjugados con metabolitos tóxicos los cuales se excretan en la orina.
	Benzoato de sodio ⁸	250 mg/kg/d	Utilizar en caso de hiperamonemia.
	Glicina ⁸	150-300 mg/kg/d	Se utiliza en el tratamiento de la acidemia isovalérica, la glicina se conjuga con el ácido isovalérico para formar isovalerilglicina y excretarse por la orina.
Defectos de la beta oxidación de ácidos grasos (como por ejemplo: VLCAD, LCHAD y CPT I y II)	Triheptanoil Dojolvi® ³³	35% del aporte total de energía	Se debe dividir en 4 tomas puede causar molestias gastrointestinales.

Mg: miligramos; D: día; LEU: Leucina; ILE: Isoleucina; VAL: Valina; Kg: Kilogramos; Sx. HHH: Síndrome de Hiperomitinemia, homocitrulinuria e hiperamonemia; CPS: carbamil fosfato sintetasa; OTC: ornitina transcarbamilasa; ASS: Arginino succinato sintetasa; ASL: Arginino succinato liasa; VLCAD: Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; LCHAD: Deficiencia de 3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; CPT I y II: Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I y II.

Cuadro 3. Metas bioquímicas de importancia nutricional en distintos errores innatos del metabolismo intermedio.^{10,11,16,28,29,34-37} (continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Objetivo terapéutico bioquímico
Fenilcetonuria	< 360 mmol/L de PHE en plasma durante toda la vida. ³⁴
Tirosinemia I	< 200- 600 mmol/L de TYR en plasma. >20 mmol/L de PHE en plasma. Succinilacetona en valores normales, según el laboratorio de referencia. ³⁵
Enfermedad con olor a jarabe de maple (arce)	< 200 mmol/L de LEU en < 5 años de edad. < 300 mmol/L de LEU en > 5 años de edad. 200-400 mmol/L de ILE. 200-400 mmol/L de VAL. ^{11,36}
Homocistinuria que no responde a vitamina B 6	Homocisteína total < 100 mmol/L. Metionina < 1000 mmol/L y mantener alrededor de 100 mmol/L en pacientes tratados con Betaína. ²⁹

Cuadro 3. Metas bioquímicas de importancia nutricional en distintos errores innatos del metabolismo intermedio.^{10,11,16,28,29,34-37} (continuación)

Enfermedad	Objetivo terapéutico bioquímico
Homocistinuria que responde a vitamina B 6	< 50 mmol/L de homocisteína total. ²⁹
Acidemia Propiónica	Mantener aminoácidos plasmáticos en el intervalo normal de referencia. Amonio en concentraciones normales. ²⁸
Acidemia Metilmalónica	Mantener aminoácidos plasmáticos en el intervalo normal de referencia. Amonio en concentraciones normales. ²⁸
Defecto de Cobalamina	Mantener aminoácidos plasmáticos en el intervalo normal de referencia. Amonio en concentraciones normales. Homocisteína total < 45 mmol/L. ¹⁶
Acidemia Glutárica tipo I	Mantener aminoácidos plasmáticos en el intervalo normal de referencia. Amonio en concentraciones normales. ¹⁰
Acidemia Isovalérica	Mantener aminoácidos plasmáticos en el intervalo normal de referencia. Amonio en concentraciones normales. ³⁷

PHE: fenilalanina; TYR: tirosina; LEU: leucina; VAL: valina; ISO: isoleucina.

REFERENCIAS

- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors Of Metabolism. [Internet] Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2022 Jan [Updated 2022 July 18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459183/>.
- Waterval WA, Scheijen J, Ortmans-Ploemen M, Habets-van der Poel C, et al. Quantitative UPLC-MS/MS analysis of underivatized amino acids in body fluids is a reliable tool for the diagnosis and follow-up of patients with inborn errors of metabolism. *Clin Chim Acta* 2009; 407 (1-2): 36-42.
- Bick D, Bick SL, Dimmock DP, Fowler TA, et al. An online compendium of treatable genetic disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2021; 187 (1): 48-54.
- El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol* 2015; 42 (2): 413-39.
- Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8 (12): III; 1-121.
- Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics* 2018; 45 (2): 61-70.
- Agana M, Frueh J, Kamboj M, Patel DR, et al. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Transl Med.* 2018; 6 (24): 469.
- Laurie E. Bernstein, Fran Rohr, Sandy van Calcar. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. 2nd Ed. USA: Springer; 2022; 415.
- Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, Leonard JV, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006; 59 (6): 840-847.
- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40 (1): 75-101.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2014; 112 (3): 210-7.
- Javadzadeh A, Gharabaghi D. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyper-ornithinemia responsive to vitamin B6: a case report. *J Med Case Rep* 2007; 1: 27.
- Cui X, Jauregui R, Park KS, Tsang SH. Multimodal characterization of a novel mutation causing vitamin B6-responsive gyrate atrophy. *Ophthalmic Genet* 2018; 39 (4): 512-516.
- Tanzer F, Firat M, Alagoz M, Erdogan H. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia, cystinuria and lysinuria responsive to vitamin B6. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0720103200.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 130.
- Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40 (1): 21-48.
- Wolf B. Biotinidase Deficiency. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®; 1993-2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>.
- Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum* Diagnosis and treatment of inherited disorders. 5th edition. Germany. Thieme 2020; 214.

19. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews® 2004; 1993-2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>.
20. Li Q, Yang C, Feng L, Zhao Y, Su Y, et al. Glutaric Acidemia, Pathogenesis and Nutritional Therapy. *Front Nutr* 2021; 8: 704984.
21. Longo N, Dimmock D, Levy H, Viau K, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med* 2019; 21 (8): 1851-1867.
22. Grisch-Chan HM, Schwank G, Harding CO, Thöny B. State of the art 2019 on gene therapy for phenylketonuria, *Human Gene Therapy* 2019; 30 (10): 1274-1283.
23. Thomas JA, Hove J, Baker PR. Inborn Errors of Metabolism. En: Hay. WW, Levin MJ, Deterding RR, Abzug MJ. eds. *Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics 24 e*. McGraw Hill; 2018. Accessed September 07, 2022. Disponible en: <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2390§ionid=189084660>.
24. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
25. Pharmacoeconomic Review Report: Sapropterin dihydrochloride (Kuvan) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep. Accessed 2022 august 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533821/>.
26. van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. *Paediatr Drugs*. 2019; 21(6): 413-426.
27. van Ginkel WG, van Reemst HE, Kienstra NS, Daly A, Rodenburg IL, MacDonald A, et al. The Effect of Various Doses of Phenylalanine Supplementation on Blood Phenylalanine and Tyrosine Concentrations in Tyrosinemia Type 1 Patients. *Nutrients*. 2019;11(11): 2816.
28. SERN Southeast regional genetic network management guidelines portal. [Internet] USA. Southeast regional genetics network/Genetic metabolic Dietitians International. First Edition 2017. (Accessed 2022 July 9) Disponible en : <https://managementguidelines.net/guidelines.php>
29. Morris A, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40 (1) :49-74.
30. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet*. 2019; 64(9): 833-847.
31. Häberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidurias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):219.
32. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566-592.
33. Kim ES, Keam, SJ. Triheptanoin in the management of long-chain fatty acid oxidation disorders: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2021; 37, 187–193.
34. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2): 188-200.
35. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosine type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017; 19 (2).
36. Strauss KA, Puffenberg EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJK, Stephens K, et al. Editors. *GeneReviews*; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>.
37. Isovaleric Acidemia: Quick Reference Guide. European Registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD). Consensus Care Protocols and information Brochures. https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/assets/files/pdb/20101201/20101201d09-00_lft_gb_ps.pdf.
38. Thompson AJ, Smith I, Brenton D, Youl BD, et al. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 1990; 336 (8715): 602-605.
39. Rohde C, Thiele AG, Baerwald C, Asherl RG, et al. Preventing maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: important factors to achieve good metabolic control throughout pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 477.