

## ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS

### SUMARIO



• INTRODUCCIÓN	1
• FENILCETONURIA (PKU)	2
• ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1 (AG-1)	3
• DÉFICITS DE LA B-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE LOS ÁCIDOS GRASOS (B-OX): DE CADENA MEDIA (MCAD) Y DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA (LCHAD)	3
• DÉFICIT DE BIOTINIDASA (BTD)	4
• HOMOCISTINURIA	5
• LEUCINOSIS O ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD)	6
• BIBLIOGRAFÍA	7

### INTRODUCCIÓN

El cribado durante el período neonatal, es un proceso diagnóstico para detectar en el recién nacido (RN) enfermedades o trastornos que, sin una sintomatología aparente, pudieran causar graves problemas físicos, mentales o del desarrollo, y en los que un diagnóstico y tratamiento precoces, mejoran significativamente su pronóstico. Actualmente se realiza Cribado de: Errores congénitos del metabolismo, Hipotiroidismo, Fibrosis Quística y Hemoglobinopatías.

**Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM)**, o comúnmente denominados metabopatías, son enfermedades raras de origen genético que afectan la función de alguna proteína, y cuya consecuencia son alteraciones bioquímicas, que según la vía metabólica implicada, son responsables del fenotipo patológico en los pacientes<sup>1</sup>.

En la actualidad, en Canarias se realizan bajo cribado neonatal las siguientes ECM:

- La fenilcetonuria (*phenylketonuria* PKU).
- La aciduria glutárica tipo 1 (AG-1).
- Los defectos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos de cadena media (MCAD).
- La 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
- El déficit de biotinidasa (BTD), incluida en septiembre de 2021.

Próximamente, también en nuestro ámbito se les unirán la homocistinuria y la leucinosis o enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (*Maple Syrup Urine Disease* MSUD).

Algunas de estas enfermedades precisan tratamientos que incluyen determinados productos dietéticos destinados a usos médicos especiales incluidos en la prestación farmacéutica<sup>2</sup> (fórmulas exentas de determinados aminoácidos, módulos alimenticios, etc.), además de otros fármacos, vitaminas o complementos específicos.

En el Servicio Canario de la Salud (SCS), son los médicos especialistas de las unidades hospitalarias expresamente autorizados los responsables de la indicación de algunos productos dietéticos, y los Servicios de Farmacia Hospitalarios los responsables de la adquisición, adecuada conservación y dispensación al paciente. No obstante, es conveniente que desde Atención Primaria se conozcan mejor estos tratamientos, para una optimización de los recursos y conciliación entre ámbitos asistenciales.

Este BOLCAN aborda las herramientas terapéuticas disponibles en nuestro medio para los ECM más frecuentes, especialmente los tratamientos financiados, sus posologías habituales y ajustes (tanto en la fase aguda de la enfermedad, como en la de mantenimiento), sobre si están sujetos a visado de inspección previamente a su dispensación, y el ámbito en donde se realiza la dispensación, con la finalidad de ayudar a los profesionales sanitarios en el control y seguimiento farmacológico de pacientes con estas patologías.

## FENILCETONURIA

La fenilcetonuria (PKU), es una enfermedad genética hereditaria autosómica recesiva por déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) o de su cofactor, la tetrahidrobiopterina (BH4). Como consecuencia de ello, el organismo no metaboliza adecuadamente la fenilalanina (Phe) incrementándose sus niveles y los de sus metabolitos obtenidos por otras vías, que resultan tóxicos y dañinos para el sistema nervioso central.

La incidencia de la PKU es 1/12.000-1/18.000 de recién nacidos (RN)<sup>3</sup>. La detección de la PKU se realiza por cribado neonatal en los primeros días de vida del RN, y aunque con detección precoz y tratamiento adecuado el pronóstico es bueno, se requieren controles frecuentes de concentraciones plasmáticas de Phe.

El tratamiento dietético consiste en la restricción de Phe durante toda la vida, lo cual implica la restricción de proteínas de alto valor biológico, como las presentes en lácteos, carnes, huevos, etc., y la suplementación con hidrolizados de proteínas sin Phe y con mezclas de otros aminoácidos elementales<sup>4</sup>. Los tratamientos aprobados para pacientes con PKU en el Sistema Nacional de Salud (SNS) son (Tabla 1):

- **Fórmulas de “mezclas de aminoácidos exentas de Phe”** (nomenclatura AEAA)<sup>2,5,6</sup> para lactantes, niños y adultos.
- **Dihidrocloruro de sapropterina** (*Kuvan*®), un análogo sintético del cofactor natural de la PAH, que en dosis farmacológicas actúa como chaperona, ayudando en el plegamiento de la PAH mutada, mejorando su actividad<sup>7,8,9</sup>. Sólo se pueden beneficiar de este tratamiento determinados pacientes con PKU con un genotipo respondedor y formas generalmente moderadas o “mild” de fenilcetonuria.
- **Glucomacropéptidos (GMP)** (*PKU sphere*®, *GMPro*®, *Glytactin*®), son proteínas naturales de bajo contenido en Phe, que compiten con ella a nivel de la barrera hematoencefálica por su transporte, mejorando los aminoácidos (AA) esenciales a nivel cerebral y la concentración de neurotransmisores<sup>10,4</sup>. Están disponibles como complementos alimenticios, preparado en polvo que se disuelven en agua, que complementan el aporte proteico al paciente, con bajo contenido en Phe<sup>11,12,13</sup>. Son de uso predominante en adolescentes y adultos con mala adherencia a la dieta habitual.

**Tabla 1.** Fórmulas para el tratamiento de la fenilcetonuria (PKU) disponibles en el SNS.

Composición / Presentaciones	Dosis y pauta	Observaciones
<b>Fórmulas exentas de Phe (AEAA)</b> que pueden contener solo aminoácidos, y otros macro/micronutrientes para lactantes, niños y adultos	El facultativo prescriptor deberá establecer la pauta según edad, y consultará al Servicio de Farmacia la disponibilidad	Prescripción desde el ámbito hospitalario En el SCS son de dispensación por los Servicios de Farmacia Hospitalaria
<b>Dihidrocloruro de sapropterina</b> ( <i>Kuvan</i> ®) Cápsulas de 100 mg solubles en agua	Dosis de inicio entre 2 y 5 mg/Kg Dosis de mantenimiento 10-20 mg/Kg	Sólo para determinados pacientes con un genotipo respondedor Medicamento de Uso Hospitalario. Dispensación por los Servicios de Farmacia Hospitalarios
<b>Glucomacropéptidos (GMP)</b> ( <i>PKU sphere</i> ®, <i>GMPro</i> ®, <i>Glytactin</i> ®) <i>Pku Sphere</i> ® y <i>GMpro</i> ®: son fórmulas de aminoácidos y proteínas o macropéptidos limitadas en Phe Disponibles como complementos alimenticios, preparado en polvo soluble en agua		De uso predominante en adultos con mala adherencia a la dieta habitual En el momento de la prescripción revisar la ficha del producto para la edad adecuada de uso (no recomendado en niños menores de 3 años y precaución entre los 3 y 6. No generalizable) De dispensación en las oficinas de farmacia con receta médica

## ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1

La aciduria glutárica tipo I (**AG-1**) es un ECM debido al déficit de glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH), enzima responsable del metabolismo de los aminoácidos lisina (Lys) y triptófano (Trp). Las consecuencias clínicas, si no son tratadas precozmente, pueden generar daños graves irreversibles para el paciente, por afectación neurológica persistente<sup>14,15</sup>. La incidencia de la AG-1 es 1/85.000 RN3 y su detección se realiza por cribado neonatal mediante MS/MS.

El objetivo principal del tratamiento es prevenir las crisis encefalopáticas y el deterioro neurológico, evitando el aumento de los ácidos derivados de dicho metabolismo, y lo componen:

- **Fórmulas exentas de Lys y bajo contenido en Trp**, (nomenclatura **AEAK**)<sup>2,5,6</sup> con macro o micronutrientes para lactantes y adultos (Tabla 2). Estas fórmulas pueden reducir al mínimo las cantidades de los aminoácidos problemáticos y evitar el catabolismo proteico endógeno en momentos de descompensación metabólica<sup>16</sup>.
- **L- Carnitina**, interviene en la eliminación por la orina de los productos tóxicos acumulados, mediante la formación de acilcarnitinas, disminuyendo el riesgo de lesión en el cuerpo estriado en pacientes con diagnóstico precoz. Se recomienda su administración durante toda la vida del paciente, con controles periódicos de sus niveles.

Otros tratamientos tales como la riboflavina (vitamina B2) y otros agentes neuroprotectores no están protocolizados ni han demostrado efectividad en la protección o mejorías de los síntomas de la AG-1<sup>17</sup>.

**Tabla 2.** Fórmulas para el tratamiento de la aciduria glutárica tipo 1 (GA-1) disponibles en el SNS

Composición / Presentaciones	Dosis y pauta	Observaciones
<b>Fórmulas exentas de lisina y de bajo contenido en triptófano (AEAK)</b>	El facultativo prescriptor que deberá establecer su pauta según edad y necesidades dietéticas	Prescripción desde el ámbito hospitalario En el SCS son de dispensación por los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Utilizar según su recomendación individual Recomendado mínimo hasta los 6 años de edad
<b>L-carnitina</b> <i>Carnicor® 100mg/ml 10 viales bebibles 10ml solución oral</i> <i>Carnicor® 300mg/ml 1 frasco 40ml solución oral</i> <i>Carnicor® 200mg/ml 10 ampollas 5ml solución inyectable</i>	Dosis inicial: 100 mg/Kg/día dividida en 3 dosis. La reducción de dosis (idealmente a partir de los 6 años) puede ser necesaria debido a los efectos secundarios, como diarrea u olor a pescado <sup>1</sup> .	Medicamento sujeto a visado de inspección y dispensación por oficina de farmacia

## DÉFICITS DE LA B-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE LOS ÁCIDOS GRASOS (β-OX): de cadena media (MCAD) y 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Son un grupo de alteraciones metabólicas hereditarias que afectan la producción intramitocondrial de energía a partir de los lípidos especialmente en períodos de ayuno, circunstancia en la cual los ácidos grasos son los que proveen de la mayor parte de la energía requerida a las células. La incidencia de MCAD es 1/9.000 RN, y de LCHAD 1/100.000 RN<sup>3</sup>.

Clínicamente se expresan con hipoglucemia no cetósica, insuficiencia hepática aguda, miocardiopatía, miopatía, e incluso la muerte desencadenada principalmente por un ayuno prolongado<sup>19</sup>. Es importante su detección mediante cribado, ya que su descompensación en la mayoría de los casos es fácilmente prevenible.

El tratamiento de ambas patologías se basa en eludir la dependencia de esta vía metabólica, evitando el ayuno mediante una dieta rica en hidratos de carbono de absorción lenta, aportando además (Tabla 3):

- **Fórmulas con contenido graso en forma de triglicéridos de cadena media** (nomenclatura **GMCM**)<sup>2,5</sup>. Recomendadas en pacientes con trastornos de la beta-oxidación de cadena larga (LCHAD)<sup>20</sup>.
- **Módulos de triglicéridos de cadena media (MCT)**, (nomenclatura **MLMC1**)<sup>2,5</sup>, dentro de los productos dietéticos disponibles de nutrición enteral domiciliaria. Sólo de uso en LCHAD.
- **L-carnitina** como suplemento depurador, ya que se encuentra baja habitualmente en estos pacientes (mismas características técnicas del fármaco que en ver AG-1)<sup>21</sup>. En LCHAD, no se recomienda, porque puede llegar a ser cardiomiotóxica, especialmente en las descompensaciones. En MCAD se usa según niveles en el paciente.

- **Ácido docosahexaenoico**, también de forma exclusiva en el caso de LCHAD, su uso como preventivo de la retinopatía pigmentaria, propia de esta enfermedad<sup>22</sup>, está en discusión y no hay consenso sobre sus beneficios sobre la retina, aunque sí parece mejorar la agudeza visual de los pacientes<sup>23</sup>.

**Tabla 3.** Tratamiento de los déficits de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos ( $\beta$ -OX): de cadena media (MCAD) y 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) disponibles en el SNS.

Composición / Presentaciones	Dosis y pauta	Observaciones
<b>Fórmulas con alto contenido en triglicéridos de cadena media (GMCM)</b> (Modulén®, Lipistart®)	El facultativo prescriptor que deberá establecer su pauta según edad y necesidades dietéticas	Prescripción desde el ámbito hospitalario En el SCS están sujetos a visado de inspección En el SCS son de dispensación con receta médica en las oficinas de farmacia. Exentos de aportación Recomendado mínimo hasta los 10 años de edad
<b>Módulos de Triglicéridos de cadena media (MCT), (MLMC1)</b> Aceite MCT® de 500ml Aceite MCT® MAS aminoácidos esenciales CN de 1000 ml MCT NM® 50 viales de 20 ml MCT PROCAL® en sobres	De mantenimiento siendo su aporte entre un 15-20% de los lípidos administrados. Se recomiendan tomar antes del ejercicio físico, a dosis de 0,5 g/Kg,	Sólo de uso en LCHAD Prescripción en el ámbito hospitalario En el SCS están sujetos a visado de inspección. Dispensación en oficina de farmacia con receta médica. Exentos de aportación.
<b>L-carnitina</b> Carnicor® 100mg/ml 10 viales bebibles 10ml solución oral Carnicor® 300mg/ml 1 frasco 40ml solución oral Carnicor® 200mg/ml 10 ampollas 5ml solución inyectable	De inicio, como elemento depurador. Dosis que oscilan entre 20-100 mg/Kg/día Disponibles en preparados de sol. oral de 100 y 300 mg/mL (viales de 10 mL), y en sol. inyectable de 200 mg/mL (ampollas de 5 mL).	Se recomienda en MCAD según niveles. No se recomienda en LCHAD Medicamento sujeto a visado de inspección y dispensación por oficina de farmacia con receta médica
<b>Ácido docosahexaenoico</b> (DHA-Basic®)	Dosis de 65 mg/día (<20 Kg) y 130 mg/día (>20 Kg) Dosis en adulto 100-200 mg/día	Disponible para prescripción por receta médica. No financiado. Sólo para el LCHAD como preventivo de la retinopatía pigmentaria, propia de esta enfermedad.

## DÉFICIT DE BIOTINIDASA

Es un trastorno metabólico de la biotina por déficit parcial o total de la enzima biotinidasa, cuyo papel principal es el de actuar como cofactor unido al aminoácido Lys en determinadas carboxilasas, las denominadas dependientes de biotina. Este déficit de biotinidasa da lugar a un déficit múltiple de carboxilasas, y como consecuencia se ven afectadas todas las funciones donde interviene esta coenzima, tales como la gluconeogénesis, la síntesis de ácidos grasos y el catabolismo de aminoácidos, entre otros. La incidencia es 1/61.0003 y se detecta por cribado neonatal mediante fluorimetría<sup>24</sup>.

Sus manifestaciones clínicas son diversas e inespecíficas, predominando los signos neurológicos y dermatológicos<sup>25</sup>.

El tratamiento se basa en el aporte de biotina. Las dosis pueden variar según el fenotipo del paciente (Tabla 4).

**Tabla 4.** Tratamiento del déficit de biotinidasa disponibles en el SNS.

Composición / Presentaciones	Dosis y pauta <sup>26</sup>	Observaciones
<b>Biotina</b> Medebiotin® 5 mg comprimidos Medebiotin Fuerte® 5 mg/1 ml ampollas de solución inyectable	Si el déficit de biotina es por mutación en la holocarboxilasa sintetasa, dosis 10-100 mg/día  Si el déficit de biotina es por mutación de la biotinidasa, dosis 5 y 10 mg/día	Dispensación en oficinas de farmacia con receta médica  La presentación en ampollas se puede administrar por vía intramuscular, vía intravenosa (infusión gota a gota) y también por vía oral, mezclando el contenido de la ampolla con líquidos o papillas <sup>27</sup>

## HOMOCISTINURIA

La homocistinuria es un error congénito que afecta a las enzimas responsables del metabolismo de la metionina-homocisteína, conduciendo al acúmulo de ambos aminoácidos en plasma, orina y tejidos<sup>28</sup>. Se clasifica en función de la enzima afectada. La variante más frecuente es la que involucra un defecto en la enzima cistationina beta sintasa (CBS), conocida como homocistinuria clásica. Las características clínicas más llamativas son el fenotipo marfanoide, la ectopia del cristalino, la presencia de fenómenos tromboembólicos, osteoporosis y el retraso psicomotor.

En el tratamiento de la homocistinuria clásica se utilizan (Tabla 5):

- **Fórmulas de aminoácidos esenciales y no esenciales exentas en metionina (Met)** (nomenclatura AEAC)<sup>2,5,6</sup>.
- **Módulos de aminoácidos (MPAA)**. En estos pacientes se pueden suplementar la dieta o las fórmulas anteriores con módulos de aminoácidos que suplementan en L-cistina (Cys), (nomenclatura MPAA5)<sup>2,5</sup>.
- **Vitaminas** que mejoran el perfil metabólico de los pacientes, como la **piridoxina (Vit. B6)**, podría ayudar a disminuir niveles de homocisteína (Hcy) en respondedores. En España, las mutaciones predominantes sobre estos pacientes conllevan un fenotipo no piridoxin-sensible<sup>29</sup>. La **cobalamina (Vit. B<sub>12</sub>, en su forma hidroxilada)** y la **vitamina C**, en sus múltiples presentaciones disponibles, parece mejorar la función endotelial a dosis de 1 gr/día.
- Betaína (Trimetilglicina) es un cofactor adyuvante para la remetilación de la Hcy a Met, y su uso está restringido a si no se consiguen cifras menores de Hcy por otros medios.

Otros tratamientos como el ác. acetilsalicílico o el dipiridamol no han demostrado su eficacia en esta enfermedad<sup>14,15</sup>.

**Tabla 5.** Tratamiento de la homocistinuria disponibles en el SNS.

Composición / Presentaciones	Dosis y pauta	Observaciones
<b>Fórmulas exentas de metionina y pueden llevar además macro y micronutrientes para lactantes, niños y adultos (AEAC)</b>	El facultativo prescriptor que deberá establecer su pauta según edad y necesidades dietéticas y consultar al Servicio de Farmacia su disponibilidad.	Prescripción desde el ámbito hospitalario De dispensación por los Servicios de Farmacia Hospitalaria.
<b>Módulos de aminoácidos (MPAA)</b> L-Cistina (MPAA5) <i>(L-cistina NM<sup>®</sup> 90 sobres de 2 g, L-cistina Nutricia<sup>®</sup> bote de 100 g)</i>	El facultativo prescriptor que deberá establecer su pauta según edad y necesidades dietéticas y consultar al Servicio de Farmacia su disponibilidad.	Prescripción desde el ámbito hospitalario En el SCS están sujetos a visado de inspección. Dispensación en oficina de farmacia con receta médica. Exentos de aportación
<b>Piridoxina (Vit. B<sub>6</sub>)</b> <i>Benadón<sup>®</sup>,</i> Comprimidos 300 mg Sol. inyectable 300 mg/ampolla	Dosis de 10 mg/Kg/día con un máximo de 1000 mg/día	Dispensación en las oficinas de farmacia, financiado con receta En pacientes con tratamientos prolongados de > 900 mg/día Se ha asociado a neuropatía periférica <sup>30</sup>
<b>Cobalamina (Vit. B<sub>12</sub>, en su forma hidroxilada)</b> <i>Megamilbedoce<sup>®</sup> 5000 mcg/mL (sol. inyectable amp de 2 ml)</i> <i>Bester complex<sup>®</sup> cáps100/150/1,5 mg</i> <i>Fórmula magistral cianocobalamina 1 mg 100 cápsulas</i>	Dosis de 1 mg/día inicialmente	Dispensación en las oficinas de farmacia. Megamilbedoce requiere receta médica. No financiado. Bester complex sin receta médica. No Financiado.
<b>Ácido fólico o folato</b> Acido folico Aspol <sup>®</sup> 10 mg cápsulas Acido folico Qualigen <sup>®</sup> 5 mg comprimidos <b>Ácido. folínico</b> Cromatonbic folínico <sup>®</sup> 1 mg/12 mL en polvo para disolución oral.	Dosis de 5-10 mg/día  Dosis 1-5 mg/día	Ambos dispensables en oficinas de farmacia con receta médica
<b>Vitamina C</b> Acido ascórbico Bayer <sup>®</sup> 1g ampollas 5ml	Dosis 1 gr/día, vía endovenosa.	Dispensación con receta en las oficinas de farmacia.
<b>Betaína (Trimetilglicina)</b> <i>(Cystadane<sup>®</sup> 1g polvo oral)</i>	Dosis de inicio 100 mg/Kg/día en niños y Dosis máxima 200 mg/Kg/día No se ha demostrado que dosis mayores obtengan un efecto más beneficioso.	Medicamento de Uso Hospitalario de dispensación hospitalaria Uso restringido a si no se consiguen cifras menores de Hcy por otros medios

## LEUCINOSIS O ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

La leucinosis o enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease, MSUD) es la alteración del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (Branched-chain amino acids, BCAA) leucina (Leu), Isoleucina (Ile) y Valina (Val) por un déficit del complejo multienzimático mitocondrial de la deshidrogenasa de -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDC). Esta alteración del metabolismo conlleva a un aumento de estos aminoácidos en los distintos fluidos corporales, produciendo, debido a la diversidad de alteraciones en distintos procesos metabólicos, una clínica muy variada que puede aparecer desde el nacimiento (forma clásica: síntomas neurológicos en el recién nacido tras un periodo libre de síntomas) o de forma intermitente-intermedia si hay descompensaciones metabólicas que favorezcan su aparición. Su detección por cribado neonatal es lo más eficiente con el aumento de los BCAA y cociente Leu/Ile (MS/MS, sangre seca en papel), aumento de BCAA y BCKA en fluidos (LCR) y presencia de aloisoleucina en plasma.

El objetivo del tratamiento es la pronta normalización de los niveles de BCAA, en especial de la leucina por ser el más tóxico para el SNC. Se puede dividir entre fase aguda, en la cual se basa sobretodo en disminuir el edema cerebral y en la fase de mantenimiento, en la que además de la utilización de fórmulas especiales y aporte de minerales para evitar la osteoporosis, se pueden utilizar:

- **Dieta baja en leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val) y fórmulas exentas de dichos aminoácidos** (nomenclatura **AEAG**)<sup>2,5,6</sup> que conteniendo solo aminoácidos esenciales, y en algunas formulaciones además macro o micronutrientes para lactantes, niños y adultos, y en presentaciones monodosis y no monodosis (Tabla 6):
- **Tiamina hidrocloreto**, aunque está indicada en fenotipos respondedores, actualmente se usan en todas las formas, con dosis de al menos 50 mg/día, pudiendo ser mayor en aquéllos que sí son sensibles a tiamina<sup>31</sup>.

El fenilbutirato sódico, se administra en pacientes con trastornos del ciclo de la urea. No tiene la indicación en esta ECM y existe poca evidencia científica que sugiere que puede disminuir la concentración de BCAA, por lo que no se considera que su uso sea eficiente<sup>32</sup>.

**Tabla 6.** Fórmulas disponibles para el tratamiento de la MSUD en el SNS.

Composición/Presentaciones	Dosis y pauta	Observaciones
<b>Fórmulas exentas en leucina, isoleucina y valina (AEAG)</b> Las dietas pueden contener solo aminoácidos, y además pueden llevar macro y micronutrientes para lactantes, niños y adultos	El facultativo prescriptor deberá establecer su pauta según edad y necesidades dietéticas y consultar al Servicio de Farmacia su disponibilidad.	En el SCS son de dispensación por los Servicios de Farmacia Hospitalaria.
<b>Tiamina hidrocloreto</b> Benerva® Sol. inyectable 100 mg/mL Benerva® Comp. 300 mg	Dosis 50-300 mg/día. La dosis de al menos es de 50 mg/día, pudiendo ser mayor en aquéllos paciente que sí son sensibles a tiamina	En fase de mantenimiento De dispensación en oficina de farmacia Solución inyectable, con receta médica Los comprimidos sin receta médica.

**Autores:** Eduardo Valerio Hernández<sup>1</sup>, Mónica Ruíz Pons<sup>2</sup>, Luis Peña Quintana<sup>3</sup>, Mercedes Murray Hurtado<sup>4</sup>, Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva<sup>5</sup>, Fidelina de la Nuez Viera<sup>6</sup>, Mercedes Plasencia Núñez<sup>7</sup>, M<sup>a</sup> Luz Couce Pico<sup>8</sup>.

1. Pediatra. C.S. Casco-Botánico (Puerto de la Cruz). Gerencia Atención Primaria Tenerife.
2. Facultativo Especialista de Área (FEA) pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.
3. Jefe de Sección de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas.
4. FEA pediatría. Hospital Universitario de Canarias
5. Coordinación de Pediatría AP/AH de Canarias. Dirección General de Programas Asistenciales SCS.
6. Inspectora Farmacéutica. Jefa del Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación.
7. Farmacéutica Especialista en Atención Primaria y Especializada. Servicio de Uso racional del Medicamento y Control de la Prestación.
8. Jefe de Servicio de Neonatología y Directora de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

## BIBLIOGRAFÍA

- Nyhan WL, Ozand PT. Atlas of metabolic diseases. London: Chapman and Hall; 1998.
- RD 1030/2006, de 15 de septiembre. Cartera de servicios comunes en el Sistema Nacional de Salud (SNS), y el procedimiento para su actualización. Anexo VII sobre los tratamientos dietoterápicos complejos destinados a usos médicos especiales destinados a usos médicos especiales para los usuarios del SNS que padecen determinados trastornos congénitos.
- D. González-Lamuño Leguina, M.L. Couce Pico. Cribado neonatal. *Pediatr Integral* 2019; XXIII (3): 169.e1-169.e10
- I Demczko M. Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University. Última modificación abril 2020
- Real Decreto 1205/2010 de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación.
- Orden SCB/1242/2018, de 19 de noviembre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación.
- Levy H L, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz F K, Whitley C B, Feillet F, Feigenbaum A S, Bechuk J D, Christ-Schmidt H, Dorenbaum A, Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007 Aug 11;370(9586):504-10. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61234-3.
- Hegge KA, Horning KK, Peitz GJ, Hegge K. Sapropterin: a new therapeutic agent for phenylketonuria. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2009 [cited 2015 Nov 30];43:1466-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654333>
- Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM-P, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* [Internet]. 2009;154:700-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261295>
- Burlina AP, Cazzorla C, Massa P, Polo G, Loro C, Gueraldi D, et al. Large neutral amino acid therapy increases tyrosine levels in adult patients with phenylketonuria: A long-term study. *Nutrients*. 2019;11:1-14.
- Van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, Ney DM Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1068-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244369/>
- Pena MJ, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha JC, et al. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2018, 10. Available from: <https://pmc/articles/PMC6266274/>
- Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Paci S, Riva E. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2012, ;9:7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3395819&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Wajner M, Kölker S, Souza D O, Hoffmann G F, C de Mello C F (2004). Modulation of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(6), 825-828. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000045765.37043.FB>
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg C R, Burlina A B, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inher Metab Dis*, 30 (2007), pp. 5-22
- Kölker S, Boy SPN, Heringer J, Müller E, Maier EM, Ensenauer R, et al. Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - A decade of experience. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012;107:72-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.03.021>
- Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 4ª Edición. Pablo Sanjurjo y Antonio Baldellou. Cap. 39. Pag. 569-576. Ergon, 2014.
- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inher Metab Dis* [Internet]. 2017;40:75-101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
- Roe, Ch., Ding J., *Mitochondrial fatty acid oxidation disorders, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, capítulo 101, parte 9, tomo II, editores Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D. Editorial McGraw-Hill, Inc., New York, 2001, pp 2297-2326
- Fraser H, Geppert J, Johnson R, Johnson S, Connock M, Clarke A, Taylor-Phillips S, Chris Stinton C. Evaluation of earlier versus later dietary management in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 15;14(1):258. doi: 10.1186/s13023-019-1226-y
- Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis*; 2013 Jul 10;8:102. doi: 10.1186/1750-1172-8-1028. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842438/>
- De Biase I, Viau KS, Liu A, Yuzyuk T, Botto LD, Pasquali M, et al. Diagnosis, Treatment, and Clinical Outcome of Patients with Mitochondrial Trifunctional Protein/Long-Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
- Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, Connor WE, Mills M, Van Calcar S, Ver Hoeve J, Wolff J, O Harding C Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 86(1-2), 124-133. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.06.001
- Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. (2020). Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 11, 127-133. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S198656>
- Schürmann M, Engelbrecht V, Lohmeier K, Lenard MG, Wendel U, Gärtner J. Cerebral metabolic changes in biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1997; 20:755-760.
- Wolf B. Biotinidase Deficiency. *GeneReviews* [Internet]. 2016; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
- Ficha técnica Medebiotin fuerte sol inyectable. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) CIMA. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=34236>
- Yap S. Classical homocystinuria: Vascular risk and its prevention. *J Inher Metab Dis.*, 26 (2003), pp. 259-265
- García Jiménez, M. C., Baldellou, A., García Silva, M. T., Dalmau Serra, J., García Cazorla, A., Gómez López, L., Pedrón Giner, C., Alonso Luengo, O., Peña Quintana, L., Luz Couce, M., Martínez Pardo, M., & Lambruschini, N. (2012). Estudio epidemiológico de las enfermedades metabólicas con homocistinuria en España. *Anales de Pediatría*, 76(3), 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.08.008>
- Ludolph AC, Masur H, Oberwittler C, Koch HG, Ullrich K *Eur J Pediatr* 1993 Mar;152(3):271. doi: 10.1007/BF01956164 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8444262/>
- Blackburn PR, Gass JM, Vairo FP e, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 18];10:57. Available from: <https://pmc/articles/PMC5593394/>
- Burrage LC, Jain M, Gandolfo L. et al. Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched-chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Sep-Oct 2014;113(1-2):131-5.* doi: 10.1016/j.ymgme.2014.06.005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042691/>

## Comité Editorial

<b>Presidenta</b>	Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
<b>Vocales</b>	Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). María Altibas Betancor (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica). M <sup>a</sup> Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica). Olaya Pedreira González (Farmacéutica)
<b>Coordinadora</b>	Erica Montes Gómez (Médico de Familia).

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.

**ISSN:** 1889-0938. **Depósito Legal:** GC 1102-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

