

Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia

Guía de Práctica Clínica (GPC)

2013



Ministerio
de **Salud Pública**



616 + 614 + 575 (866)

M665

Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. Guía de Práctica Clínica.

Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2013.

--- 56p: tabs: gra: 18x25 cm.

ISBN 978-9942-07-534-5

1. Salud pública
2. Galactosemia
3. Genética
4. Nutrición
5. Pediatría

6. Neurología
7. Tamizaje neonatal
8. Ecuador
9. Guía de práctica clínica

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia
Quito - Ecuador
Teléfono: (593) 2 381 4400
www.salud.gob.ec

Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. Guía de Práctica Clínica.
Edición general: Dirección Nacional de Normatización – MSP y Programa Nacional de Genética (PRONAGE)

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido desarrollada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en septiembre de 2013
ISBN 978-9942-07-534-5



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Cómo citar esta obra:
Ministerio de Salud Pública. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. Guía de Práctica Clínica (GPC). Primera edición Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; 2013. Disponible en línea en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por El Telégrafo
Corrección de estilo: La Caracola Editores
Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador



No. 00003866

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que:** la Constitución de la República del Ecuador manda: “Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.
El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”;
- Que;** el Art. 35 de la Constitución de la República del Ecuador ordena que las personas adultas mayores, niñas, niños, adolescentes y mujeres embarazadas, entre otras, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado;
- Que;** el Art. 361 de la Norma Suprema dispone: “El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.”;
- Que;** el Art. 363, numeral 5 de la Carta Magna establece como una de las responsabilidades del Estado, brindar cuidado especializado a los grupos de atención prioritaria establecidos en la Constitución;
- Que:** la Ley Orgánica de Salud prescribe: “Art. 4. La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.”;
- Que;** el Art. 6 de la Ley *Ibidem* manda: “Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública: (...) 3. Diseñar e implementar programas de atención integral y de calidad a las personas durante todas las etapas de la vida y de acuerdo con sus condiciones



particulares (...) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, (...).”;

Que: el Estatuto Orgánico de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00001034 de 1 de noviembre de 2011, establece como Misión de la Dirección Nacional de Normatización definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización y gestión;

Que; la galactosemia es una enfermedad hereditaria caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa, trastorno que se presenta mayoritariamente en el período neonatal;

Que; es necesario contar con un instrumento que reúna un conjunto de afirmaciones, desarrolladas de manera sistemática para asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes pediátricos con galactosemia; y,

Que: mediante memorando Nro. MSP-DNN-2013 0854-M de 20 de junio de 2013, la Directora Nacional de Normatización, Encargada, solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONFERIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y POR EL ARTÍCULO 17 DEL ESTATUTO DEL RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

ACUERDA:

Art. 1.- Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada: **“DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO Y ADOLESCENTE CON GALACTOSEMIA”**, desarrollada por la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública, con la participación del Programa Nacional de Genética- PRONAGE y del Proyecto de Tamizaje Neonatal.

Art. 2.- Publicar la citada Guía de Práctica Clínica a través de la página web del Ministerio de Salud Pública.

Art. 3.- Disponer la aplicación a nivel nacional de la Guía de Práctica Clínica denominada **“DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO Y ADOLESCENTE CON GALACTOSEMIA”**, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatoria para el Sistema Nacional de Salud.



00003866

Art. 4.- De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, a **17 JUL. 2013**


Carina Vance Mafla
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



	Nombre	Area	Cargo	Sumilla
Revisado	Dra. Elisa Jaramillo Abg. Isabel Ledesma	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora General (E) Directora Nacional de Consultoría Legal (E)	
Elaborado	Dra. Elina Herrera	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Analista	
Aprobado	Dr. Miguel Malo	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	
Aprobado	Dr. Osvaldo Salgado	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretario Nacional	
Aprobado	Dra. Sonia Brazales	Dirección Nacional de Medicamentos e Insumos Estratégicos	Directora Nacional	
Solicitado y Aprobado	Dra. Gabriela Aguinaga	Dirección Nacional de Normatización	Directora Nacional, Encargada	

Autoridades

Mgs. Carina Vance Mafla, Ministra de Salud Pública
Dr. Miguel Malo, Viceministro de Gobernanza de la Salud
Dra. Marysol Ruilova, Viceministra de Atención Integral en Salud
Dr. Francisco Vallejo, Subsecretario Nacional de Gobernanza de la Salud Pública
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización - MSP

Edición general

Dirección Nacional de Normatización
Programa Nacional de Genética (PRONAGE)

Equipo de redacción y autores

Dr. Fabricio González Andrade, MD, PhD, Médico Genetista, Investigador Senior Programa Prometeo SENESCYT.
Dr. Ramiro López Pulles MD, MSc, Médico Genetista, Líder de Investigación PRONAGE.
Dra. Gabriela Aguinaga, MD, MPH, Médico Salubrista, Directora Nacional de Normatización - MSP.
Dra. Ximena Raza, DDS, ESP, Coordinadora Nacional de Dirección Nacional de Normatización.
Dr. Santiago Echeverría, Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal, MSP
Dr. Guillermo Fuenmayor, Coordinación Nacional de Nutrición, MSP

Equipo de validación

Dr. Víctor Hugo Espín, Médico Genetista, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito
Dra. Bárbara Caicedo, Postgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador
Dra. Marianela Pacheco, Postgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador
Dra. María Fernanda Ramírez, Postgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador
Dra. Carolin Sampedor, Postgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador
Dra. Rosa Romero de Aguinaga, Directora Postgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador
Dra. Astrid León, Jefe de Pediatría Hospital Carlos Andrade Marín, Quito
Dr. Juan Pablo González, IESS, Quito
Dra. Rosario Paredes, Servicio de Genética HG1, Hospital Militar
Dra. Germania Moreta, Servicio de Genética HG1, Hospital Militar
Dra. Linda Arturo, Pediatra HGO Isidro Ayora
Psic. Andrea Guerrón Araque, Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal, MSP
Dra. Rocío Caicedo, Coordinación Nacional de Nutrición, MSP
Dra. Helen Tamayo Coordinación Nacional de Nutrición, MSP
Lic. Alexandra Mena, Coordinación Nacional de Nutrición, MSP
Dra. Alicia Rodríguez Subsecretaría de Provisión de Servicios, MSP
Dr. Edgar Quito. Coordinador General Subdirección Provincial IESS, Quito
Dr. Dennis López, Pediatra Neurólogo, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

Contenidos

1. Descripción general de la guía	9
2. Justificación	10
3. Propósito	10
4. Aspectos metodológicos	11
5. Preguntas que responde esta GPC	12
6. Aspectos generales	13
7. Etiología	14
8. Epidemiología	18
9. Historia natural de la enfermedad	18
10. Cuadro clínico	20
11. Diagnóstico de laboratorio	22
12. Prevención	26
13. Tratamiento nutricional	31
14. Glosario	36
15. Abreviaturas	37
16. Anexos	38
17. Referencias	53

1. Descripción general de esta guía

Título de esta guía	Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia
Profesionales que participan en la atención	Esta GPC está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la atención de enfermedades genéticas de origen metabólico tales como médicos genetistas, endocrinólogos, médicos familiares, médicos internistas y enfermeras
Clasificación de la Enfermedad	CIE-10: E742 Desórdenes del metabolismo de galactosa
Categoría de la GPC	Tratamiento en todos los niveles de atención
Usuarios potenciales de la guía	Médicos generales, especialistas en medicina familiar, genética, endocrinólogos, pediatras, médicos internistas, nutricionistas y enfermeras, personal de salud en formación, quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de unidades de atención materno-infantil
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Dirección Nacional de Normatización y Programa Nacional de Genética (PRONAGE)
Población blanco	Recién nacidos tamizados positivos para galactosemia
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Intervenciones y acciones consideradas	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia
Metodología	Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE, a partir de la siguiente GPC: <i>Instituto Mexicano de Seguridad Social. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. Guías de Práctica Clínica. México: Gobierno Federal; 2012.</i> Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el período 2008-2012, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.
Validación	Validación del protocolo de búsqueda y GPC para adaptar Método de validación GPC: revisión por pares (peer-review) Validación interna: Dirección Nacional de Normatización y PRONAGE
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de interés en relación con la información, objetivos y propósito de la presente GPC
Actualización	A partir de la fecha de edición, cada dos años, o según el avance científico en el tema

Clasificación CIE-10

CIE-10: E742 Desórdenes del metabolismo de galactosa

Código internacional OMIM

1. OMIM #: 230400; Galactosemia, deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, deficiencia galt 606999, galactosemia clásica
2. OMIM #: 230200; Deficiencia de galactokinasa, deficiencia galk, galactosemia II
3. OMIM #: 230350; Deficiencia de galactosa epimerasa, deficiencia gale, galactosemia III, deficiencia de udp-galactosa-4-epimerasa

2. Justificación

La intervención temprana así como el manejo integral e interdisciplinario sistematizado de esta patología permitirán su diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Esta GPC incluye un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática y con sustento en el mayor nivel de evidencia científica disponible, cuyo propósito es optimizar y estandarizar el manejo, mejorar el uso de recursos, y los mecanismos de referencia y contrarreferencia de los pacientes con galactosemia.

3. Propósito

Esta GPC forma parte de las guías que desarrolla la Dirección Nacional de Normatización del MSP, y la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública.

La finalidad de esta GPC es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. El tratamiento nutricional de los pacientes con galactosemia
2. La estandarización del seguimiento y detección temprana de la falla de tratamiento nutricional en los pacientes con galactosemia
3. Disminución de la discapacidad de los pacientes con galactosemia

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

4. Aspectos metodológicos

El Modelo de Atención Integral en Salud (MAIS) propone un fortalecimiento del primer nivel de atención como puerta de entrada al sistema, basado en atención integral, con continuidad y con un enfoque familiar, comunitario e individual. La especificidad del primer nivel de atención será explícita en el set de instrumentos asistenciales en salud; las acciones que se deben realizar en los niveles superiores se mencionarán según su especificidad teniendo en cuenta la realidad y los principios de accesibilidad, calidad y eficiencia consagrados en la constitución y el sistema nacional de salud. El Ministerio de Salud Pública, como rector del Sistema Nacional de Salud, la ha diseñado como parte de una propuesta metodológica compuesta por un set de instrumentos que incluyen:

- Guía de Práctica Clínica (GPC)
- Guía de bolsillo
- Guía para el ciudadano
- Manual de procedimientos

La presente guía fue elaborada siguiendo la metodología ADAPTE descrita por la Guidelines International Network (G-I-N) con el objetivo de incorporar las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el manejo de la tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. La búsqueda de guías de práctica clínica se realizó a través de metabuscadores, en los portales web de centros compiladores y elaboradores y en bases de datos como PubMed, SciELO y LILACS. Las guías seleccionadas se sometieron a evaluación independiente con el instrumento AGREE II.

En los acápites pertinentes, los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia disponible desde la fecha de publicación de las guías revisadas, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles en la Biblioteca Cochrane, PubMed, SciELO y LILACS.

El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional en al menos dos reuniones de trabajo con expertos nacionales en pediatría y genética que trabajan en instituciones de la Red Pública Integral de Salud y de la Red Complementaria. El borrador de la guía fue validado por el equipo de redacción y la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud antes de su publicación.

Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

En este documento, el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Debido a que las guías de práctica clínica presentan diferentes sistemas de gradación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones, los lectores encontrarán recomendaciones

sustentadas por evidencia calificada. Para obtener mayor información revise el Anexo al final de esta guía.

El símbolo ✓ representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de expertos acuerda. Por lo general son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que lo sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

5. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica (GCP)

1. ¿Cuál es la clasificación y epidemiología de esta patología?
2. ¿Cuál es la historia natural de la enfermedad y el pronóstico?
3. ¿Cómo se hace el diagnóstico?
4. ¿Cómo se hace la prevención?
5. ¿Cuál es la importancia de tratar tempranamente a un paciente con diagnóstico de galactosemia?
6. ¿Cómo y cuándo se inicia el tratamiento de los pacientes con galactosemia?
7. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento nutricional en los pacientes con galactosemia?
8. ¿Cuáles son las recomendaciones energéticas y la importancia de cubrir el 100% los requerimientos en el paciente con galactosemia?
9. ¿Cuáles son las recomendaciones de micronutrientes en los pacientes con galactosemia?
10. ¿Cuál es la importancia de la fármaco-nutrición en los pacientes con galactosemia en relación a suplementos, calcio, vitaminas, minerales y otros medicamentos?
11. ¿Cuáles son los alimentos recomendados para prescripción, con bajo contenido de galactosa?
12. ¿Cuáles son las dietas recomendadas en los pacientes con galactosemia?
13. ¿Cómo se hace el seguimiento metabólico en los pacientes con galactosemia?
14. ¿Cómo se diagnostica la falla de tratamiento en los pacientes con galactosemia?

6. Aspectos generales

La galactosemia clásica, es una enfermedad de baja prevalencia de tipo autosómico recesivo (AR) del metabolismo de la galactosa, caracterizada por una capacidad disminuida para convertir la galactosa de la dieta en glucosa debida a una alteración de la actividad de una de las tres enzimas de la vía de Leloir: la galactokinasa (GALK), la galactosa-1-fosfato uridililtransferasa (GALT) o la uridindifosfato galactosa-4-epimerasa (UDP) (GALE).^{1,2}

La mayoría de los pacientes se presentan en el período neonatal, después de la ingestión de leche, presentando ictericia, hepato y esplenomegalia, insuficiencia hepatocelular, intolerancia a los alimentos, hipoglicemia, disfunción renal, hipotonía muscular, coagulopatía, sepsis y cataratas.^{1,2} Las complicaciones a largo plazo incluyen retraso mental, dispraxia verbal, trastornos motores e insuficiencia ovárica; el embarazo es raro debido a la presencia de hipogonadismo hipergonadotrófico.⁹

Los recién nacidos (RN) afectados tienen un fenotipo normal, tras la exposición a la leche materna, que contiene abundante galactosa, se presenta la sintomatología en función a la enzima implicada.³ Al sospechar o hacer el diagnóstico neonatal, inmediatamente deberá restringirse la galactosa de la dieta, ya que previene o resuelve y limita los síntomas agudos de la galactosemia clásica.^{4,5}

Clasificación de la enfermedad

Existen tres tipos de galactosemia:^{1,2}

1. Tipo I. **galactosemia clásica**: la más común y más severa. La causa la deficiencia de galactosa-1-fosfatouridiltransferasa (GALT)
2. Tipo II. **Deficiencia de galactosakinasa** (GALK/GALK)
3. Tipo III. **Deficiencia de galactosa-4-fosfato epimerasa** (GAL4Pe)

Si los pacientes con galactosemia clásica no son tratados rápidamente con una dieta baja en galactosa, aparecen complicaciones potencialmente mortales a los pocos días después del nacimiento. En la galactosemia tipo I, los niños afectados suelen desarrollar dificultades en la alimentación, falta de energía, incapacidad para aumentar de peso y retraso del crecimiento, ictericia en la piel y escleras, hemorragias, dificultades en el habla y discapacidad intelectual.

La galactosemia tipo II causa menos problemas médicos que el tipo clásico. Los afectados desarrollan cataratas y otras complicaciones a largo plazo. Los signos y síntomas de la galactosemia tipo III varían de leves a graves y pueden incluir cataratas, retraso en el crecimiento y el desarrollo, discapacidad intelectual, enfermedad del hígado y problemas renales.⁶

A la galactosemia también se le conoce como:

- Galactosemia clásica
- Deficiencia de galactosemia epimerasa
- Enfermedad de deficiencia de galactokinasa
- Deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil-transferasa
- Deficiencia de galactosa epimerasa
- Deficiencia GALT
- Galactosemia de Duarte
- Enfermedad de deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa
- Enfermedad de deficiencia de UDP glucosa 4-epimerasa
- Deficiencia de UDP glucosa hexosa-1-fosfato uridil transferasa
- Deficiencia de UTP hexosa-1-fosfato uridil transferasa

Otros nombres usados para el gen de la galactosemia o productos de sus genes son:

- ATP d-galactosa 1-fosfotransferasa
- Galactokinasa
- GALK
- GALK1_humano
- GK1
- GALE
- GALT

A pesar del diagnóstico presintomático y la estricta intervención en la dieta de toda la vida, la mayoría de los pacientes van a experimentar complicaciones a largo plazo. Las secuelas son diversas, entre las cuales se encuentran el daño cognitivo y/o de comportamiento en casi la mitad de todos los pacientes, alteraciones en el lenguaje tipo dispraxia verbal en por lo menos la mitad de los pacientes, baja densidad mineral ósea, ataxia o temblor en algunos pacientes y la insuficiencia ovárica primaria o prematura en el 80% de todas las mujeres.

7. Etiología

La galactosemia es una enfermedad genética, progresiva, cuyo patrón de herencia es autosómica recesiva (AR). El modelo mendeliano de esta enfermedad explica que, cuando ambos padres son portadores del gen afectado, y por lo tanto lo pueden transmitir a su hijo, pueden presentarse las siguientes probabilidades.^{1,2}

- Una en cuatro (25%) de que los padres transmitan el gen a su hijo haciendo que nazca con galactosemia
- Dos en cuatro (50%) de que el niño herede el gen anormal de uno de sus padres y el gen normal del otro, convirtiéndolo en portador.
- Una en cuatro (25%) de que ambos padres transmitan al niño el gen normal y que este no tenga la enfermedad ni sea portador.

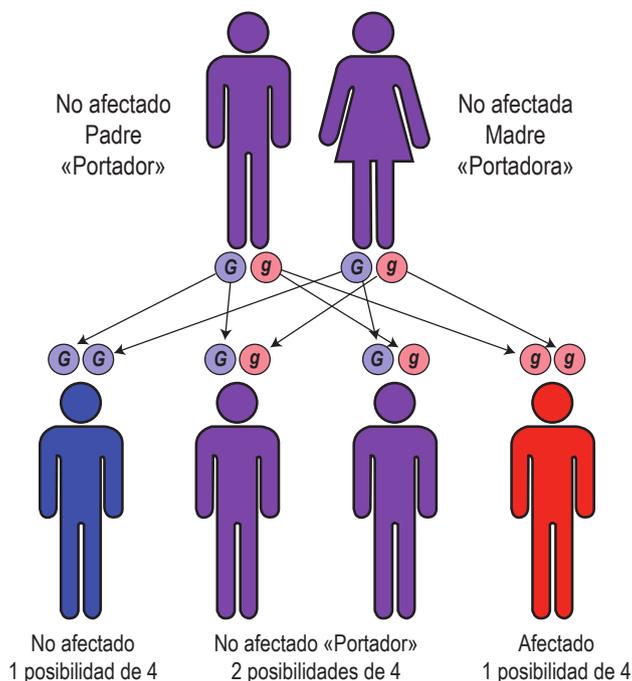


Figura 1. Modelo de herencia autosómico recesivo para la galactosemia

Los heterocigotos (portadores) son asintomáticos y no tienen deficiencia para metabolizar la galactosa. Cada vez que dos portadores conciben un hijo, la probabilidad de que este reciba los dos cromosomas con el gen alterado es de un 25%. La probabilidad de que el niño sea sano, pero portador de la mutación, es del 50% y, finalmente, la probabilidad de que sea sano y no portador es del 25%.^{1,2}

En relación a la descendencia de un individuo afectado:

- Los individuos afectados pueden ser intelectualmente normales y pueden tener sus propios hijos, debido a que la deficiencia para la galactosemia es tratable en la actualidad.
- Si uno de los progenitores está afectado y el otro es portador, los hijos tienen un 50% de ser heterocigotos y un 50% de posibilidades de ser afectados.
- Estas probabilidades son iguales en todos los embarazos.

Genes relacionados con la galactosemia

Las mutaciones de los genes GALE, GALK1 y GALT son las responsables de la galactosemia. Estos genes contienen instrucciones para elaborar las enzimas que son esenciales para el procesamiento de la galactosa obtenida de la dieta. Estas enzimas descomponen la

galactosa en otro azúcar simple, glucosa y otras moléculas que el cuerpo puede almacenar o utilizar como fuente de energía.^{1,6}

Las mutaciones en el gen GALT son responsables de la galactosemia clásica (tipo I). La mayoría de los cambios moleculares eliminan la actividad de la enzima producida a partir del gen GALT, evitando el procesamiento normal de galactosa; otra mutación del gen GALT conocida como la variante Duarte, reduce, pero no elimina la actividad de la enzima; las personas con esta variante presentan características más leves de galactosemia. La galactosemia tipo II es producto de las mutaciones en el gen GALK1, y las mutaciones en el gen GALE producen galactosemia tipo III. Las enzimas elaboradas a partir de los genes GALT, GALK1 y GALE tienen un papel importante en el procesamiento de galactosa.^{1,6}

Localización del gen GALT

Localización citogenética: 9p13

Localización molecular en el cromosoma 9: pares de bases 34, 646, 585 a 634, 650, 594

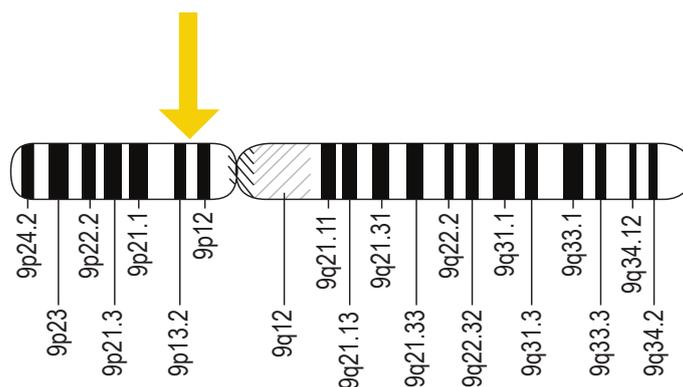


Figura 2. Localización del gen GALT
Fuente: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GALT>

Localización del gen GALK1

Localización citogenética: 17q24

Localización molecular en el cromosoma 17: pares de bases 73, 754, 017 a 73, 761, 279

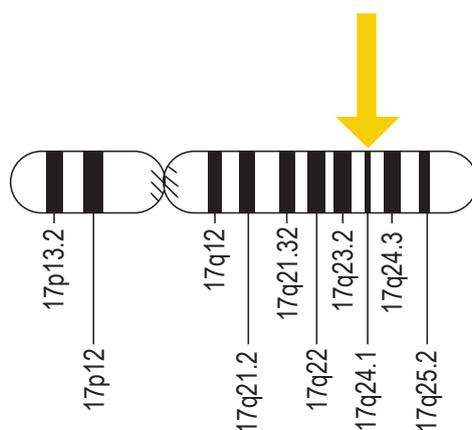


Figura 3. Localización del gen GALK1
Fuente: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GALK1>

Localización del gen GALE

Localización citogenética: 1p36-p35

Localización molecular en el cromosoma 1: pares de bases 24, 122, 088 a 24, 127, 293

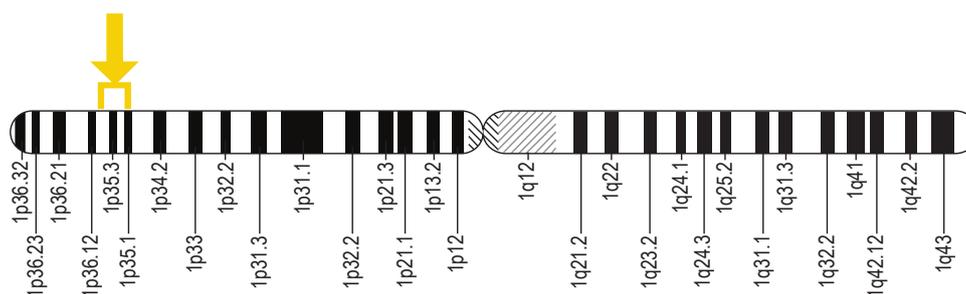


Figura 4. Localización del gen GALE
Fuente: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GALE>

Estructura del gen

Se ha reportado que el gen humano GALK1 contiene ocho exones y abarca aproximadamente 7,3kb de ADN genómico. Se encontró que el promotor GALK1 tiene muchas características en común con otros genes, incluyendo alto contenido en GC.^{1,6}

Se han identificado varios tipos de mutaciones en pacientes diagnosticados de galactosemia.

Tabla 1. Variantes alélicas para galactokinasa 1, GALK1

Número	Fenotipo	Mutación
0.0001	Deficiencia galactokinasa	GALK1, VAL32MET
0.0002	Deficiencia galactokinasa	GALK1, GLU80TER
0.0003	Deficiencia galactokinasa	GALK1, PRO28THR
0.0004	Deficiencia galactokinasa	GALK1, GLN382TER
0.0005	Deficiencia galactokinasa	GALK1, 1-BP DEL, 761G
0.0006	Deficiencia galactokinasa	GALK1, ALA198VAL

Fuente: <http://omim.org/entry/604313#0001>

Elaboración: autores

8. Epidemiología

La galactosemia tiene distribución muy variable a nivel mundial. Así, que se reporta que, en algunos casos, se presenta para el tipo I con una incidencia de 1 en 30.000 a 60.000 en los recién nacidos vivos (RNV); la galactosemia tipo II es de 1 en 100.000 RNV, la tipo III es muy rara.^{1,2} Se desconoce la frecuencia de presentación de galactosemia clásica en la población ecuatoriana.

9. Historia natural de la enfermedad

Como se ha descrito, la galactosemia es una afectación en la cual el organismo no puede metabolizar la galactosa, un azúcar simple de la lactosa que está presente en gran proporción en la leche de origen animal, incluida la leche materna. Los RNV con galactosemia clásica pueden desarrollar síntomas en los primeros días de vida si consumen leche materna o artificial que contengan lactosa.^{1,17} Los síntomas iniciales pueden ser vómito, diarrea, alimentación deficiente, en la segunda semana de vida pueden presentar ictericia y diátesis hemorrágica y sepsis por *E. coli* debido a la inhibición bactericida de los leucocitos; también pueden presentarse convulsiones, irritabilidad, letargo, hipotonía en complicaciones muscular, bajo peso, hipoglicemia, esplenomegalia, disfunción renal entre otras.^{7,8,20}

Las manifestaciones clínicas de las galactosemias por deficiencia de uridil transferasa o epimerasa, resultan cuando se suministra galactosa a los pacientes; debido a que la leche de vaca y humana contienen lactosa, los síntomas comienzan pocos días después del nacimiento.¹⁷ La toxicidad en el caso de la deficiencia de la galactokinasa está atenuada y se manifiesta principalmente en forma de cataratas, en tanto que, en las deficiencias de transferasa y epimerasa, la ingesta de galactosa conduce por lo general inanición, dificultad para crecer, vómito, enfermedad hepática, cataratas y retardo mental.^{7,8}

El compromiso hepático del galactosémico se manifiesta por ictericia, con predominio de bilirrubina directa. También se presenta hepatomegalia, daño hepático y ocasionalmente prolongación del tiempo de coagulación. El paciente con deficiencia de galactosa-1-fosfato

uridil transferasa presenta un cuadro clínico no muy diferente al de la intolerancia a la fructosa y la tirosinemia. En el diagnóstico diferencial de proteinurias y aminoacidurias de origen oscuro debe también tenerse presente esta entidad.²⁰

Durante la digestión de la lactosa, la enzima lactasa degrada la molécula en glucosa y galactosa. Los individuos que padecen galactosemia, tienen niveles muy bajos o ausencia completa de las enzimas necesarias para la posterior metabolización de la galactosa, lo que conlleva la acumulación de galactosa 1- fosfato en diversos tejidos. Esta acumulación genera niveles tóxicos de galactosa que, tal y como sucede en el tipo clásico de este trastorno, pueden provocar hepatomegalia, cirrosis, fallo renal, cataratas, daño cerebral y, en mujeres, disfunción ovárica. El tratamiento de esta enfermedad es crucial, puesto que la mortalidad en niños con galactosemia sin tratamiento es de un 75%.^{1, 20}

La metabolización de la galactosa a glucosa se realiza a través de la vía Leloir, la cual implica una serie de reacciones enzimáticas realizadas por diferentes enzimas. Si la galactosa no es metabolizada por la vía Leloir, explicada a continuación, puede metabolizarse por dos vías alternativas: en la primera, la galactosa es reducida por una aldosa reductasa a galactitol (reacción 6), mientras que, en la segunda, la galactosa es oxidada por una galactosa deshidrogenasa a galactonato (reacción 7).

La transformación de galactosa en glucosa se da a través de una serie de reacciones que conforman la vía de Leloir (reacciones 1, 2, 8 y 10), para la que son necesarias tres enzimas: la galactoquinasa (GALK), la galactosa-1-P uridiltransferasa (GALT) y la UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE). El papel biológico de estas enzimas es permitir la interconversión de grupos galactosil y glucosil.

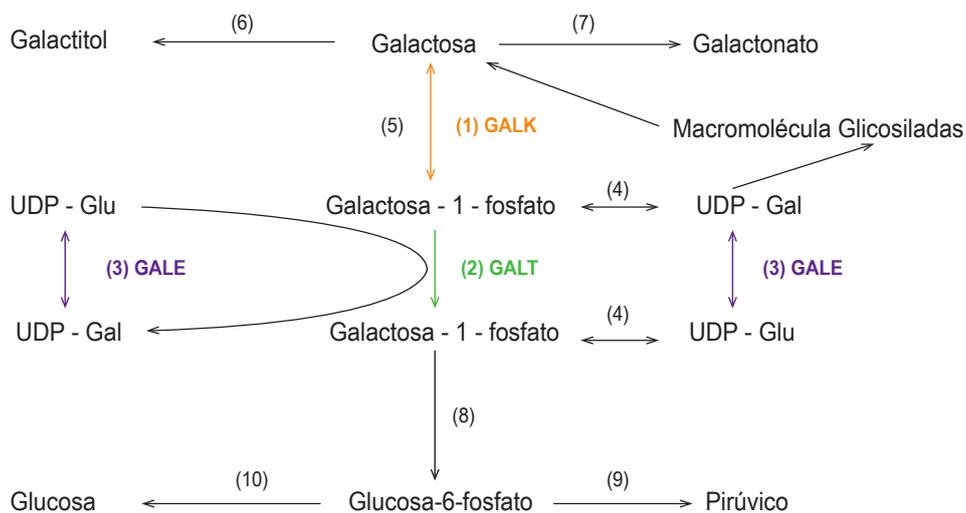


Figura 5: Metabolismo de la galactosa

Fuente: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Metabolisme_galactosa.jpg

Actividad enzimática de galactosa-1-fosfato uridil transferasa (GALT)

La enzima GALT tiene una función bimolecular. Convierte la UDP-glucosa a glucosa-1-fosfato. La enzima intermedia UMP-GALT se forma y es la segunda reacción que se une a la galactosa-1-fosfato (gal-1-P) y libera UDP-galactosa. La reacción resultante es limitante en producir hexosas urildilatadas para modificaciones postraducción de glicoproteínas y glicolípidos.^{1,2}

Cuando la actividad enzimática de GALT es deficiente, la gal-1-P, galactosa, y galactitol se acumulan.

1. Gal-1-P compite con la UTP-dependiente glucosa-1-P pirofosforilase para reducir la producción de UDP-glucosa; así, ambos UDP-glu y UDP-gal son reducidos, resultando en proteínas glicosiladas y glicolípidos anormales.
2. La galactosa se convierte en galactitol en las células y produce efectos osmóticos así como edema de las fibras de los lentes que pueden resultar en cataratas y edema neuronal que puede causar pseudotumor cerebral.

10. Cuadro clínico de la galactosemia

Las manifestaciones clínicas del paciente con galactosemia se agrupan en relación a la actividad enzimática.

Presentación clásica (ausencia total de la enzima 2 Galactosa-1-fosfato uridil transferasa o GALT)

RN con peso adecuado al nacimiento, con pérdida de peso al iniciar la alimentación en los tres y cuatro días de vida, debido al rechazo de la alimentación, diarrea y vómitos.

Si la patología no se identifica, durante las siguientes semanas posteriores al nacimiento, el paciente presenta:^{1,12-14,16}

- Letargia, depresión neurológica.
- Alteraciones hepáticas: hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, alteraciones de la coagulación.
- Alteraciones renales con manifestaciones de tubulopatía proximal (acidosis hiperclorémica, glucosuria, albuminuria y aminoaciduria) y galactosuria
- Edema y ascitis.
- En días o semanas, se presentan cataratas.
- Con el transcurso de tiempo se produce insuficiencia hepática grave, daño renal y sepsis, principalmente por *E. Coli*.

Tabla 2. Diagnóstico de sospecha de Galactosemia

I. Clínica de sospecha	a. Síntomas tóxicos	Vómito, rechazo al alimento, falta de apetito, depresión neurológica
	b. Afectación oftalmológica	Cataratas
	c. Fracaso hepático grave	Ictericia, hepato y esplenomegalia, ascitis, diátesis hemorrágica
	d. Tubulopatía proximal	
	e. Inmunosupresión	Sepsis por <i>E. coli</i>
II. Bioquímica inespecífica	a. Disfunción hepática	Hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, déficit complejo de protrombina, ↑↑ SGOT, SGPT, GPT, GGT, LDH, ácidos biliares plasmáticos, hipoglicemia
	b. Tubulopatía proximal renal	Acidosis hiperclorémica, glicosuria, aminoaciduria, albuminuria
III. Bioquímica específica	a) Galactosuria b) Galactosemia plasmática c) Aumento de Gal-1-P eritrocitos d) Galactitol en plasma y orina	

Fuente y elaboración: <http://www.javeriana.edu.co/ieim/cartillas/galactosemias.htm>

La frecuencia de manifestaciones clínicas^{12,14,16} de la presentación clásica se describe en la siguiente tabla.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la Galactosemia clásica

Manifestaciones clínicas	Porcentaje - (%)
<i>Alteraciones de la alimentación</i>	
Intolerancia a los alimentos	76
Alimentación deficiente	23
Vómitos	47
Diarrea	12
<i>Alteraciones neurológicas</i>	
Letargia	16
Convulsiones	1
Retraso del desarrollo	29
<i>Alteraciones hepáticas</i>	
Daño hepatocelular	89
Ictericia	74
Hepatomegalia	43

Hipertransaminasemia	10
Alteraciones de la coagulación	9
Edema, ascitis	4
Septicemia	10

Fuente y elaboración: autores

Deficiencia de GALK (galactokinasa)

La aparición de cataratas bilaterales es la única manifestación.

Forma variante Duarte (defecto parcial de la enzima 2 Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa o GALT).²¹

- RN asintomáticos al nacimiento
- La identificación se realiza mediante el tamizaje metabólico neonatal

A pesar del diagnóstico y tratamiento precoces, se describen una serie de complicaciones que pudieran ser independientes de la dieta.^{18,19} Los principales síntomas son:

- Retraso de crecimiento
- Disminución del coeficiente intelectual con la edad
- Aparición de ataxia en la adolescencia
- Movimientos extrapiramidales
- Amenorrea primaria o secundaria por hipogonadismo hipogonadotrófico.
- Osteoporosis

11. Diagnóstico de laboratorio^{1, 15}

Los ensayos bioquímicos necesarios para el diagnóstico y el monitoreo de la terapia incluyen:

1. **Concentración eritrocitaria de galactosa-1-fosfato.** El metabolismo de este precursor se bloquea en la reacción de secuencia GALT. La concentración eritrocitaria de galactosa-1-fosfato excede 2 mg/dL y puede ser usado para monitorizar la efectividad de la terapia. En la galactosemia clásica, 1a gal-1-P permanece elevada entre 2 a 5 mg/dL a pesar de la terapia.
2. **Galactitol.** Es un producto de una vía alterna para el metabolismo de galactosa, el galactitol puede ser medido en la orina. Un galactitol urinario mayor a 78 mmol/mol de creatinina es anormal. La correlación con otras medidas puede no ser perfecta.
3. **Oxidación corporal total de ¹³C galactosa a ¹³CO₂.** La eliminación en la respiración de menos del 5% de ¹³C galactosa como ¹³CO₂ dos horas después de la administración de ¹³C-D galactosa define un fenotipo de un metabolito severo. Este test se usa en los

ensayos clínicos de fase II y puede ser útil como un tamizaje temprano para galactosemia antes del alta de la sala de RN.

4. **Método de dilución de isótopos por GC/MS (cromatografía de gases y espectrometría de masas).** Se pueden realizar medidas experimentales de galactitol y galactonato en orina.

Galactosemia clásica

1. Los homocigotos para galactosemia clásica (G/G) tienen actividad enzimática GALT menor al 5% en los valores de control.
2. Los heterocigotes para galactosemia clásica (alelo mutante y normal) G/N, tienen actividad enzimática GALT de ~50% de los valores de control.

Variante Duarte de galactosemia^{1,21}

1. La variante D₁ Los Angeles (LA) (p.Asn314Asp) no produce cambios en la actividad enzimática de GALT en el eritrocito y tiene actividad normal del promotor.
2. La variante Duarte D₂ (p.Asn314Asp) produce inestabilidad para el complejo enzimático GALT y ha reducido la expresión del promotor.
3. Los recién nacidos que son heterocigotos G/D pueden ser positivos al tamizaje neonatal y requieren tests clínicos, bioquímicos y moleculares posteriores.

Nota 1: las mutaciones de ambas variantes D₁ y D₂ tienen el mismo aminoácido anormal (p.Asn314Asp) en el GALT. La variante Duarte (D₂) y LA (D₁) tienen el mismo patrón isoelectrico bioquímico, se mueven hacia el ánodo y hacia un pH más bajo, el cual difiere del fenotipo bioquímico G/G.

Nota 2: el análisis molecular es necesario para diferenciar entre las variantes Duarte (D₂) y LA (D₁).

Pruebas genéticas moleculares

GALT es el único gen en cual las mutaciones se asocian a los signos clásicos de galactosemia.

Confirmación diagnóstica

- Galactosemia clásica (G/G) galactosemia

1. **Análisis de mutaciones blanco, identifica las ocho mutaciones más comunes GALT para galactosemia (G):** p.Gln188Arg, p.Ser135Leu, p.Lys285Asn, p.Leu195Pro, p.Tyr209Cys, p.Phe171Ser, 5kdel, c.253-2A>G). Los laboratorios especializados

pueden ofrecer un panel de análisis de todas las mutaciones o de algunas de ellas.

- 2. Análisis de la secuencia.** Identifica todas las mutaciones comunes así como otras variantes, intragénicas pequeñas tipo delección/inserción, mutaciones sin sentido, con pérdida de sentido, y mutaciones en el sitio de empalme.
- 3. Análisis de delección/duplicación.** Delección de exones y multiexones GALT pueden ser detectados en individuos afectados.

Tabla 4. Tests genéticos moleculares utilizados en la galactosemia clásica

Método	Mutación detectada	Frecuencia de mutación detectada por método de detección	
		Dos mutaciones	Una mutación
Análisis de mutación dirigida	Ocho mutaciones comunes GALT G	80% alelos comunes identificados por análisis de mutaciones específicas	10%
Secuencia, análisis y escaneo de mutaciones	Mutaciones individuales y comunes GALT G	99% (incluye detección de las mutaciones comunes identificados por análisis de mutaciones específicas)	
Análisis de delección-duplicación	Delecciones parciales o de todo el gen	Las tasas de detección pueden variar entre los laboratorios de ensayo	

Fuente y elaboración: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518>

Galactosemia variante Duarte (D/G)

- 1. Análisis mutacional dirigido.** Para individuos con esta variante (D/G) identificada por estudios bioquímicos de un individuo y ambos padres, el alelo Duarte (p.Asn314Asp) puede identificarse con este tipo de análisis.
- Los alelos Duarte y LA tienen la misma mutación con pérdida de sentido p.Asn314Asp:
 - La mutación sin sentido para la variante Duarte p.Asn314Asp tiene una delección GTCA en la configuración cis en la región del promotor (c.-116-119delGTCA) que afecta un dominio regulatorio positivo. Esta variante requiere detectar ambas anomalías en la secuencia cis.
 - El alelo de la variante LA contiene idéntica mutación sin sentido p.Asn314Asp, pero no tiene la delección del promotor GTCA.
- 3. Secuenciación y análisis de la delección/duplicación,** descrita antes aplica para la detección de la galactosemia sin el alelo Duarte en D/G.^{1,22}

Estrategia de análisis^{1, 11}

Para confirmar o establecer el diagnóstico en un probando:

1. **La cuantificación de la concentración eritrocitaria de gal-1-P y la actividad enzimática de GALT** establece el diagnóstico de galactosemia. Nota: Los RN con un test de tamizaje positivo, o sintomático o niños mayores con un test positivo para la reacción de cobre-aldehído oxidante y una reacción negativa a la banda impregnada de glucosa oxidasa que garantizan la medición de la actividad enzimática de GALT.
2. **Los tests genéticos moleculares se usan** para confirmar el diagnóstico de galactosemia y distinguir la variante alélica de Duarte de la LA.

Test de portadores para familiares en riesgo requiere identificación previa de las mutaciones familiares causantes de la enfermedad.

Nota: los portadores son heterocigotos y no tienen riesgo de desarrollar la enfermedad.

Pronóstico. Los test moleculares genéticos definen el genotipo y establecen el pronóstico. Estudios a largo plazo en pacientes galactosémicos han demostrado que la utilización de una dieta libre de lactosa, lleva a que el paciente adquiera patrones normales en cuanto al desarrollo físico y psíquico.²⁵

Diagnóstico prenatal y preimplantacional. Para embarazos en riesgo, requiere identificación previa de las mutaciones causantes de la enfermedad en la familia. El diagnóstico prenatal de homocigotos es posible mediante cuantificación de galactitol en líquido amniótico; valorando la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados; o por análisis mutacional en aquellos casos en los que se conoce el genotipo del caso índice.²⁶

Desórdenes alélicos genéticamente relacionados

No hay fenotipos que se asocian a mutaciones GALT.

Consideraciones en el diagnóstico de laboratorio^{1, 11}

Tamizaje metabólico neonatal

La galactosemia puede ser detectada en virtualmente 100% de los recién nacidos gracias al programa nacional de tamizaje. Este utiliza una muestra de sangre obtenida de talón para analizar la actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y cuantificar la concentración eritrocitaria de gal-1-fosfato y galactosa.^{11,12}

Nota: un recién nacido con resultados cuestionables en el tamizaje neonatal debería tratarse con leche de soya hasta obtener los resultados confirmatorios.

Se está experimentando con el test de **oxidación corporal total de ¹³C galactosa a ¹³CO₂** en aire espirado podría ser usado en un futuro como tamizaje previo a la alta de la sala de RN.^{1,11}

Desde el punto de vista del laboratorio, se realiza el tamizaje genético neonatal mediante la determinación cualitativa de la deficiencia, en los eritrocitos, de la galactosa-1-P-uridil-transferasa por fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia depende de la presencia o ausencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa (GALT), concentración de eritrocito galactosa-1-fosfato (gal-1-P), y test genético molecular GAL. En la galactosemia clásica (G/G), la actividad enzimática es menos del 5% que los valores de control y la eritrocito gal-1-P es mayor a 10 mg/dL; en la galactosemia Duarte (D/G), la actividad enzimática GALT es del 5% y mayor al 25% de los valores de control.

La comprobación de la deficiencia enzimática puede practicarse en hematíes, fibroblastos cultivados o en biopsia hepática. En la práctica, lo más común es en hematíes procedentes de una muestra de sangre heparinizada, ya que su envío al laboratorio especializado puede realizarse a la temperatura ambiente empleando un tiempo máximo de 24 horas para su transporte; guardando las debidas precauciones. Si se han practicado transfusiones sanguíneas, las determinaciones deben posponerse de tres a cuatro meses. En todos los casos es imprescindible enviar sangre de un individuo control (indicando su edad), que debe haber sido extraída y manipulada en paralelo a la del paciente.

La confirmación de la enfermedad y la determinación de la condición de portadores en padres y hermanos se hacen midiendo la actividad de las enzimas uridil transferasa, epimerasa o galactokinasa. La actividad enzimática en los individuos afectados es muy pequeña, y los heterocigotos presentan aproximadamente un 50% de la actividad de los controles normales.

Las actividades de galactokinasa y galactosa-1-fosfato uridil transferasa son muy estables (hasta 15 días) en sangre conservada a 4°C, pero la determinación de la actividad galactokinasa requiere sangre libre de hemólisis, ya que la enzima se inestabiliza totalmente cuando los hematíes se rompen.

Para la actividad galactosa-1-fosfato uridil transferasa puede enviarse sangre total o eritrocitos congelados a menos 20°C, previo lavado con suero fisiológico. En ellos, la actividad es estable durante varios meses. El plasma separado y congelado inmediatamente es de utilidad para la valoración de galactosa y de galactitol.

12. Prevención

Es la única enfermedad conocida en la cual se contraindica la lactancia materna.¹⁰ Las madres galactosémicas portadoras no deben recibir leche durante el embarazo. La descripción de la clínica de esta enfermedad debe alertar al médico, sobre todo la tríada anorexia-vómito-letargia en el recién nacido.²³ Es posible instaurar el tratamiento inmediatamente después del nacimiento.¹³

El contenido de lactosa en la leche es de 4% - 6%, y en el yogur, de 2% - 3%; el 40% de la lactosa que contienen estos alimentos se convierte en galactosa; por tanto, el tratamiento se debe orientar a la supresión de estos alimentos, así como de aquellos productos artificiales que contienen galactosa.¹⁴ Para prevenir la acumulación de galactosa-1-fosfato y sus metabolitos en los tejidos, es indispensable una dieta estricta carente de lactosa.²⁴ Se puede sugerir una dieta modelo (ver anexo).

Para el seguimiento y control de la dieta, se emplean las determinaciones de galactosa-1-fosfato (Gal-1-P), en glóbulos rojos. Un nivel de Gal-1-P en eritrocitos por debajo de 40/0 miligramos, demuestra un buen control de la dieta.

Evidencias y recomendaciones

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponden a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponden a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza. Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación. En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales.

La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada (ver anexos). Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:

Evidencia	E
Recomendación	R
Punto de buena práctica	✓/R Punto de buena práctica

Aspectos generales del tratamiento^{1,2}

Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
La galactosemia es una enfermedad hereditaria (autosómica recesiva) del metabolismo de hidratos de carbono. La deficiencia de galactosa-1-fosfatouridiltransferas (GALT) puede resultar en un trastorno potencialmente mortal.	E- 3
Posterior a la ingesta de leche materna, el recién nacido puede presentar los siguientes trastornos clínicos: retardo en el crecimiento, rechazo al alimento, vómitos, diarrea, ictericia, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, cataratas, transaminasemia, coagulopatía, anemia, disfunción tubular renal, insuficiencia hepática, encefalopatía incluyendo letargia, irritabilidad e hipotonía, acidosis metabólica, albuminuria, aminoaciduria generalizada, septicemia por <i>E. coli</i> y muerte.	E- 3
La galactosemia resulta en un aumento de la concentración celular de galactosa-1-fosfato. La acumulación de este metabolito tóxico, combinado con la con la glicoproteína aberrante y biosíntesis de glucolípido, es probablemente el factor más importante en la patología molecular.	E- 3
En la fisiopatología de la galactosemia clásica, se describe que, al no recibir tratamiento temprano, las concentraciones intracelulares de Gal-1-P se incrementan y esto puede conducir a la muerte del paciente. Para evitar las complicaciones y la mortalidad en la etapa neonatal, debe iniciarse el tratamiento en las primeras semanas de la vida.	E- 3 y 4
Interrumpir la lactancia materna o la ingestión de fórmula que tenga contenido de galactosa cuando se sospeche clínicamente galactosemia en el período posnatal o se cuente con un resultado positivo de tamizaje. La interrupción de la ingesta de galactosa disminuye la toxicidad aguda, pero no evita las complicaciones a largo plazo.	R-D
En cuanto un recién nacido presente ictericia a expensas de bilirrubina indirecta, intolerancia a la vía oral, sepsis, hepato y esplenomegalia, trastornos de la coagulación, insuficiencia hepática deberá descartarse galactosemia, ya que el inicio oportuno de tratamiento puede evitar la muerte del paciente.	✓/R
Vigilar el apego al tratamiento del paciente con galactosemia.	✓/R
Ingresar a la base datos de pacientes con errores innatos del metabolismo los pacientes con diagnóstico confirmado de galactosemia, para garantizar el control y seguimiento.	✓/R
Las lesiones hepáticas y cerebrales se agravan cada día y se vuelven irreversibles si el diagnóstico no se realiza precozmente y no se otorga un tratamiento en forma temprana. El inicio temprano del tratamiento disminuye las complicaciones y la mortalidad.	E-4
Iniciar el tratamiento eliminando la galactosa de la dieta, ante un diagnóstico presuntivo de galactosemia clásica, incluso antes de la realización de la prueba confirmatoria.	R-D

Informar a toda persona de los riesgos genéticos y opciones disponibles para enfrentarlos.	R-D
Realizar el monitoreo clínico, bioquímico y metabólico de acuerdo al estado clínico del paciente y políticas de atención en los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.	R-D
Utilizar la medición de Galactosa-1-fosfato en eritrocitos, ya que es el método más adecuado para la vigilancia del cumplimiento de la dietoterapia.	R-C
Establecer dietoterapia específica a los pacientes lactantes cuya actividad enzimática GALT sea menor del 10% de la actividad del control y cuya galactosa-1-fosfato eritrocitaria sea mayor de 10 mg/dL. El tratamiento a base de soya depende de la respuesta de Gal-1-P eritrocitaria. Las concentraciones inferiores a 5 mg/dL se consideran dentro del rango terapéutico.	R-C
Informar a los padres del paciente y al paciente con oportunidad, la evolución y pronóstico de su enfermedad.	✓/R
Realizar examen oftalmológico del segmento anterior con lámpara de hendidura y fundoscopia indirecta con pupilas dilatadas, en el momento del diagnóstico inicial y durante el seguimiento en forma anual.	R-C
El adecuado control de la ingesta dietética tanto proteica como mineral, y el régimen de vida saludable pueden prevenir la aparición de alteraciones significativas de la mineralización ósea.	E-3
En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la suplementación y el efecto del calcio, vitamina K1 y D3 sobre la densidad ósea en 40 niños con galactosemia clásica que recibieron 50 mg de calcio, 1 mg de vitamina K y 10 ug de vitamina D-3 o placebo se observó que los niños con placebo presentaron disminución de la densidad ósea.	E-1b
A pesar del tratamiento temprano de los pacientes con galactosemia, se producen complicaciones a largo plazo como la densidad mineral ósea menor (BMD). Los niveles bajos de calcificación, formación del marcador cOC y marcadores de resorción NTX y CTXIGF-1Z sugieren un metabolismo óseo disminuido en galactosémicos. Una disminución de la densidad mineral ósea puede ser el resultado de cualquier deficiencia alimentaria secundaria a la dieta restringida de galactosa o factores intrínsecos desconocidos.	E-3
En los centros de atención deben evaluar la desmineralización ósea en forma periódica. Se recomienda realizar estudio de densitometría ósea en pacientes con diagnóstico de galactosemia, en forma anual a partir de los tres años.	✓/R
La insuficiencia ovárica primaria (IOP) asociada a galactosemia puede favorecer las tasas reducidas de acumulación de masa ósea en adolescentes y mujeres jóvenes y densidad ósea baja. Las medidas para optimizar la densidad ósea en mujeres con IOP incluyen la atención a medidas de estilo de vida y el reemplazo hormonal. El entrenamiento de resistencia y la adecuada administración de suplementos de calcio y vitamina D son esenciales, así como el reemplazo de estrógeno y progestina.	E-3

Insuficiencia ovárica primaria o prematura (IOP) es la complicación a largo plazo más común experimentada por las niñas y mujeres con galactosemia clásica. Más del 80% y quizás más del 90% está afectados con ausencia de ciclos menstruales o infertilidad a pesar del diagnóstico neonatal y el cuidado permanente con restricción dietética de la galactosa.	E-3
Existen diversas alteraciones endócrinas en la galactosemia clásica: hipogonadismo, hiperandrogenismo hipergonadotrópico en mujeres, tiroxina baja en los recién nacidos, en niñas la IGF-1 y el GFBP-3 se encuentran bajos.	E-3
Las gónadas masculinas se ven menos afectadas. Los niños llegan a la pubertad de forma espontánea, aunque el inicio puede retrasarse.	E-3
Determinar en todas las niñas prepúberes con galactosemia clásica y FSH y valores sanguíneos de estradiol.	R-C
En caso de identificar valores alterados de FSH y de estradiol sanguíneo, enviar con el médico endocrinólogo para valoración y control de la insuficiencia ovárica.	E-2 A
Realizar RM cerebral en los pacientes que presentan problemas del desarrollo a que en la mayoría de los casos se observa degeneración progresiva del cerebelo.	E-3
Evaluar en los pacientes con galactosemia, el desarrollo cognitivo, pruebas psicométricas aplicadas por psicólogos en los centros de atención.	✓/R
A todos los pacientes identificados con daño cognitivo, referirlos a terapia de rehabilitación del lenguaje y apoyo psicológico.	✓/R
Los pacientes con galactosemia clásica están en peligro de un crecimiento anormal debido a factores intrínsecos relacionados con la enfermedad o factores relacionados con la dieta. Se estudió un grupo de 40 niños con galactosemia clásica en el cual se observó que el crecimiento prenatal fue normal, pero se vio afectado el crecimiento postnatal.	E-3
Los retrasos observados en los pacientes con galactosemia clásica podrían ser secundarios a la disminución de las habilidades sociales, disfunción cognitiva o interrupción del desarrollo del lenguaje. Se recomienda el envío a terapia de rehabilitación a los pacientes con galactosemia con retraso en el desarrollo, a fin de garantizar la intervención temprana y desarrollar habilidades sociales.	R-3
Los estudios indican que tener galactosemia influye negativamente en la calidad de vida y en niveles educativos por lo que se requiere evaluación temprana y regular y el apoyo en posibles problemas cognitivos y sociales.	R-3
En cuanto se detecten alteraciones cognitivas, orientar a los padres para que los niños acudan a escuelas que cuenten con maestros y psicólogos capacitados.	✓/R
Dar apoyo psicológico a los padres para mejorar la calidad de vida de la familia.	✓/R
A pesar de que la morbilidad y mortalidad neonatal de pacientes con galactosemia ha disminuido, tras la detección temprana y restricción de galactosa, los resultados a largo plazo siguen siendo insatisfactorios. Se han realizado proyecciones de alto rendimiento, experimentales y computacionales, de bibliotecas de compuestos para identificar inhibidores de GALK.	E-3

13. Tratamiento nutricional^{1,2}

Debido a que, el contenido de lactosa en la leche se convierte en galactosa, el tratamiento se debe orientar a la supresión de la misma, así como de otros productos que, en su metabolismo final, conduzcan a la producción de galactosa. Para prevenir la acumulación de galactosa-1-fosfato y sus metabolitos en los tejidos, es indispensable una dieta estricta carente de lactosa. Se puede sugerir la *dieta modelo* que aparece en los anexos y la cual demostró ser efectiva.

Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
La galactosa debe ser eliminada de la dieta ante la menor sospecha clínica incluso antes de confirmar el diagnóstico en etapa neonatal.	E-4
En el recién nacido, la lactancia materna está absolutamente contraindicada. Dar tratamiento con una fórmula láctea sin lactosa.	R-D
La fórmula con proteína aislada de soya es una alternativa segura y eficaz para los recién nacidos cuyas necesidades nutricionales no pueden otorgarse a través de la leche materna o de sucedáneos de la leche humana a base de leche de vaca.	E-3
En neonatos pretérmino de bajo peso, se recomienda las fórmulas elementales con aminoácidos.	E-3
El abordaje del tratamiento es multidisciplinario y hay que vigilar aspectos metabólicos, bioquímicos, clínicos y dietéticos.	R-C
El tratamiento para los pacientes con galactosemia se deberá prescribir y supervisar por el médico especialista y el profesional de la nutrición.	✓/R
En esta patología, los pacientes se encuentran en riesgo de alteraciones en el crecimiento por los factores relacionados con la restricción dietética.	E-3
Se requiere de vigilancia periódica de acuerdo al crecimiento y desarrollo y del estado metabólico.	R-C
Es necesario percentilar las mediciones antropométricas; las más utilizadas para la evaluación nutricional son peso, longitud, circunferencia brazo (CB) y cefálica (CC), talla y pliegues.	E-4
Utilizar indicadores de diagnóstico: peso/edad para desnutrición aguda, peso/talla para desnutrición crónica, talla/edad para desnutrición crónica, circunferencia del brazo/edad (reserva calórica y proteica), circunferencia cefálica/edad (desnutrición crónica) y para seguimientos, score Z.	R-C
La nutrición en el primer año de vida es fundamental. Debe satisfacer las necesidades energéticas, asegurar el crecimiento y madurez de órganos.	✓/R
Cuando el crecimiento y desarrollo no alcanza los estándares recomendados, se debe seguir la curva de crecimiento y desarrollo como su propio control del niño y adolescente con galactosemia.	✓/R

Cuando existe un buen control metabólico, los requerimientos nutricionales en pediatría son los mismos que en los individuos normales de la misma edad, sexo y actividad física, de acuerdo a las recomendaciones publicadas en la RDA (Recommendation Dietary Allowances).	E- 4
Para el cálculo de energía, considerar existencia de factores de estrés y actividad física	✓/R
El aporte de energía y proteína se brinda de acuerdo a las recomendaciones de la RDA.	✓/R
Los hidratos de carbono deben constituir el 50% al 55% de la energía requerida.	R-C
Edad Recomendaciones (mg/día) Lactantes 50 – 200 Preescolares 150 – 200 Escolares 200 – 300 Adolescentes 250 – 400 Adultos 300 – 500	E-4
Dieta muy estricta (40 mg de galactosa al día) Dieta en el lactante 50 mg En el niño, 150 mg – 200 mg En el adulto, 250 mg – 300 mg	E-4

Fármaco nutrición^{1,2}

Calcio, vitaminas y minerales, suplementos

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
La recomendación diaria de calcio depende de la ingesta calculada. Se debe utilizar carbonato de calcio. Un gramo de carbonato de calcio proporciona 400 mg de calcio elemental. Distribuir en las comidas para mejorar la absorción. Simultáneamente se debe de administrar vitamina D.	E-3
Se debe considerar los efectos secundarios del calcio como flatulencia, estreñimiento, hipercalciuria, pérdida de Fe, Zn por quelación.	✓/R
La dieta de galactosemia debe suplementarse con el aporte de vitaminas y minerales de acuerdo a la edad, con atención especial al aporte de calcio, ya que la ingesta inadecuada durante la infancia puede dar lugar a osteopenia, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas en la edad adulta; por lo que, a partir de los tres años, es preciso utilizar suplemento de calcio por vía oral.	E-3
Las recomendaciones de Ca, P, Mg, Zn, Vit. D se realizan sobre las recomendaciones de la RDA.	E-3
Las recomendaciones de Vitamina K, D y Ca se realizan sobre las recomendaciones de la RDA.	E-4

Edad	Aportes adecuados de calcio (mg/día)	
0-6 meses	210	E – D
6-12 meses	270	
1-3 años	500	
4-8 años	800	
9-13 años	1300	
14-18 años	1300	
Mayor de 18	1300	
Para conocer la ingesta promedio de galactosa, el profesional de la nutrición debe aplicar encuesta de frecuencia de alimentos y recordatorio de consumo de 72 horas.		✓/R
El profesional de la nutrición aplicará encuesta de alimentos recordatorio de ingesta de alimentos de tres días (72Hrs), dos de alimentación habitual y uno de fin de semana.		E
Los pacientes con galactosemia presentan estrés oxidativo, disminución en la mineralización ósea, la intervención debe enfatizarse en los antioxidantes y oligoelementos, para reducir el daño hepático, retinopatía y déficit neurológico.		E

Alimentos y dietoterapia^{1,2}

Dietas recomendadas y alimentos con bajo contenido de galactosa

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
Una dieta menos estricta en pacientes con control metabólico no tiene resultados clínicos y bioquímicos significativos a largo plazo.	E-3
La dieta puede ser flexible siempre y cuando los pacientes se encuentren en control metabólico.	E-3
Una dieta que se encuentre en los márgenes de recomendaciones, sin una restricción, no muestra mayor incidencia de complicaciones.	E – 4
La recomendación para establecer un plan alimentario debe ser individualizada.	R- D
Para el diseño del plan alimentario es necesario considerar el valor de todas las fuentes de la galactosa exógena.	E-3
Las frutas y verduras, cuando son sometidas a técnicas de procesamiento, disminuye significativamente el contenido de galactosa (congelación, refrigeración, escaldado, deshidratado, en conserva, horneado en microondas).	E-3
El profesional de la nutrición debe ofrecer alternativas de sustitutos equivalentes e intercambio de alimentos para lograr la adherencia a la terapia nutricional basada en tablas de contenido de galactosa.	✓/R
Dentro de los programas de educación para la salud, el profesional de la nutrición debe implementar la enseñanza de técnicas de conservación de alimentos para reducir el nivel de galactosa libre.	✓/R

Con la introducción de alimentos sólidos en la ablactación, se corre el riesgo de incrementar la ingesta de galactosa.	E-4
Calcular la ingesta de galactosa en los diferentes grupos de alimentos.	R – D
Los alimentos complementarios deberán aportar del 30% al 40% del total de la energía.	R-4
Para iniciar la ablactación se debe considerar la maduración individual del lactante con galactosemia.	✓/R
Realizar estrategias educativas con conceptos prácticos de preparación, combinación, variación, dirigidas a la preparación de alimentos adecuados.	✓/R
No se demostró la relación directa entre el cumplimiento en la restricción severa de la dieta y el desarrollo de cataratas a largo plazo.	E-3
La terapia nutricional debe adecuarse a la respuesta metabólica y las complicaciones que cada paciente presente.	R-C

Evaluación metabólica nutricional^{1,2}

Falla de tratamiento

Los cambios observados en la composición corporal con un incremento en la masa magra y recuperación de signos clínicos de deficiencia son indicadores de que la terapia nutricional está cumpliendo con su objetivo.	✓/R
Para el seguimiento en antropometría, emplear curvas de crecimiento y desarrollo longitudinal. Evaluar signos clínicos de deficiencia dirigidos a deficiencia de calcio y vitamina D. Realizar encuestas nutricionales de tres días.	✓/R
Los pacientes confirmados de galactosemia son tratados con dieta restringida en galactosa; no obstante, pueden acumular metabolitos como galactosa-1-fosfato en eritrocitos. La medición de galactosa-S1-fosfato en eritrocitos es una práctica estándar para su vigilancia.	E- 4D
El monitoreo bioquímico se realiza midiendo las concentraciones de galactosa-1-fosfato en eritrocitos, (Gal-1-P) y de la excreción urinaria de galactitol.	E- 3C
Los pacientes con galactosemia clásica tienen un riesgo mayor de desarrollar cataratas. Widger, en su estudio, no demostró una relación directa entre el apego dietoterapéutico y la formación de catarata.	E- 3C
A pesar del diagnóstico presintomático y a una estricta intervención en la dieta de toda la vida, la mayoría de los pacientes van a experimentar complicaciones a largo plazo, como daño cognitivo y/o de comportamiento, deterioro dificultades del habla, baja densidad mineral ósea, ataxia o temblor.	E- 4D
Aún cuando se lleva un control de la dieta libre de galactosa, algunos pacientes pueden continuar con los metabolitos tóxicos elevados ya que se producen de forma endógena y pudieran relacionarse con la falla del tratamiento.	✓/R

Resumen del manejo del paciente con galactosemia^{1,2}

Prevención de manifestaciones primarias

En cualquier caso de tamizaje positivo para galactosemia, la intervención nutricional es el estándar de cuidados mientras se confirme el diagnóstico.

Si la actividad enzimática de GALT es menor que el 10% de la actividad del control y en los eritrocitos gal-1-P es más alto que 10 mg/día; la restricción de la ingesta de galactosa debe continuarse y todos los productos lácteos deben reemplazarse con fórmulas de leche de soya o similares que contengan sucrosa, fructosa y polícarbohidratos no galactosémicos con no disponibilidad de lactosa; este manejo se vuelve menos importante después de la infancia y en la niñez temprana; aún se debate si la ingesta de galactosa debería restringirse en infantes y niños con 5% a 25% del control de la actividad enzimática de GALT y con genotipos GALT como p.Asn314Asp / p.Gln188Arg.

Prevención de complicaciones secundarias

Los suplementos de calcio deben administrarse a 750 mg/día en neonatos y >1200 mg/día en niños, así como vitamina D₃ (colecalciferol) a 1000 UI/día, pueden prevenir la disminución de la mineralización óseas.

Aún no está claro cómo prevenir los efectos crónicos secundarios como el hipogonadismo hipergonadotrófico en mujeres, la ataxia y los retardos del crecimiento.

Vigilancia

El monitoreo de rutina para la acumulación de analitos tóxicos (p.e., gal-1-P eritrocitario y el galactitol urinario); el examen oftálmico; la evaluación del desarrollo rutinario; la evaluación del lenguaje y del lenguaje temprano y una terapia para la dispraxia verbal son intervenciones clínicas apropiadas.

Agentes/circunstancias que evitar

Hidrolisatos de caseína; medicaciones con lactulosa.

Familiares en riesgo:

Tratar a los hermanos recién nacidos de un individuo afectado con fórmula de soya hasta confirmar el diagnóstico.

Terapias experimentales:

Las vías para disminuir la producción endógena de galactosa, debido a que esta producción puede ser de hasta 2,0 g/día a pesar de la restricción exógena de galactosa, puede resultar en una autointoxicación con galactosa.

14. Glosario

Adherencia a un tratamiento: cumplimiento del tratamiento; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación, el programa prescrito y la persistencia, tomar la medicación a lo largo del tiempo de tratamiento indicado.

Ataxia: pérdida de la coordinación. La ataxia puede afectar a los dedos y manos, a los brazos y piernas, al cuerpo, al habla, o a los movimientos oculares.

Cociente intelectual o coeficiente intelectual: abreviado CI, es una puntuación, resultado de alguno de los test estandarizados diseñados para medir la inteligencia.

Densitometría ósea: es una exploración que utiliza dosis bajas de rayos X que pasan por todo el cuerpo para medir la y toman una radiografía a nivel de la parte baja de la espina dorsal y de la cadera densidad de calcio de los huesos. Nos ofrece datos sobre la posible presencia de una osteoporosis y el riesgo de fracturas óseas.

Galactosemia: es una enfermedad caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa.

Galactosa: es un monosacárido obtenido principalmente de la hidrólisis de la lactosa contenida en la leche, aunque también puede estar presente en otros alimentos.

Galactitol: es un alcohol de azúcar, la reducción del producto de la galactosa. En las personas con deficiencia de galactokinasa, una forma de la galactosemia, el exceso de formas dulcitol en la lente del ojo conduce a las cataratas.

Herencia autosómica recesiva: es un patrón de herencia de un rasgo, enfermedad o trastorno que se transmite a través de las familias.

Hipogonadismo hipergonodotrófico: alteración en la regulación del eje hipotalámico hipofisogónada caracterizado por la ausencia o disminución de la síntesis de hormonal esteroides ováricas o testiculares con un incremento en la producción de gonadotropinas hipofisarias LH-FSH secundario a una falla gonadal.

Osteoporosis: es una enfermedad que disminuye la cantidad de minerales en el hueso, perdiendo fuerza la parte de hueso trabecular y reduciéndose la zona cortical por un defecto en la absorción del calcio producido, al parecer, por falta de manganeso.

Mantenimiento: período de tratamiento posterior a la administración de un tratamiento de inducción que tiene el objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad.

15. Abreviaturas:

- AMH:** hormona anti-mulleriana
AST: transaminasa amino aspartato
ALT: transamina amino alanino
cOC: carboxylated osteocalcina
CTX: C-terminal telopeptido
CVRS: calidad de vida de los paciente
DMO o BMD: densidad mineral ósea menor.
D/G: Galactosemia/Duarte
FSH: hormona folículo estimulante
GALT: galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa
GALK: galactokinasa
GALE: uridin difosfato galactosa-4-epimerasa
IGF-1: factor de crecimiento intermedio 1
IGFBP-3: (factor de crecimiento tipo insulina proteína de unión del factor)
LH: hormona luteinizante
MRI: imagen de resonancia magnética
NTX: telopeptido N-terminal
IOP: insuficiencia ovárica primaria
TP: Tiempo de protrombina
TTP: Tiempo de tromboplastina parcial

16. Anexos

Anexo 1

Metodología de búsqueda

Protocolo de búsqueda

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane, PubMed, Tripdatabase, Base de datos de NIH.

Criterios de inclusión

- Documentos escritos en idioma inglés o español
- Publicados durante los últimos cinco años
- Documentos enfocados tratamiento

Criterios de exclusión

- Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa
Esta primera etapa consistió en buscar GPC relacionadas con el tema «Tratamiento de galactosemia en el paciente pediátrico y adolescente» en Trip database y PubMed.	Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.	Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de tratamiento nutricional de la galactosemia.
La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos cinco años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizó el término MeSH: <i>galactosemia treatment</i> . En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (<i>subheadings</i>): <i>classification, diagnosis, drug effects, drug therapy, epidemiology, prevention and control, rehabilitation</i> ".		

Anexo 2

Nivel de evidencia y grados de recomendación

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. La MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales.

Existen diferentes formas de gradar la evidencia en función del rigor científico del diseño de los estudios y pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

La Escala Modificada de Shekelle y colaboradores clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría	Fuerza de la recomendación
I a	Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios
I b	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio
II a	Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad
II b	Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte
III	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas
IV	Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas
Categoría	Fuerza de la recomendación
A	Directamente basada en evidencia categoría 1
B	Directamente basada en evidencia categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia 1
C	Directamente basada en evidencia categoría 3 o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 1 o 2
D	Directamente basadas en evidencia categoría 5 o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 2 y 3

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

Anexo 3

Proyecto de tamizaje metabólico neonatal

El tamizaje metabólico neonatal en Ecuador es una acción de medicina preventiva con el propósito de búsqueda de alguna enfermedad existente desde el momento del nacimiento cuyo diagnóstico y tratamiento precoces previenen la discapacidad intelectual y la muerte precoz. La galactosemia es una enfermedad metabólica que se pueden detectar mediante el tamizaje.

Proceso de toma de muestra

1. La toma de la muestra se la realiza a partir de las primeras 96 horas de vida del recién nacido; se debe considerar que el RN no debió ser alimentado ya sea por vía enteral o parental al menos una hora antes de la muestra.
2. En los prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional, la toma de la muestra debe realizarse al séptimo día de vida para disminuir los falsos negativos, y podría repetirse una segunda muestra a los 15 días.
3. Cuando el RN llegue fuera del tiempo ideal, se tomará la muestra de igual manera, incluso hasta el primer año de vida.
4. La toma se la realiza de cualquiera de los dos talones del recién nacido. El bebé debe colocarse de forma vertical durante todo el procedimiento y de preferencia apoyado al pecho de quién lo sostenga.
5. Llenar la cartilla de la muestra con los datos requeridos.
6. Preparar el material: lanceta, guantes, algodones, esparadrapo, torre de secado). Lavarse las manos y colocarse los guantes quirúrgicos.
7. Preparar tres torundas de algodón, una húmeda con alcohol y dos secas. Estimular el área dónde se realizará la punción, masajeándola hasta que el pie se encuentre caliente.
8. Desinfectar el área de punción con el algodón húmedo.
9. Realizar la punción con la lanceta y descartar la primera gota con el algodón seco. Sostener el pie sin presionar, la sangre capilar fluirá sola.
10. La gota debe caer en el papel filtro desde una altura aproximada de 3 mm. Colocar la muestra en la torre de secado.
11. Presionar con el algodón seco el lugar de la punción, y colocar el esparadrapo.

Criterios de error de la toma de muestras

Se considera una muestra mal tomada cuando cumple con uno o más de los siguientes criterios y, por lo tanto, no puede ser procesada en el laboratorio:

1	Muestra insuficiente	La cantidad de la muestra es insuficiente. La gota es muy pequeña y no se puede ponchar
2	Tiempo de secado insuficiente	La muestra no tuvo el tiempo suficiente de secado. La muestra está rayada, desgastada, diluída o contaminada
3	Muestra sobresaturada	Dos gotas de sangre se unen o se coloca más de una gota en el mismo círculo
4	Muestra coagulada	La gota de sangre se coagula antes de llegar al papel filtro
5	Inconsistencia de tiempo	La muestra es de talón y se realizó antes de las 96 horas de vida del recién nacido, o la fecha de nacimiento es igual a la de la toma
Toda muestra mal tomada debe ser repetida inmediatamente!		

Proceso de análisis de la muestra

- Una vez que se clasifican las muestras en bien y mal tomadas, se procede a elaborar las hojas de trabajo (*worksheets*) en paquetes de 82 individuos.
- Se realiza el ponchado de las muestras y de las curvas de calibración para las técnicas a realizar que, en galactosemia, es inmunofluorescencia.
- Las muestras son procesadas y de acuerdo a los resultados se puede determinar si una muestra está elevada, es sospechosa o un caso positivo para la patología, sobre la base del siguiente estándar de laboratorio:

Patología	Concentración mínima detectable	Punto de corte en sangre de talón	Concentración máxima detectable
Galactosemia	<0,9 mg/dL	>10 mg/dL	72 mg/dL

Muestra elevada

Es la primera muestra de un RN cuyos resultados están sobre los niveles de corte, la segunda toma es urgente.

Muestra sospechosa

Es la segunda muestra de un RN, cuyos resultados están sobre los niveles de corte. Se inicia tratamiento.

Caso positivo

Cuando los resultados se encuentran sobre los niveles de corte en la segunda muestra. Se realiza una segunda toma.

Manejo de casos positivos

1. Se determina un caso positivo sobre la base de los criterios mencionados anteriormente en la presente GPC.
2. En caso de existir una valoración clínica que indique la necesidad, se provee las fórmulas lácteas de soya.
3. En caso de que los resultados del exterior den positivos para galactosemia, se inicia, continúa o suspende el tratamiento.
4. Se realiza la valoración clínica con un médico especialista.
5. Se realizan controles mensuales con el equipo multidisciplinario (genetista, pediatra, psicólogo, etc.) y se suministra las fórmulas necesarias cada vez que el paciente lo requiera.

Anexo 4

Dieta modelo para el tratamiento de galactosemia

Grupos	Alimentos permitidos	Alimentos excluidos
Leche y productos lácteos	Leche de soya, fórmulas sobre la base de leche para sustituir leche; sustitutos de crema libres de leche o productos lácteos.	Leche humana, todas las leches y todos los productos que contienen leche, por ejemplo: leche entera, descremada, en polvo, condensada, yogur, queso, helado, leche malteada, chocolate en leche, suero de leche, cuajada de leche, caseína. Sustancias artificiales que dan sabor de leche en helados, pastelería, etc.
Legumbres	Se pueden incluir todas, si se tiene posibilidad de controlar GAL-1-P en eritrocitos.	
Prótidos	Res, pollo, pescado, pavo, cordero, jamón, huevos.	Vísceras, por ejemplo hígado, páncreas, sesos, salsa mentaria, salchichas, paté de hígado, carne con crema o apanada, pollo apanado y aves apanadas.
Grasas	Margarinas y aderezos que no contienen leche o productos lácteos, aceites, grasas, tocino, manteca, nueces, aceites de nueces, aceitunas.	Margarina y aderezos que contienen leche y productos lácteos, mantequilla, crema y queso crema.
Pan y productos de cereales	Cualquiera que no contenga leche o productos lácteos, macarrones, espaguetis, arroz, cereales cocidos o secos que no contienen leche o productos lácteos.	Productos preparados como galletas, <i>waffles</i> , <i>pancakes</i> , algunos cereales secos con leche o caseína (lea las etiquetas con cuidado). La mayoría de las harinas enriquecidas.

Elaboración: Autores

Fuentes: Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. Asociación Española de Errores del Metabolismo. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo7.pdf>

México. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Galactosemia, Guía de Práctica Clínica GPC. México: Secretaría de Salud; 2012. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/536GRR.pdf>

Anexo 5

Clasificación de los alimentos según su contenido de galactosa

Alimentos	Permitidos	Ocasionales	Prohibidos
	< 5 mg Gal/100 g	Entre 5 mg a 20 mg Gal/100 g	> 20 mg Galactosa/100 g
Cereales y derivados	Todos los cereales no integrales y sin adición de leche. Trigo, cebada, centeno, avena, maíz, sémola, arroz	Cereales de desayuno tipo Corn Flakes, Chocokrispis, <i>Snacks</i>	Todas las harinas y cereales no procesados integrales, cereales o pan que contenga leche, harina de soya, de girasol, pasteles envasados, de pastelería, bollería industrial que tienen dentro de su contenido leche.
Leche y derivados	Ninguno	Ninguno	Leche materna, leche de vaca, chiva o leche en cualquier otra presentación y derivados como yogures, queso, mantequilla, etc.
Fórmulas infantiles	Sucedáneos de la leche humana con proteína aislada de soya	Ninguna	Fórmulas infantiles comerciales hechas a partir de la leche de vaca o cualquier mamífero.
Carnes, huevos, pescados y mariscos	Ternera, pollo, cordero, cerdo, tocino. Pescado y mariscos frescos. Huevos todos siempre de forma fresca y sin aditivos	Ninguna	Conservas y cocinados con ingredientes prohibidos como leche. Vísceras, hamburguesas, salchichas, jamón y patés con lactosa como aditivo (excepto los embutidos con certificado Kosher). Todo tipo de vísceras: riñones, hígado, sesos, mollejas, bazo
Verduras, hortalizas y legumbres	Remolacha, rábano, pepino sin semillas, perejil, choclo, espárragos, espinacas, alcachofas, champiñones, coliflor, apio, col, lechuga	Nabo, berenjenas, cebolla, zanahoria, zapallo amarillo, brócoli, camote, col de Bruselas, papa dulce, vainitas	Tomate con cáscara o cualquier presentación. Verduras fritas o apanadas, verduras preparadas con ingredientes prohibidos como leches, quesos o yogures, etc.

Frutas	Aguacate, albaricoque, durazno, uva verde, cerezas, toronja, mango, naranja dulce, melón	Fresas, melocotón, naranja, pera, sandía, manzana, kiwi, plátano, verde, maduro, banano, piña, frambuesa, ciruela (morada)	Todas las frutas que sean mezcladas con ingredientes prohibidos como leche fresca, etc. Bebidas de frutas que contengan leche u otro ingrediente prohibido. Papaya, frutas en conserva. Zumos de frutas comerciales
Aceites y grasas	Aceite de oliva, manteca de cerdo, maní y crema de maní, aceitunas verdes, margarina sin leche y aceites de semillas vegetales (soya, girasol, maní). Tocino, manteca de cerdo, margarina sin leche, aceites vegetales	Coco (excepto cuando es preparado con ingredientes prohibidos, como la leche) Pipas de girasol	Mantequilla, nata o crema de leche, margarina con leche, productos con agregados de caseínas o caseinatos. Avellana. Mantequilla de maní con agregado de leche. Flanes, gelatinas de base de leche, helados de crema, postres con ingredientes prohibidos
Azúcares y dulces	Azúcar de caña, miel. Mermelada de albaricoque, cereza. Bebidas gaseosas, gelatinas, tabletas de chocolate negro (sin leche)	Mermelada de frutas, cacao en polvo con la máxima pureza	Edulcorantes con agregado de lactosa, productos que lo contengan. Helados de leche, caramelos que contengan ingredientes prohibidos. Chocolate con leche, crema de cacao y avellana
Leguminosas	Ninguna	Ninguna	Todas: fréjol, arveja, chocho, lenteja, garbanzo, lentejón, tofu, habas, etc.
Tubérculos	Papa blanca	Camote, zanahoria blanca, oca	

Elaboración: Autores

Fuentes: Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. Asociación Española de Errores del Metabolismo. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo7.pdf>

México. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Galactosemia, Guía de Práctica Clínica GPC. México: Secretaría de Salud; 2012. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/536GRR.pdf>

Anexo 6

Alimentos permitidos para ablactación del paciente con galactosemia

Grupo de alimentos	Alimentos PERMITIDOS <5 mg de Gal/100 g			
	6 a 8 meses	8 a 10 meses	10 a 12 meses	12 a 18 meses
Lácteos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Fórmulas infantiles	Sucedáneos de leche humana con proteínas aislada de soya	Sucedáneos de leche humana con proteínas aislada de soya	Sucedáneos de leche humana con proteínas aislada de soya	Sucedáneos de leche humana con proteínas aislada de soya
Verduras	Espinaca, papa blanca, zanahoria cocida	Espinaca, vainita, papa blanca, remolacha, zanahoria cocida	Espinaca, vainita, papa, blanca, remolacha, zanahoria cocida	Espinaca, vainita, papa blanca, remolacha, zanahoria cocida, champiñón, coliflor, pepino sin semillas, col, apio, espárragos, perejil
Frutas	Manzana cocida, pera cocida, plátano	Manzana cocida, pera cocida, plátano, mango cocida, uva verde	Manzana cocida, pera cocida, plátano, mango, chabacano, uva verde, ciruela roja	Manzana cocida, pera cocida, plátano mango, nectarina, uva verde, ciruela roja, aguacate, cereza
Cereales y tubérculos		Avena, arroz, cebada, sémola, fécula de maíz	Avena, arroz, cebada, sémola, fécula de maíz	Avena, arroz, cebada, sémola, fécula de maíz, derivados del trigo sin lácteos
Alimentos de origen animal			Pollo, pavo, res	Pollo, pavo, res, pescado, cerdo.
Grasas		Valorar tolerancia de papillas o alimentos picados con aceite vegetal	Valorar tolerancia de alimentos con aceite vegetal	Aceitunas sin semillas, aceites vegetales (maíz, olivo, cártamo, soya, girasol), margarina

Elaboración: Autores

Fuentes: Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. Asociación Española de Errores del Metabolismo. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo7.pdf>

México. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Galactosemia, Guía de Práctica Clínica GPC. México: Secretaría de Salud; 2012. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/536GRR.pdf>

Anexo 7

Alimentos permitidos, limitados y prohibidos de acuerdo al contenido de Galactosa, para pacientes mayores de 18 meses de edad

Grupos de alimentos	Alimentos PERMITIDOS <5 mg Gal/100 g	Alimentos LIMITADOS* 5-20 mg Gal/100 g	Alimentos PROHIBIDOS >20 mg Gal/100 g
Lácteos	Ninguno	Ninguno	Leche en todas sus presentaciones y productos lácteos, yogur, queso, mantequilla, crema, etc.
Fórmulas infantiles	Sucedáneos de leche humana con proteína aislada de soya	Ninguna	Fórmulas infantiles comerciales hechas a partir de la leche de vaca o cualquier otro mamífero
Leguminosas	Ninguna	Ninguna	Frijol de soya, tofu, miso, salsa de soya, tomate, soya en cualquier otra presentación
Verduras	Chayote, calabacita, espinaca, ejote, champiñón, coliflor, pepino sin semillas, col, apio, alcachofa, espárrago, perejil, lechuga, nabo, rábano, papa blanca	Berenjena, remolacha, brócoli, zapallo, cebolla, chícharos, tomate pelado, zanahoria, col de Bruselas	Tomate con cáscara, puré de tomate, jugo de tomate, verduras capeadas y/o preparadas con ingredientes prohibidos
Frutas	Mango, uva verde, ciruela roja, aguacate, cereza	Ciruela morada, dátil, durazno, kiwi, pera, manzana, plátano, sandía, uva pasa, fresa, frambuesa, limón, naranja	Tomate con cáscara, puré de tomate, jugo de tomate, verduras capeadas y/o preparadas con ingredientes prohibidos
Cereales y tuberculosis	Avena, arroz, cebada, papa, sémola, fécula de maíz, pasta sin huevo, harina de trigo, galletas y panes sin ingredientes prohibidos	Trigo seco o cocido, camote	Pan de dulce, pasteles, hotcake, waffles, muffins, pan francés, pasta de hojaldre. Cualquier tipo de pasta, pan o pastel o galleta que contenga ingredientes prohibidos

Alimentos de origen animal	Pollo, pavo, res, pescado, cerdo, productos certificación Kosher**, jamón, salchicha, lengua, jamón serrano	Huevo	Visceras (hígado, riñón, sesos, molleja, etc.). Productos empanizados, pescado enlatado, <i>surimi</i> , <i>nuggets</i> , croquetas, preparadas infantiles con ingredientes prohibidos
Oleaginosas	Almendra, cacahuete, nueces (castilla, nogal, india, macadamia)	Coco	Avellana, castaña, ajonjolí, semilla de girasol, pepita de calabaza
Grasas	Aceitunas sin semilla, aceites, mantequilla de cacahuete, vegetales (maíz olivo, cártamo, soya, girasol), margarina.	Mayonesa	Aderezos, crema
Azúcares	Azúcar de caña, fructosa, miel de maíz, mermeladas y jaleas de las frutas permitidas gelatina de agua, nieves de frutas permitidas	Miel de abeja, mermeladas y jaleas de frutas limitadas	Chocolate, flan, gelatina de leche, helado, cajeta, chicloso, mermelada y jaleas de frutas prohibidas y de manzana, cualquier postre con ingredientes prohibidos
Bebidas	Jugos de frutas permitidas, infusión de manzanilla	Jugos de frutas limitadas	Jugos de frutas prohibidas, café instantáneo, bebidas que contengan ingredientes prohibidos
Otros	Levadura, carragenina, algarrobo, goma guar y arábica, productos Parve o Parave***		
<p>*Limitados. No consumir más de 100 gramos al día. **Kosher. No mezcla productos cárnicos con lácteos, por lo tanto estos alimentos preparados con carne no contienen lácteos. ***Parve o Pareve. No contienen productos cárnicos ni lácteos.</p>			

Elaboración: Autores

Fuentes: Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. Asociación Española de Errores del WMetabolismo. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo7.pdf>

México. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Galactosemia, Guía de Práctica Clínica GPC. México: Secretaría de Salud; 2012. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/536GRR.pdf>

Anexo 8

Contenido de galactosa en diferentes alimentos para lactantes

Producto	Contenido de galactosa
Leche de vaca	18,0 mg/dL
Leche materna	12-20 mg/dL
Caseína 100 g	184 mg/dL
Hidrolizado de caseína	60–70 mg/L
Fórmula infantil en base a aislado de proteína de soya	11,1 mg/L
Fórmulas elementales	0

Elaboración: Autores

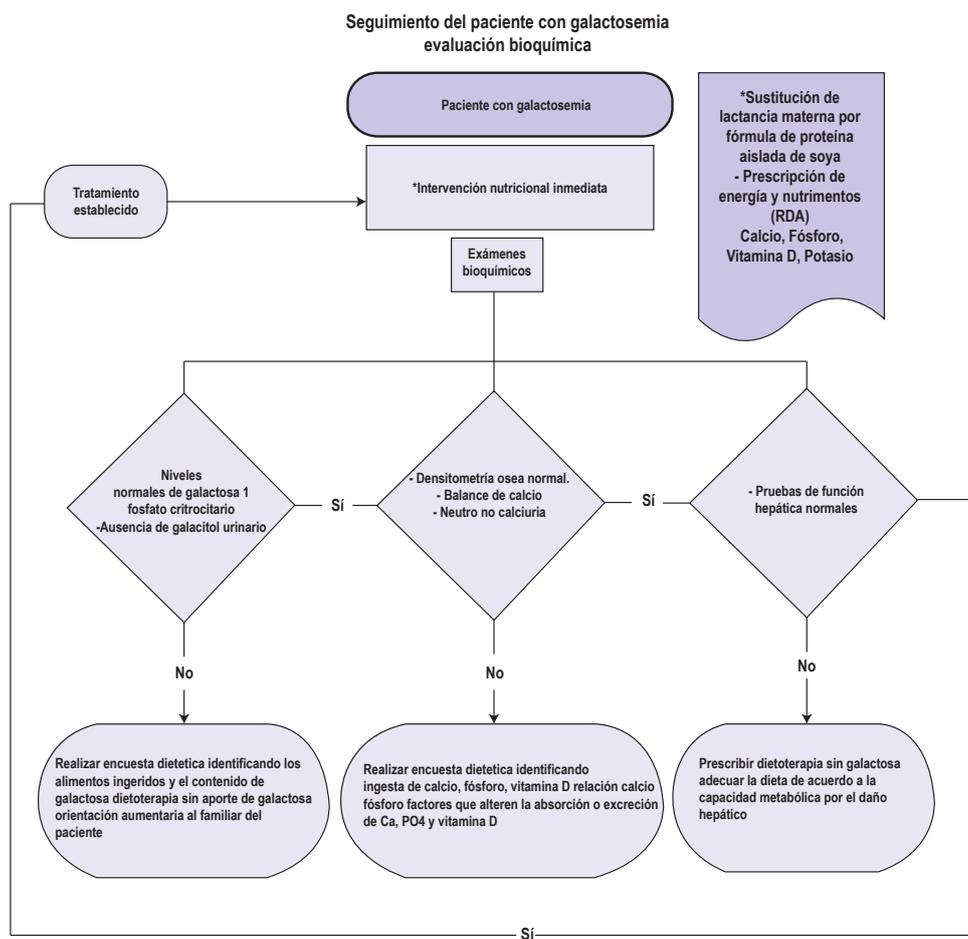
Autores: Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. Asociación Española de Errores del Metabolismo. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo7.pdf>

México. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Galactosemia, Guía de Práctica Clínica GPC. México: Secretaría de Salud; 2012. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/536GRR.pdf>

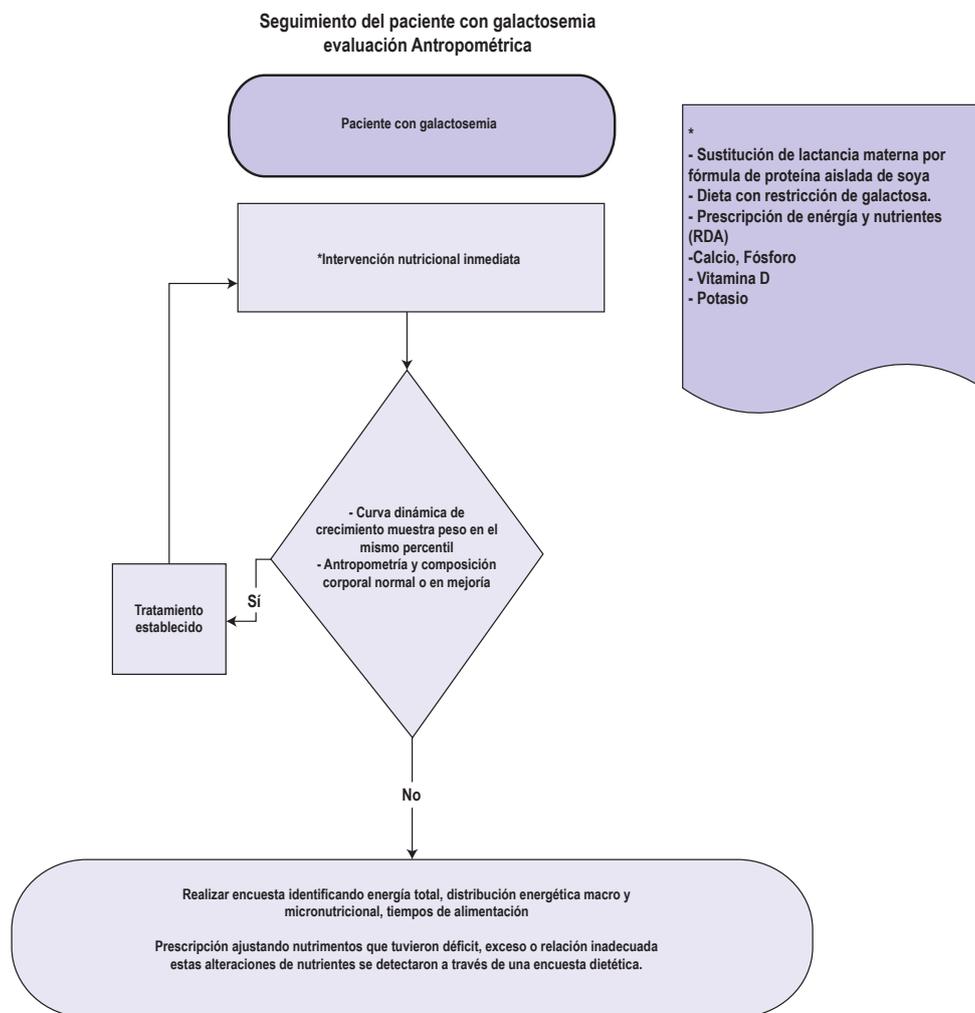
Fórmula indicada en el tratamiento del paciente pediátrico con galactosemia

Clave	Nombre	Dosis recomendada
030.000.0021.00	Fórmula de proteína aislada de soya	La que el médico indique de acuerdo al requerimiento del paciente

Anexo 9 Evaluación bioquímica en el seguimiento del paciente con galactosemia

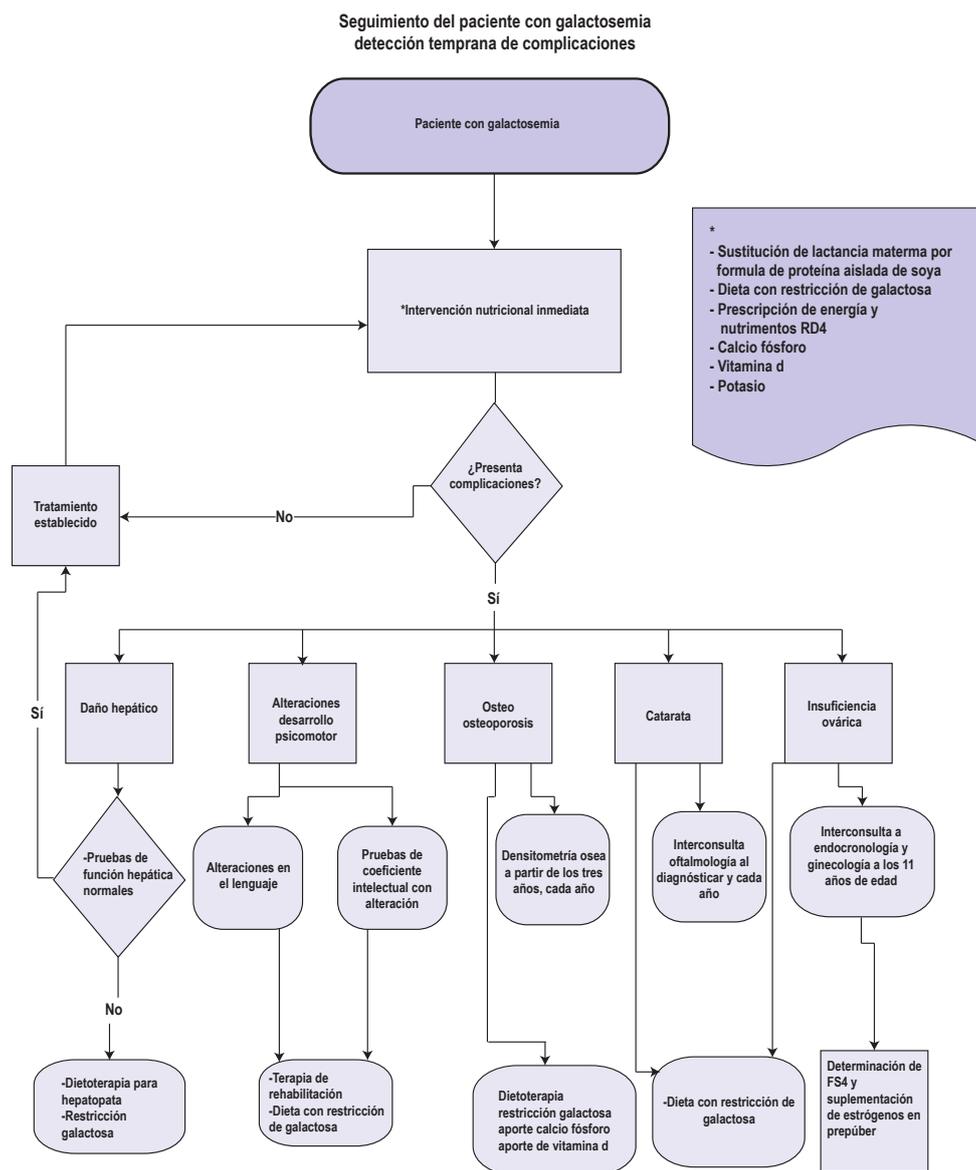


Anexo 10 Evaluación antropométrica en el seguimiento del paciente con galactosemia



Anexo 11

Detección temprana de complicaciones del paciente con galacto

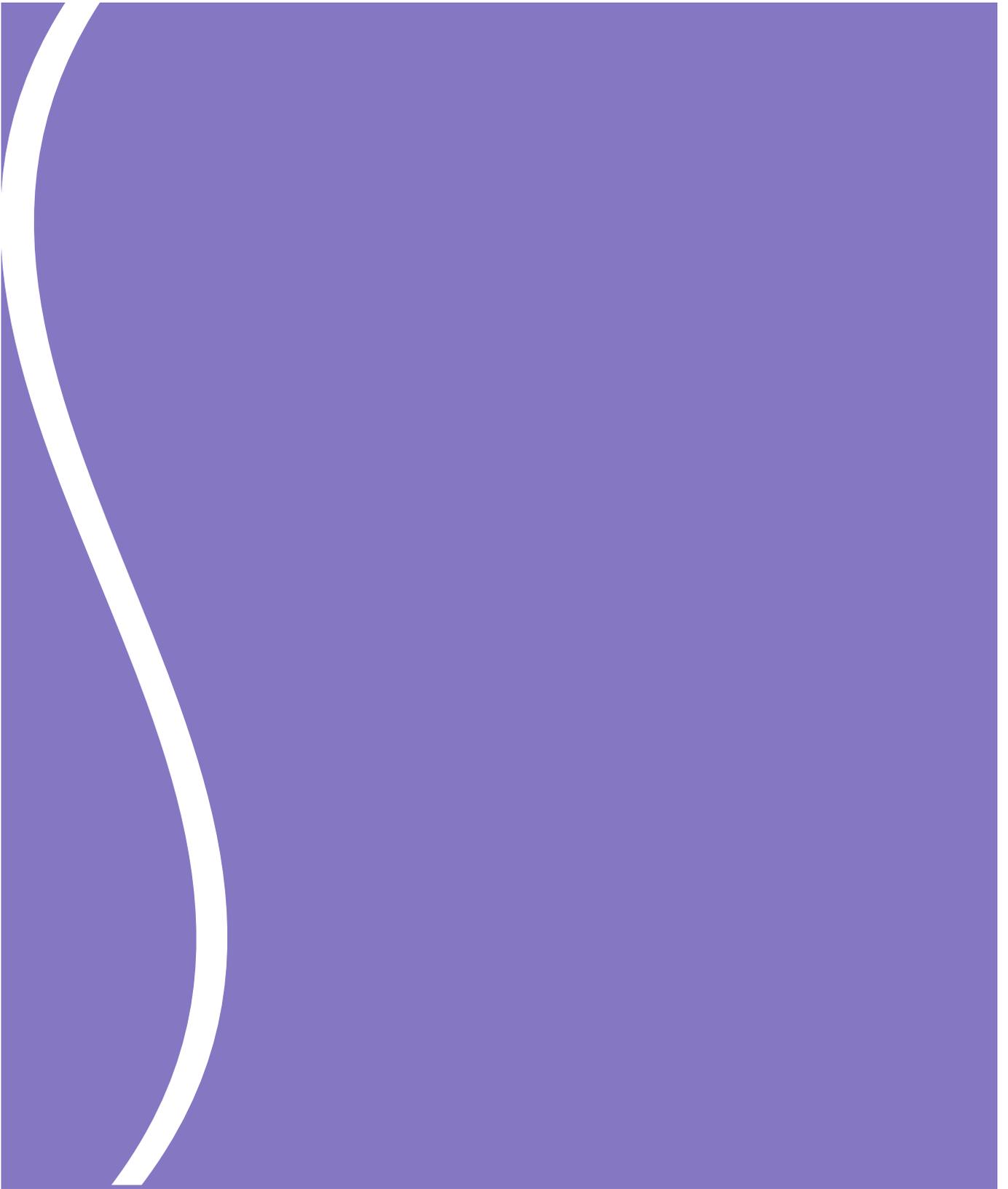


17. Referencias

1. Elsas LJ. Galactosemia. 2000 Feb 04 [updated 2010 Oct 26]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.
2. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. México: Secretaría de Salud; 2012.
3. Bosch AM, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heijmans HS, Wijburg FA, Last BF. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. *Pediatrics*. 2004 May; 113 (5): e423-8.
4. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Aug; 29 (4): 516-25.
5. Bosch AM. Classic galactosemia: dietary dilemmas. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Apr; 34 (2): 257-60.
6. McCorvie TJ, Timson DJ. The structural and molecular biology of type I galactosemia: Enzymology of galactose 1-phosphate uridylyltransferase. *IUBMB Life*. 2011 Sep; 63 (9): 694-700.
7. Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Jan; 36 (1): 21-7.
8. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Mar; 35 (2): 279-86.
9. Odièvre MH, Labrune P, Odièvre M. [Hypergonadotrophic hypogonadism and congenital galactosemia]. *Arch Pediatr*. 2008 Jun; 15 (6): 1124-5.
10. Lawrence RM. Circumstances when breastfeeding is contraindicated. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb; 60 (1): 295-318.
11. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, Baric I, Berry GT, Bosch A, et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov; 35 (6): 1037-49.
12. Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Apr; 34 (2): 399-407.

13. ten Hoedt AE, Maurice-Stam H, Boelen CC, Rubio-Gozalbo ME, van Spronsen FJ, Wijburg FA, et al. Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inher Metab Dis*. 2011 Apr; 34 (2): 391-8.
14. Shriberg LD, Potter NL, Strand EA. Prevalence and phenotype of childhood apraxia of speech in youth with galactosemia. *J Speech Lang Hear Res*. 2011 Apr; 54 (2): 487-519.
15. McCorvie TJ, Timson DJ. Structural and molecular biology of type I galactosemia: disease-associated mutations. *IUBMB Life*. 2011 Nov; 63 (11): 949-54.
16. Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inher Metab Dis*. 2011 Apr; 34 (2): 357-66.
17. Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct; 24 (5): 607-18.
18. Widger J, O'Toole J, Geoghegan O, O'Keefe M, Manning R. Diet and visually significant cataracts in galactosaemia: is regular follow up necessary? *J Inher Metab Dis*. 2010 Apr; 33 (2): 129-32.
19. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, Menheere PP, Wodzig WK, Land JA. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update*. 2010 Mar-Apr; 16 (2): 177-88.
20. Levy HL. Newborn screening conditions: What we know, what we do not know, and how we will know it. *Genet Med*. 2010 Dec; 12 (12 Suppl): S213-4.
21. Ficicioglu C, Hussa C, Gallagher PR, Thomas N, Yager C. Monitoring of biochemical status in children with Duarte galactosemia: utility of galactose, galactitol, galactonate, and galactose 1-phosphate. *Clin Chem*. 2010 Jul; 56 (7): 1177-82.
22. Ko DH, Jun SH, Park HD, Song SH, Park KU, Kim JQ, et al. Multiplex enzyme assay for galactosemia using ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2010 May; 56 (5): 764-71.
23. Brassier A, Ottolenghi C, Boddaert N, Sonigo P, Attié-Bitach T, Millischer-Bellaiche AE, et al. [Prenatal symptoms and diagnosis of inherited metabolic diseases]. *Arch Pediatr*. 2012 Sep; 19 (9): 959-69.

24. Hoffmann B, Dragano N, Schweitzer-Krantz S. Living situation, occupation and health-related quality of life in adult patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov; 35 (6): 1051-8.
25. Marino R, Misra M. Bone health in primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2011 Jul; 29 (4): 317-27.
26. Eddy M, Gottesman GS. Newborn metabolic screening and related pitfalls. *Mo Med*. 2009 May-Jun; 106 (3): 234-40.



ISBN 978-9942-07-534-5



9 789942 075345

