

Actualización sobre la lactancia materna en los recién nacidos con errores innatos del metabolismo intermediario

Lizbeth López-Mejía, Sara Guillén-López*, Marcela Vela-Amieva y Rosa I. Carrillo-Nieto

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Torre de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Resumen

Los errores innatos del metabolismo intermediario (EIMI) son un grupo de enfermedades monogénicas que afectan alguna vía del metabolismo de las proteínas, los hidratos de carbono o los lípidos; cuando no son tratados a tiempo, se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad. A la fecha, la piedra angular del tratamiento de los EIMI ha sido la terapia nutricional, cuyo propósito es evitar la acumulación de metabolitos tóxicos al restringir los sustratos que están involucrados en la vía afectada. El manejo nutricional en lactantes incluye una fórmula metabólica sin los nutrientes involucrados en el EIMI más el aporte de alimentación al seno materno o fórmula infantil. Por el perfil de aminoácidos, la proporción de ácidos grasos esenciales y la protección contra enfermedades, la leche materna resulta un alimento ideal para los pacientes con EIMI. El objetivo de esta revisión de la literatura sobre la lactancia materna en algunos EIMI es servir de guía para el personal de salud involucrado en la atención médica de estos pacientes. La lactancia materna puede ser llevada a cabo de forma exitosa en pacientes con EIMI siempre que exista un seguimiento estrecho y continuo, de preferencia en centros especializados. El profesional de la nutrición y el pediatra deben individualizar las recomendaciones para proporcionar una lactancia a libre demanda en conjunto con una fórmula metabólica o una lactancia materna cuantificada, y con ello lograr una adecuada evolución en estos pacientes.

Palabras clave: Lactancia materna. Aminoacidopatías. Defectos del ciclo de la urea. Acidemia propiónica. Acidemia metilmalónica. Tamiz neonatal.

Update on breastfeeding in newborns with inborn errors of intermediary metabolism

Abstract

Inborn errors of intermediary metabolism (IEiM) are a group of monogenic disorders that affect a metabolic pathway of proteins, carbohydrates, or lipids; when not treated timely, IEiM are associated with high morbidity and mortality. To date, nutritional therapy is the cornerstone of treatment for patients with IEiM, which aims to prevent the accumulation of toxic metabolites by restricting the substrates involved in the affected pathway. Nutritional management in infants includes a metabolic formula free of the nutrients involved in IEiM and breastmilk or infant formula. Because of its amino acid profile, the content of essential fatty acids, and protection against disease, breast milk is an excellent food for patients with IEiM. This literature review on breastfeeding in some IEiM aims to serve as a guide for health care personnel involved in the medical care of these patients. Breastfeeding can be successfully carried out in patients with IEiM as long as there is a close and continuous follow-up, preferably in specialized centers. The nutrition professional and the pediatrician should individualize

Correspondencia:

*Sara Guillén-López

E-mail: sara_guillen@hotmail.com

Fecha de recepción: 27-05-2021

Fecha de aceptación: 29-08-2021

DOI: 10.24875/BMHIM.21000103

Disponible en internet: 13-07-2022

Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(3):141-151

www.bmhim.com

1665-1146/© 2021 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the recommendations to provide on-demand breastfeeding in conjunction with metabolic formula or quantified breastfeeding to achieve a good clinical evolution in this group of patients.

Keywords: Breastfeeding. Aminoacidopathies. Urea cycle disorders. Propionic acidemia. Methylmalonic acidemia. Neonatal screening.

Introducción

Se acepta universalmente que el mejor alimento para los recién nacidos y los niños pequeños es la leche materna¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) recomiendan que, para alcanzar una nutrición infantil óptima, se debe recibir lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, e iniciar una alimentación complementaria a partir de esta edad, manteniendo la lactancia hasta los 2 o más años de vida^{2,3}. También se recomienda ampliamente que la lactancia materna exclusiva se establezca lo más pronto posible⁴.

La leche materna es un biofluido extremadamente complejo y variable, cuya función no solamente es aportar una nutrición individualizada a las necesidades del lactante, sino proteger a este mientras se desarrolla su sistema inmunitario, ya que contiene componentes antimicrobianos e inmunomoduladores que evitan la translocación de patógenos infecciosos a través del tracto gastrointestinal. Los factores bioactivos son capaces de inhibir la inflamación y promover la producción específica de anticuerpos. La leche materna también contiene factores con el potencial de mediar la diferenciación y el crecimiento de las células B, entre otros⁵. La evidencia científica ha asociado la lactancia materna con una disminución en la prevalencia de infecciones tanto gastrointestinales como del tracto respiratorio bajo, en la incidencia de enterocolitis necrotizante en infantes con bajo peso al nacer, en el riesgo de obesidad en la niñez y en la etapa adulta, y en el desarrollo de diabetes tipo 2, así como con un mejor desempeño en pruebas de inteligencia y desarrollo cognitivo, y un efecto protector en contra de la elevación de la presión arterial sistólica⁶. Debido a todos los beneficios descritos, la lactancia materna es de suma importancia.

Hasta hace algunos años, se evitaba la lactancia materna en los recién nacidos con errores innatos del metabolismo intermediario (EIMI) debido a falta de información al respecto. Sin embargo, la evidencia actual sugiere la lactancia materna en algunas de estas enfermedades.

Existen pocas situaciones que contraindiquen la lactancia materna, ya sea de forma absoluta o relativa^{7,8}. Entre las contraindicaciones absolutas destacan algunos EIMI de los hidratos de carbono, como la galactosemia clásica y la malabsorción congénita de glucosa-galactosa, y algunos trastornos del metabolismo de los lípidos, como la hiperquilomicronemia y la abetalipoproteinemia^{9,10}. En muchos otros EIMI, la lactancia materna puede indicarse de una manera cuidadosa, controlada y con una vigilancia estrecha, sobre todo en las formas graves de la enfermedad, como los EIMI de la oxidación de lípidos, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, los defectos del propionato y los defectos del ciclo de la urea¹⁰.

Los EIMI son un grupo complejo de enfermedades monogénicas que causan mortalidad, morbilidad y discapacidad a largo plazo¹¹. Se estima que 1 de cada 1965 recién nacidos pueden presentar un EIMI¹², aunque existen poblaciones con prevalencias de hasta 1 por cada 784 recién nacidos¹³. Los EIMI son un subgrupo de dichos padecimientos en los que el defecto genético afecta enzimas que actúan en alguna vía del metabolismo de las proteínas, los hidratos de carbono o los lípidos¹⁴. Los EIMI son tratables y pueden detectarse de manera temprana mediante el tamiz neonatal¹⁵. La detección y el tratamiento tempranos previenen o atenúan los daños en la salud inherentes a los EIMI¹⁶. A la fecha, la piedra angular del tratamiento de los EIMI ha sido la terapia nutricional, cuyo fundamento primordial es evitar la acumulación de metabolitos tóxicos y equilibrar las vías metabólicas¹⁷⁻¹⁹.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de la literatura sobre la lactancia materna y su indicación en algunos EIMI para que sirva de guía al personal de salud involucrado en la atención médica de estos pacientes.

Conceptos generales sobre la lactancia en pacientes con errores innatos del metabolismo intermediario

A diferencia de los niños sanos, los pacientes con EIMI reciben el aporte principal de proteínas o lípidos

de las fórmulas metabólicas específicas para cada padecimiento. Dichas fórmulas se hidrolizan para extraerles los aminoácidos o ácidos grasos dañinos para ellos y se suplementan con nutrientes acordes con la necesidad particular de cada enfermedad^{17,19}. La dieta de estos pacientes siempre debe complementarse con las cantidades permitidas de proteínas intactas o ácidos grasos, ya que proveen de nutrientes esenciales. La leche materna es la fuente ideal de estos macronutrientes para los recién nacidos y lactantes con alguna de estas enfermedades^{19,20}.

En la literatura se han descrito dos formas de brindar el beneficio de la lactancia materna a los pacientes con EIMi. La primera es darles la fórmula metabólica especial, calculada y medida. Una vez ingerida la cantidad prescrita, el lactante puede ser alimentado directamente al seno materno a libre demanda. De acuerdo con la experiencia de este centro, se deben proporcionar máximo ocho tomas al día, las cuales irán disminuyendo gradualmente a medida que crezca el lactante, con lo que se reducirá la cantidad de leche materna que ingiere y, por ende, la cantidad de proteína intacta o ácidos grasos comprometidos según la enfermedad. La desventaja de esta modalidad de lactancia materna es que aún no existen guías ni lineamientos que describan con exactitud la duración y el número de tomas que se deben permitir, ya que el lactante puede demandar muchas tomas y rebasar la cantidad conveniente de leche materna. La segunda opción es que la madre se extraiga manualmente la leche y se la proporcione al paciente en cantidades muy bien cuantificadas en combinación con la fórmula metabólica en una misma toma o en tomas alternadas^{10,21}. Por su parte, la desventaja de esta modalidad es que se pierde el estímulo directo al seno materno.

La selección de uno u otro método dependerá de las características del paciente, la gravedad del cuadro clínico, la comprensión del tratamiento por parte de la madre y, por supuesto, de los resultados de los estudios de control del lactante y del buen apego al tratamiento^{10,18}.

Uno de los desafíos al proporcionar leche materna a los pacientes con EIMi es que, al utilizarse a libre demanda, el aporte de proteína o lípidos puede ser mayor que el indicado —o el que se ha descrito en la literatura como el requerimiento— y resultar en una ingestión excesiva que lleve al niño a una descompensación metabólica^{9,22,23}. En los casos de EIMi con una deficiencia enzimática muy grave (< 10%), resulta necesario un monitoreo continuo y estrecho. Por esta razón, es preferible extraer la leche materna para

Tabla 1. Principales problemas relacionados con la lactancia materna para los pacientes con errores innatos del metabolismo intermediario^{10,23,25}

<i>Relacionados con la madre</i>
– Ansiedad y miedo
– Inexperiencia
– Congestión mamaria
– Tiempo excesivo dedicado a la alimentación del niño
<i>Relacionados con el lactante</i>
– Aporte excesivo de proteína natural
– Mal control de la enfermedad
– Descompensación metabólica aguda en pacientes con formas graves de la enfermedad
– Aporte insuficiente de proteína natural
– Pobre ganancia de peso e impacto negativo en el crecimiento
– Dificultad para succionar el seno materno
– Rechazo al biberón después del seno materno
<i>Factores externos</i>
– Falta de experiencia del profesional tratante
– Falta de marcadores bioquímicos específicos para monitorear la ingestión de leche materna

controlar la cantidad exacta de proteínas o lípidos que debe ingerir el lactante. La desventaja de este método radica en que, al no existir el estímulo de succión del seno, la producción de leche materna puede disminuir significativamente. Los principales problemas que se han detectado en la lactancia materna de los pacientes con distintos EIMi se resumen en la [tabla 1](#)^{10,22,24}.

Nutrientes de importancia en la leche humana para los errores innatos del metabolismo intermediario

La composición de macronutrientes de la leche materna es dinámica²⁵ y varía dependiendo de la etapa de lactancia (calostro, leche de transición y leche madura), del nacimiento del bebé (término o pretérmino), del momento del día e incluso del estado nutricional de la madre y de su dieta²⁵⁻²⁷.

El principal hidrato de carbono de la leche materna es la lactosa, disacárido compuesto por galactosa y glucosa, cuya concentración en la leche materna es bastante estable (6.7 g/100 ml)^{27,28}. La leche humana

también contiene cerca de 1 g/dl de oligosacáridos^{28,29}, que sirven como probióticos y ayudan a modular varias funciones inmunitarias del lactante^{25,27}.

La leche humana contiene una cantidad baja de proteínas que se clasifican en fracciones o complejos de suero y caseína, cada uno compuesto por péptidos específicos³⁰. La leche materna contiene β -caseína y κ -caseína, y concentraciones más bajas de α -caseína; las principales proteínas del suero son α -lactoalbúmina, lactoferrina, lisozima e inmunoglobulina A secretora^{27,30}.

La proporción de suero/caseína y el contenido de proteínas de la leche materna se modifica durante el transcurso de la lactancia: en el calostro, la primera leche producida, la proporción de suero/caseína es de 90/10, en la leche de transición disminuye a 65/35 y en la leche madura la relación es de 60/40³⁰. Por otro lado, la cantidad de proteína del calostro es mayor, pero disminuye a menos de la mitad a las 6 semanas posparto³¹.

La proteína de la leche materna también varía si el lactante fue prematuro o nacido a término³². En un metaanálisis se concluyó que la cantidad de proteína en la leche materna de madres de prematuros es más alta (0.2 g/dl) y que esta diferencia es mayor en las primeras semanas posparto³¹.

La concentración de proteína en la leche materna también puede estar influenciada por la composición corporal de la madre²⁷. Bzikowska-Jura A et al.³³ investigaron el impacto de la composición corporal de la madre en la composición de la leche materna y observaron una correlación positiva entre la proteína total en la leche y el peso, el índice de masa corporal y el porcentaje de masa grasa de las madres. En otro estudio, cuyo objetivo fue comparar el patrón de aminoácidos de la leche materna entre madres con obesidad y con peso normal, se observó que la concentración de aminoácidos ramificados totales fue un 20% más alta en la leche materna de las madres obesas. Asimismo, la concentración de tirosina fue un 30% mayor y la de alanina un 12% mayor en la leche materna de las madres con obesidad; no se observó diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a los demás aminoácidos³⁴. En promedio, la leche madura aporta entre 0.9 y 1.2 g/dl de proteína²⁸. Las **tablas 2 y 3** muestran el contenido promedio de aminoácidos y proteínas de la leche materna^{10,35-38}.

Los lípidos de la leche materna proporcionan una parte importante de la ingestión total de energía en los lactantes, con una media del 44% del aporte energético total³⁹; es decir, entre 3.2 y 3.6 g/dl²⁸. Los

Tabla 2. Contenido de aminoácidos (aminograma) en la leche materna madura³⁶

Aminoácido	Leche materna madura (mg/100 ml)
Arginina	45
Cistina	20
Glicina	27
Histidina	24
Isoleucina	58
Leucina	99
Lisina	71
Metionina	22
Fenilalanina	48
Treonina	48
Triptófano	18
Tirosina	55
Valina	66

Tabla 3. Contenido de proteína de la leche materna con respecto a la edad del lactante^{10,36-39}

Edad del lactante	Contenido de proteína (g/100 ml)	Referencias
1-3 días de vida	2.52-2.88	17, 24
7-20 días de vida	1.51-1.71	14, 24
1-6 meses	0.97-1.53	17, 24-27
7-11 meses	1.02-1.46	17, 26, 27
9 meses	0.98-1.34	17, 25
12 meses	1.09-1.39	17, 25

triacilglicerol son la principal fuente de lípidos en la leche materna y representan el 98-99% de la grasa⁴⁰. El ácido palmítico saturado (C16:0) proporciona aproximadamente el 25% de los ácidos grasos de la leche; por tanto, la mayor parte del contenido total de ácidos grasos saturados³⁹. La leche materna también aporta cantidades considerables de colesterol libre y esterificado, lo que resulta en un contenido de colesterol total entre 90 y 150 mg/l, comparado con un aporte aproximado de 0 a 4 mg/l en las fórmulas infantiles comerciales^{39,41}. Los lípidos de la leche materna proporcionan nutrimentos esenciales, como ácidos

grasos poliinsaturados y vitaminas liposolubles^{28,39}. El contenido del ácido linoleico y ácido α -linolénico depende de la ingestión dietética de la madre de estos ácidos grasos⁴². A mayor duración de la lactancia, la cantidad de lípidos en la leche materna tiende a aumentar: durante el transcurso de un día, si el intervalo entre las tomas es prolongado y también al final de cada toma⁴⁰. Se ha reportado que el contenido de grasa en la leche materna es mayor en las madres con sobrepeso en comparación con las madres con peso normal⁴³.

Lactancia materna en pacientes con fenilcetonuria

La fenilcetonuria es un EIMi de los aminoácidos ocasionado por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, lo que impide que la fenilalanina (Phe) se convierta en tirosina (Tyr) y resulta en la acumulación anormal de Phe, tóxica para el organismo⁴⁴.

Uno de los tratamientos más efectivos de la fenilcetonuria consiste en restringir la ingestión de Phe al suplementar con una fórmula metabólica libre de este aminoácido y rica en Tyr. El objetivo del tratamiento es mantener las concentraciones sanguíneas de Phe entre 120 y 360 $\mu\text{mol/l}$ ^{45,46}. La Phe es un aminoácido esencial, por lo que no puede ser eliminado por completo de la dieta, pero debe prescribirse en cantidades específicas para evitar su deficiencia y asegurar un adecuado anabolismo⁴⁶. La leche materna es una fuente apropiada de Phe para los lactantes con fenilcetonuria⁴⁷⁻⁵¹. Es importante destacar que la leche materna contiene una cantidad relativamente baja de Phe, además de un cociente óptimo de Phe/Tyr y un contenido adecuado de ácidos grasos de cadena larga que contribuyen al correcto crecimiento y al desarrollo cerebral⁵². En un estudio realizado por Kose et al.⁴⁷ se investigó el efecto de la lactancia materna como fuente de proteína intacta sobre las concentraciones séricas de Phe y el aumento de peso en los niños con fenilcetonuria. Se incluyeron 41 lactantes diagnosticados con fenilcetonuria clásica, los cuales fueron clasificados en dos grupos, dependiendo del tipo de alimentación que recibieron después del diagnóstico. El primer grupo se conformó con los lactantes alimentados con fórmula metabólica más leche materna como fuente de Phe; el segundo grupo incluyó a los lactantes alimentados con fórmula metabólica más fórmula láctea comercial como fuente de proteína intacta. Los resultados mostraron que los valores de Phe en sangre de los pacientes que

recibieron leche materna como fuente de Phe eran significativamente menores ($280 \pm 163 \mu\text{mol/l}$) que los de los lactantes cuyo aporte de Phe provenía de fórmula láctea ($490 \pm 163 \mu\text{mol/l}$). También se encontró que la ganancia ponderal promedio mensual en el primer año de vida fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron leche materna y fórmula metabólica. Por su parte, Cornejo et al.⁴⁸ estudiaron a 19 lactantes con fenilcetonuria diagnosticados durante el periodo neonatal y tratados con lactancia materna y fórmula metabólica libre de Phe durante los primeros 6 meses de vida. Estos autores determinaron las concentraciones de Phe en sangre y evaluaron el estado nutricional y el desarrollo psicomotor de los pacientes. Encontraron que 15 pacientes mantuvieron un adecuado control metabólico, 16 se mantuvieron eutróficos y el 81% presentaron un desarrollo psicomotor normal. En otro estudio se analizaron 10 lactantes con fenilcetonuria que iniciaron el tratamiento con fórmula metabólica libre de Phe antes de los 30 días de vida y mantuvieron la lactancia materna durante al menos 30 días. Se determinaron las concentraciones séricas de Phe de forma semanal para ajustar el aporte de fórmula metabólica y leche materna. Como resultado, la concentración sanguínea de Phe se mantuvo dentro de límites terapéuticos en el 80% de los lactantes y su desarrollo se encontró dentro de índices normales. Por tanto, se concluyó que es posible mantener la lactancia materna durante el tratamiento de los lactantes con fenilcetonuria, siempre que las concentraciones de Phe sean estrictamente controladas.

Dentro de las distintas estrategias para administrar la leche materna en pacientes con fenilcetonuria se encuentran las siguientes:

- Proporcionar una cantidad calculada de fórmula sin Phe seguida de leche materna a libre demanda.
- Extraer la leche materna y proporcionar una cantidad calculada, seguida de o con la fórmula metabólica libre de Phe.
- Alternar las tomas entre pecho o lactancia materna extraída y alimentación con fórmula metabólica libre de Phe⁵⁰.

Es importante evaluar frecuentemente las concentraciones sanguíneas de Phe en el lactante para asegurar un adecuado control metabólico. La recomendación es que se evalúe de forma semanal durante el primer año de vida⁴⁵. En caso de que la concentración sanguínea de Phe sea $> 360 \mu\text{mol/l}$, deberá disminuirse la lactancia y aumentar el aporte de fórmula metabólica libre de Phe. Por el contrario, si la cantidad de Phe es

< 120 $\mu\text{mol/l}$, deberá disminuir la cantidad de fórmula metabólica y aumentar el aporte de leche materna¹⁹.

En un estudio en el que participaron madres de lactantes con fenilcetonuria de los Estados Unidos y Canadá, se midió la prevalencia de lactancia materna antes y después de recibir el diagnóstico, y se encontró que un menor número de madres continuaron con la lactancia materna después de recibir el diagnóstico confirmatorio²⁴. Banta-Wright et al.⁵³ realizaron un estudio con el objetivo de examinar los principales desafíos que enfrentan las madres que amamantan lactantes con fenilcetonuria. De 75 madres que los autores incluyeron, el 65% refirieron problemas con la lactancia materna, principalmente la dificultad para determinar cuánta leche materna había ingerido el lactante y la subsecuente preocupación por la cantidad de Phe que había consumido. Otros retos referidos fueron las dificultades para realizar los cambios constantes de las cantidades prescritas de leche materna y fórmula metabólica. Por último, también mencionaron el tiempo excesivo dedicado a la alimentación con leche materna y con fórmula metabólica libre de Phe.

Lactancia materna en pacientes con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) es un EIMi autosómico recesivo que resulta de la nula o baja expresión de la enzima deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada, cuya función es metabolizar los aminoácidos ramificados leucina, valina e isoleucina. Al existir diversos tipos clínicos de la enfermedad, se presenta una variedad de síntomas y signos en los pacientes. Los más comunes son el rechazo al alimento, el vómito y el olor dulce de los fluidos biológicos. Cuando esta enfermedad no se trata, evoluciona hacia una encefalopatía progresiva, con insuficiencia respiratoria, crisis convulsivas, estado de coma y muerte.

El tratamiento nutricional de la EOOJA consiste en restringir el consumo de leucina, isoleucina y valina en la dieta, y simultáneamente proporcionar una fórmula metabólica libre de dichos aminoácidos⁵⁴. En las formas leves de la enfermedad, cuando la tolerancia a los aminoácidos ramificados es mayor, la lactancia materna es posible. Sin embargo, en los pacientes con formas graves, la lactancia materna presenta mayores dificultades, por lo que debe ser cuidadosamente vigilada. En 2005, Huner et al.²³ publicaron la experiencia de un paciente con EOOJA que recibió leche materna tanto

contabilizada como a libre demanda. Sin embargo, la lactancia fue suspendida a los 4 meses de edad, ya que el paciente presentó una elevación de la concentración de aminoácidos ramificados. En otro estudio similar se describió la alimentación con leche materna a libre demanda por 3.5 meses; el paciente mostró un adecuado desarrollo neurológico y un peso por arriba del percentil 3. No obstante, la lactancia se suspendió por la insuficiente producción de leche materna²². MacDonald et al.¹⁰ estudiaron 17 pacientes con EOOJA y lactancia materna a libre demanda en combinación con fórmula metabólica sin aminoácidos de cadena ramificada, pero desafortunadamente no se proporcionaron los datos de seguimiento en su publicación.

Lactancia materna en los pacientes con tirosinemia tipo 1

La tirosinemia tipo 1 es una enfermedad autosómica recesiva que ocurre por una deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa, la cual participa en el paso final de la vía catabólica de la Tyr. Sus manifestaciones clínicas incluyen enfermedad hepática progresiva, disfunción tubular renal y crisis similares a la porfiria. El tratamiento de esta enfermedad es tanto farmacológico como nutricional, puesto que debe incluir nitisinona a la par de una dieta restringida en Tyr y Phe complementada con una fórmula metabólica libre de Phe y Tyr⁵⁵. Las recomendaciones diarias de Phe y Tyr en los lactantes deben ser proporcionadas, idealmente, con leche materna, o en su defecto con fórmulas de inicio⁵⁶. Se ha descrito la experiencia con 14 pacientes en quienes se utilizó lactancia materna a libre demanda alternada con una fórmula metabólica, aunque no se reporta su evolución clínica¹⁰.

Lactancia materna en pacientes con defectos del ciclo de la urea

Los defectos del ciclo de la urea son un grupo de enfermedades debidas a defectos enzimáticos o de transportadores de esta vía metabólica, que forma parte del proceso vital de conversión de amonio a urea para su eliminación. Cerca del 50% de los defectos del ciclo de la urea inician en el periodo neonatal⁵⁷. La gravedad y la edad de presentación se relacionan directamente con la actividad residual enzimática o del transportador. Dado que la principal característica de esta enfermedad es la hiperamoniemia, el objetivo fundamental del tratamiento debe ser prevenir la elevación del amonio y disminuir el riesgo

de neurotoxicidad, que se manifiesta como edema cerebral, letargia, anorexia, vómito, hipoventilación, crisis convulsivas, alteraciones de la postura, estado de coma e incluso la muerte⁵⁸.

El tratamiento de los defectos del ciclo de la urea consiste en restringir las proteínas y complementar con fórmula metabólica especial libre de aminoácidos no esenciales para disminuir la ingestión de nitrógeno residual. Se requiere un aporte de proteína justo para mantener los niveles de amonio sanguíneo dentro de límites normales y, al mismo tiempo, favorecer el crecimiento y el desarrollo de los niños⁵⁹.

La lactancia materna es una práctica viable en este grupo de padecimientos, siempre que se considere como una intervención terapéutica con seguimiento estrecho en centros especializados, con monitoreo clínico y bioquímico²².

La experiencia con la alimentación mixta (seno materno y fórmula metabólica libre de aminoácidos esenciales) en los defectos del ciclo de la urea es limitada. En una encuesta realizada por McDonald et al.¹⁰ se observó que alrededor del 58% de los pacientes con defectos del ciclo de la urea mantuvieron la lactancia materna hasta por 16 semanas, sin complicaciones, y fue retirada por factores maternos en su mayoría. Pichler et al.²² describieron la respuesta de tres pacientes con defectos del ciclo de la urea (un caso de deficiencia de ornitina transcarbamilasa y dos de deficiencia de argininas), quienes recibieron leche materna por aproximadamente 5.5 meses. El neurodesarrollo, el peso y la talla de estos niños se conservaron dentro de límites apropiados para la edad, sin descompensación metabólica. Por el contrario, Huner et al.²³ reportaron una evolución diferente durante el seguimiento de un paciente con diagnóstico de déficit grave de ornitina transcarbamilasa. Diagnosticado a los 5 días de vida, los autores encontraron un pobre control metabólico, lo que propició la suspensión de la leche materna después de 2 semanas. Estos resultados destacan la importancia de conocer la gravedad del defecto en cada paciente y dar un tratamiento individualizado.

Lactancia en pacientes con acidemias orgánicas

Las acidemias orgánicas son un grupo de padecimientos causados por la pérdida en la función de alguna de las enzimas relacionadas con el catabolismo de diversos aminoácidos (de cadena ramificada, lisina, metionina y treonina)^{19,35}. El tratamiento actual de las

acidemias orgánicas se centra en proporcionar un aporte de proteínas cercano a las recomendaciones de la OMS, por lo que la inclusión de la leche materna es posible. Para los defectos del propionato se utiliza exclusivamente fórmula metabólica (libre de metionina y valina, baja en isoleucina y treonina) en aquellos pacientes que no toleren la ingestión diaria de proteína recomendada para su edad^{60,61}. En los casos de acidemia isovalérica y glutárica tipo 1 también se puede utilizar la leche materna; sin embargo, siempre debe ir complementada con las fórmulas metabólicas específicas sin los aminoácidos involucrados en la vía (libre de leucina para la acidemia isovalérica y libre de lisina y triptófano para la acidemia glutárica tipo 1)⁶⁰.

La leche humana provee múltiples beneficios en las acidemias orgánicas, ya que aporta una baja cantidad de proteína, y por lo tanto de aminoácidos, protege contra diferentes infecciones y reduce el propionato que se produce en el intestino, entre otros beneficios^{9,62}; sin embargo, existen pocas publicaciones al respecto. Un grupo de la Universidad de Estambul, en Turquía, ha publicado una serie de artículos en los que detallan su experiencia con la lactancia materna en niños con EIMI²³. Estos autores presentaron su experiencia con acidemias orgánicas en 10 pacientes, nueve de los cuales evolucionaron favorablemente con lactancia materna a libre demanda complementada con fórmula metabólica y módulos de hidratos de carbono. Solo un paciente presentó descompensación metabólica que obligó a retirar la leche materna. Estos mismos autores encontraron que la lactancia materna durante los primeros 6 meses de vida en los niños con acidemias orgánicas se asoció con una disminución en el número de infecciones y hospitalizaciones^{9,24}. La experiencia de estos autores indica que la lactancia materna debe suspenderse en aquellos pacientes con acidemias orgánicas descompensados. Sin embargo, una vez que el paciente se ha controlado, se pueden reiniciar las tomas medidas de leche materna y, posteriormente, cambiar de manera gradual a lactancia directa al seno materno^{9,23}.

MacDonald et al.¹⁰ publicaron los resultados de un cuestionario realizado en 15 países con datos de 26 pacientes con acidemias orgánicas (siete con acidemia propiónica, seis con acidemia metilmalónica y 13 con acidemia isovalérica). Los autores describieron que la mayoría de los pacientes recibieron lactancia materna a libre demanda complementada con alguna fórmula metabólica o fórmula sin proteína. Sin embargo, en este trabajo no se discutieron ni el estado de salud de los pacientes ni la presencia de descompensaciones

metabólicas. Por otro lado, en Austria se realizó un estudio retrospectivo en el que se describieron ocho pacientes con acidemias orgánicas que recibieron lactancia materna con una duración promedio de 8 meses²², similar al estudio de MacDonald et al.¹⁰ antes comentado. La mayoría de estos pacientes fueron alimentados al seno materno después de la administración de fórmula metabólica y presentaron una talla por arriba del percentil 3. En este estudio se registró la descompensación metabólica de un solo paciente con acidemia glutárica tipo 1²².

Al igual que en otros EIMi, los pacientes con acidemias orgánicas alimentados al seno materno deben contar con un seguimiento constante de las variables clínicas, bioquímicas y nutricionales, especialmente del crecimiento, de las concentraciones de aminoácidos y de amonio en sangre, y gasometría, entre otros, con el fin de determinar si la administración de leche materna es adecuada⁹.

Lactancia en los pacientes con defectos de la oxidación de los ácidos grasos

Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos son EIMi autosómicos recesivos que se deben al bloqueo en la vía de la β -oxidación de los ácidos grasos o al bloqueo de su transporte por medio de la carnitina; los ejemplos más comunes son la deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena larga (LCAD, por sus siglas en inglés), la deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (MCAD), la deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena muy larga (VLCAD) y la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa (CPT) I y II⁶³. En este grupo de EIMi, el objetivo nutricional es minimizar la oxidación de los lípidos al restringir el aporte de ácidos grasos de cadena larga, lo que se logra evitando el ayuno y proporcionando un aporte adecuado de energía. Por muchos años se contraindicó la lactancia materna en los pacientes con defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Sin embargo, actualmente ya existe evidencia de su uso en las formas leves, así como de la modificación del contenido de lípidos de la leche materna^{22,64}.

En el estudio de Pichler et al.²² se describieron cinco pacientes con defectos de la oxidación de los ácidos grasos (tres con LCAD, uno con VLCAD y uno con CPT II), en quienes no se encontró ninguna descompensación, a pesar de que la duración de la lactancia materna (2 meses) fue insuficiente para concluir acerca de la evolución clínica. Además, los casos presentados eran, en su mayoría, asintomáticos al momento

del diagnóstico, lo cual podría indicar que se trataba de formas leves o moderadas de la enfermedad. Una publicación reciente reportó la opción de utilizar leche materna con menor cantidad de lípidos, utilizando un método portátil de separación de la «crema» de la leche materna, en un paciente con deficiencia de carnitina acil translocasa (diagnosticado en etapa neonatal). Después de un año de ingesta de la leche “descremada,” el paciente presentó crecimiento y desarrollo normales, sin descompensaciones agudas⁶⁴. Por otro lado, algunas evidencias señalan que los pacientes con deficiencia de MCAD alimentados de forma exclusiva con seno materno presentan un mayor riesgo de descompensación metabólica⁶⁵. Como aún existe poca evidencia con respecto a la lactancia materna en este grupo de enfermedades, el profesional de la nutrición que decida indicar su uso deberá hacerlo con atención y estrecha vigilancia.

En la [tabla 4](#) se muestra una compilación de los EIMi más comunes y de las prácticas utilizadas por diferentes autores en cuanto a lactancia a libre demanda o contabilizada^{9,10,22,23,64,66}. Debido a que las experiencias reportadas son muy escasas, la información debe ser tomada con reserva al momento de decidir el método de alimentación para cada paciente, y siempre deben considerarse tanto la condición médica como la actividad enzimática residual y los recursos de la familia.

Mujeres con errores innatos del metabolismo intermediario y lactancia materna

En diversas partes del mundo, los pacientes con EIMi, especialmente aquellos con una detección y tratamiento tempranos, han podido llegar a la edad adulta con éxito. Como consecuencia, algunas mujeres con EIMi han tenido embarazos saludables y han podido alimentar a sus hijos con seno materno de manera exitosa⁶⁷. En la literatura existen pocas contraindicaciones para la lactancia materna en madres con EIMi. Sin embargo, una de ellas es en mujeres con tirosinemia tipo 1 que reciben terapia farmacológica con nitisinona, en quienes la lactancia está contraindicada⁵⁶. Otra contraindicación se relaciona con el tratamiento con sapropterina en las pacientes con fenilketonuria, ya que no existen datos sobre su excreción en la leche materna⁶⁷.

La lactancia es un periodo de altas demandas nutricionales para la madre en el cual los requerimientos energéticos y proteicos se incrementan. Este incremento en las necesidades nutricionales, junto con una ingestión insuficiente de energía, pueden ser un desencadenante de descompensación metabólica, por lo

Tabla 4. Experiencia internacional de la lactancia materna en diferentes errores innatos del metabolismo intermediario^{9,10,23,24,65,67}

Enfermedad	Consumo de leche materna		Observaciones
	A libre demanda, directa del seno materno, alternada con fórmula metabólica	Leche extraída del seno materno, contabilizada y combinada con fórmula metabólica	
Fenilcetonuria	X	X	—
Tirosinemia tipo 1	X	—	—
Homocistinuria	X	—	—
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	X	X	En formas graves se ha usado la lactancia extraída y contabilizada
Acidemia propiónica	X	X	En formas graves se ha usado la lactancia extraída y contabilizada. En algunos casos no es necesario el uso de fórmula metabólica
Acidemia metilmalónica	X	X	En formas graves se ha usado la lactancia extraída y contabilizada. En algunos casos no es necesario el uso de fórmula metabólica
Acidemia isovalérica	X	X	El método dependerá de la gravedad de la enfermedad
Acidemia glutárica tipo I	X	X	El método dependerá de la gravedad de la enfermedad
Defectos del ciclo de la urea	X	X	El método dependerá de la gravedad de la enfermedad. En déficit de ornitina transcarbamilasa, el control metabólico ha sido reportado como deficiente
Defectos de la β -oxidación de ácidos grasos	X	X	En formas graves la opción es suspender el seno materno o emplear algún método para «descremar» la leche

que es necesario proveer un aporte adicional de energía para prevenir el catabolismo. Además, se recomienda que las madres con aminoacidopatías ingieran una cantidad adicional de proteína a través de la fórmula metabólica correspondiente para cada enfermedad. En las madres con EIMi en periodo de lactancia es necesario suplementar vitaminas y ácidos grasos omega-3. La lactancia materna en madres con EIMi es factible y debe fomentarse bajo un estrecho control bioquímico, médico y dietético⁶⁷.

Conclusiones

Aunque limitada, la evidencia existente señala que la lactancia materna puede llevarse a cabo en pacientes con EIMi, como acidemias orgánicas, tirosinemia, EOOJA, defectos del ciclo de la urea o defectos de la oxidación de los ácidos grasos leves, en el contexto de un seguimiento estrecho y continuo. No obstante, se requiere un mayor número de estudios para recomendar la lactancia materna en los pacientes con formas

graves de la enfermedad y en diferentes momentos de la vida, así como en los distintos momentos clínicos, como enfermedad o internamiento. Debido a que se cuenta con un mayor número de estudios en el caso de la fenilcetonuria, la evidencia señala que la lactancia puede ser llevada de forma exitosa. El conocimiento de la composición de la leche materna y de las fórmulas metabólicas especiales, y la realización de un monitoreo clínico y bioquímico continuo, permiten ofrecer los múltiples beneficios de la lactancia materna en este grupo de pacientes. Con respecto a la lactancia a libre demanda o la cuantificación de leche materna —junto con una fórmula metabólica—, la individualización de los tratamientos es esencial para lograr una adecuada evolución de los pacientes con EIMi.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. La alimentación del lactante y del niño pequeño. Capítulo modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud. Washington, D.C.: Organización Mundial de la Salud; 2010.
- World Health Organization. WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. Ginebra: World Health Organization; 2017. (Consultado el 23-05-2021). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259269>
- Victoria CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
- Tahsina T, Hossain AT, Ruysen H, Rahman AE, Day LT, Peven K, et al. EN-BIRTH Study Group. Immediate newborn care and breastfeeding: EN-BIRTH multi-country validation study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21:237.
- Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol*. 2002;7:275-81.
- Binns C, Lee M, Yun Low W. The long-term public health benefits of breastfeeding. *Asia Pac J Public Health*. 2016;28:7-14.
- Centers for Disease Control and Prevention. Contraindications to breastfeeding or feeding expressed breast milk to infants. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
- World Health Organization. Guideline: The duration of breastfeeding and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. Ginebra: World Health Organization; 2016.
- Gokcay G, Baykal T, Gokdemir Y, Demirkol M. Breast feeding in organic acidemias. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:304-10.
- MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriks C, Chakrapani A, et al. Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:299-303.
- Saudubray JM, García-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65:179-208.
- Waters D, Adey D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*. 2018;8:021102.
- Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child*. 2006;91:896-9.
- Vitoria-Miñana I, Rausell-Félix D, Lahuerta-Cervera S, Sánchez-Zahone-ro S, Dalmau-Serra J. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal. *Acta Pediatr Esp*. 2013;71:47-53.
- Watson M, Mann MY, Lloyd-Puryear M, Rinaldo P, Howell R; American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system — executive summary. *Pediatrics*. 2006;117:S296-307.
- Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of newborns for disorders with high benefit-risk ratios should be mandatory. *J Law Med Ethics*. 2016;44:231-40.
- Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. *Mol Genet Metab*. 2012;107:3-9.
- Berry SA, Brown CS, Greene C, Camp KM, McDonough S, Bocchini JA Jr; Follow-up and treatment (FUTR) Workgroup for the Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Medical foods for inborn errors of metabolism: history, current status, and critical need. *Pediatrics*. 2020;145:e20192261.
- Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo del niño. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2010.
- Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited metabolic disorders: aspects of chronic nutritional management. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:502-10.
- Pinto A, Adams S, Ahling K, Allen H, Almeida MF, García-Arenas D, et al. Early feeding practices in infants with phenylketonuria across Europe. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;16:82-9.
- Pichler K, Michel M, Zlomy M, Scholl-Buergli S, Ralser E, Jörg-Streller M, et al. Breast milk feeding in infants with inherited metabolic disorders other than phenylketonuria — a 10-year single-center experience. *J Perinat Med*. 2017;45:375-82.
- Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:457-65.
- Banta-Wright SA, Press N, Knafel KA, Steiner RD, Houck GM. Breastfeeding infants with phenylketonuria in the United States and Canada. *Breastfeeding Med*. 2014;9:142-8.
- Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91:629-35.
- Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, Goudoever JBV, et al. Circadian variation in human milk composition, a systematic review. *Nutrients*. 2020;12:2328.
- Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017;39:155.
- Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:49-74.
- Kunz C, Rudloff S. Compositional analysis and metabolism of human milk oligosaccharides in infants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017;88:137-147.
- Donovan SM. Human milk proteins: composition and physiological significance. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019;90:93-101.
- Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr*. 2014;14:216.
- Boyce C, Watson M, Lazidis G, Reeve S, Dods K, Simmer K, et al. Preterm human milk composition: a systematic literature review. *Br J Nutr*. 2016;116:1033-45.
- Bzikowska-Jura A, Czerwono-grodzka-Senczyna A, Olędzka G, Szostak-Węgierek D, Weker H, Wesołowska A. Maternal nutrition and body composition during breastfeeding: association with human milk composition. *Nutrients*. 2018;10:1379.
- De Luca A, Hankard R, Alexandre-Gouabau MC, Ferchaud-Roucher V, Darmaun D, Boquien CY. Higher concentrations of branched-chain amino acids in breast milk of obese mothers. *Nutrition*. 2016;32:1295-8.
- Acosta P, Yannicelli S. Nutrition support protocols: the Ross metabolic formula system. Ohio: Ross Products Division, Division of Abbott Laboratories; 2001.
- Lönnerdal B, Erdmann P, Thakkar SK, Sauser J, Destaillets F. Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective. *J Nutr Biochem*. 2017;41:1-11.
- Nommensen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lönnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:457-65.
- Dewey KG, Finley DA, Lönnerdal B. Breast milk volume and composition during late lactation (7-20 months). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3:713-20.
- Koletzko B. Human milk lipids. *Ann Nutr Metab*. 2016;69:28-40.
- Demmelmaier H, Koletzko B. Lipids in human milk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:57-68.
- Krohn K, Demmelmaier H, Koletzko B. Macronutrient requirements for growth: fats and fatty acids. En: Duggan C, Watkins JB, Koletzko B, Walker WA, editores. *Nutrition in pediatrics*. Raleigh: People's Medical Publishing House; 2016. p.211-37.
- Bravi F, Di Maso M, Eussen SRBM, Agostoni C, Salvatori G, Profeti C, et al. Dietary patterns of breastfeeding mothers and human milk composition: data from the Italian MEDIDIET Study. *Nutrients*. 2021;13:1722.
- Sims CR, Lipsmeyer ME, Turner DE, Andres A. Human milk composition differs by maternal BMI in the first 9 months postpartum. *Am J Clin Nutr*. 2020;112:548-57.
- van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahling K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:743-56.
- Southeast Regional Genetics Network. PKU Nutrition Management Guidelines. USA: SERN; 2016. (Consultado el 24-05-2021). Disponible en: https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/90/tbls/0/0/Nutrition%20Management%20Guidelines/#titd_174

46. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Hook DG, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: an evidence and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2016;118:72-83.
47. Kose E, Aksoy B, Kuyum P, Tuncer N, Arslan N, Ozturk Y. The effects of breastfeeding in infants with phenylketonuria. *J Pediatr Nurs.* 2018;38:27-32.
48. Cornejo EV, Manríquez EV, Colombo CM, Mabe SP, Jiménez M, De La Parra A, et al. Fenilketonuria de diagnóstico neonatal y lactancia materna. *Rev Med Chile.* 2003;131:1280-7.
49. Lamônica DA, Stump MV, Pedro KP, Rolim-Liporacci MC, Caldeira AC, Anastácio-Pessan Fda L, et al. Breastfeeding follow-up in the treatment of children with phenylketonuria. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2012;24:386-9.
50. Banta-Wright SA, Shelton KC, Lowe ND, Knafel KA, Houck GM. Breast-feeding success among infants with phenylketonuria. *J Pediatr Nurs.* 2012;27:319-27.
51. Kanufre VC, Starling AL, Leão E, Aguiar MJ, Santos JS, Soares RD, et al. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:447-52.
52. Giovannini M, Paci S, Lops A, Salvatici E, Verduci E, Banderali G, et al. Breastfeeding in phenylketonuric (PKU) and hyperphenylalaninemic (HPA) infants: how and why. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(Suppl 1):S39.
53. Banta-Wright SA, Kodadek SM, Steiner RD, Houck GM. Challenges to breastfeeding infants with phenylketonuria. *J Pediatr Nurs.* 2015;30:219-26.
54. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab.* 2020;129:193-206.
55. Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Guillén-López S, Fernández-Lainez C, et al. Crisis neurológica por suspensión de nitisinona en una paciente con tirosinemia: informe de un caso. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38:322-9.
56. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19:1380-95.
57. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders — update. *J Hum Genet.* 2019;64:833-47.
58. Summar ML, Mew NA. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia: urea cycle defects and related disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:231-46.
59. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:1192-230.
60. Francini-Pesenti F, Gugelmo G, Lenzini L, Vitturi N. Nutrient intake and nutritional status in adult patients with inherited metabolic diseases treated with low-protein diets: a review on urea cycle disorders and branched chain organic acidemias. *Nutrients.* 2020;12:3331.
61. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28:682-93.
62. Edwards CA, Parret AM, Balmer SE, Wharton BA. Faecal short chain fatty acids in breast-fed and formula-fed babies. *Acta Paediatr.* 1994;83:459-62.
63. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6:473.
64. Kritzer A, Tarrant S, Sussman-Karten K, Barbas K. Use of skimmed breast milk for an infant with a long-chain fatty acid oxidation disorder: a novel therapeutic intervention. *JIMD Rep.* 2020;55:44-50.
65. Ahrens-Nicklas RC, Pyle LC, Ficicioglu C. Morbidity and mortality among exclusively breastfed neonates with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Genet Med.* 2016;18:1315-9.
66. Dixon MA, MacDonald A, Chakrapani AB, Sharp J, Millman G, Rogozinski H, et al. Breast feeding in pyridoxine non-responsive homocystinuria (HCU). *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(Suppl 1):S59.
67. Manta-Vogli PD, Schulpis KH, Dotsikas Y, Loukas YL. Nutrition and medical support during pregnancy and lactation in women with inborn errors of intermediary metabolism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33:5-20.