



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Cornejo E., Verónica; Raimann B., Erna
ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO AGUDO Y CRÓNICO DE LA ENFERMEDAD ORINA OLOR
A JARABE DE ARCE DE PRESENTACIÓN NEONATAL
Revista Chilena de Nutrición, vol. 32, núm. 3, diciembre, 2005
Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46914633004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO AGUDO Y CRÓNICO DE LA ENFERMEDAD ORINA OLOR A JARABE DE ARCE DE PRESENTACIÓN NEONATAL

UPDATE IN ACUTE TREATMENT AND FOLLOW UP OF NEONATAL MAPLE SYRUP URINE DISEASE

Verónica Cornejo E., Erna Raimann B.

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Genéticas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

ABSTRACT

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) is caused by a deficiency of the enzyme complex of α -ketoacids dehydrogenases with the consequent accumulation of valine, isoleucine and leucine (VIL) and their metabolites associated with neurotoxicity. It is an autosomal recessive inherited disease and the incidence varies between 1:290.000 and 1:200 newborns. The most frequent presentation is during the neonatal period beginning at the 5th day of life with food refusal, somnolence and coma. If not diagnosed and treated, the patient dies. The treatment when the patient decompensate consists in intensive nutritional therapy to prevent catabolism and reduce leucine levels below 200 μ M/L. During the chronic period a VIL- restricted diet is prescribed, supplementing with formula free of VIL, L-valine, L-isoleucine and thiamine. Different studies have demonstrated a strict correlation between age at diagnosis, long-term metabolic control and intellectual quotient.

Key words: maple syrup urine disease, leucine, valine, isoleucine

Este trabajo fue recibido el 10 de Noviembre de 2005 y aceptado para ser publicado el 28 de Noviembre de 2005.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina olor a jarabe de arce (EOJA) se produce por un defecto del complejo enzimático deshidrogenasa de los α -cetoácidos, acumulándose los aminoácidos ramificados: valina, isoleucina y leucina (VIL) y de sus metabolitos asociados a

neurotoxicidad (figura 1). Es de herencia autosómica recesiva. A través de los programas de pesquisa neonatal se ha detectado variabilidad en la incidencia, que va desde 1:290.000 recién nacidos (RN) en la población anglosajona, a 1: 200 RN en la población Menonita de los Estados Unidos, debido a la alta consanguinidad en este grupo étnico.

El complejo enzimático deshidrogenasa está compuesto por 3 unidades: la E1 conformada por dos subunidades: E1a (cromosoma 19q13.1-q13.2) y la E1b (cromosoma 6p21-p22) dependiente de tiamina. La unidad E2 ubicada en el cromosoma 1p31 y la unidad E3 mapeada en el cromosoma 7q31-q32 (1,2). En un estudio de 36 niños de origen Menonita de Lancaster con diagnóstico de una EOJA, se encontró que el 97% de ellos tenía la mutación Y393N ubicada en la subunidad E1a, considerándose su presencia diagnóstico de esta enfermedad (3,4).

Clasificación

Desde un punto de vista clínico se identifican 5 formas de presentación:

1. **Clásica o neonatal:** se manifiesta entre el 5° y 10° días de vida en un RN de término, con rechazo de la alimentación, somnolencia y coma. Posteriormente aparece falta de regulación neurovegetativa, distress respiratorio, apnea, bradicardia e hipotermia. Destaca una hipotonía axial con episodios de hipertonía que puede llegar incluso al opistótono, se desarrolla edema cerebral y con fontanela abombada lo que se confunde con una meningitis. Tienen un olor característico a azúcar quemada o jarabe de arce en piel y orina.

El diagnóstico se confirma al encontrar elevación de los aminoácidos VIL en sangre y orina y por la presencia del metabolito L-aloisoleucina, patognomónico en esta patología. Recientemente se ha demostrado que el ácido α-cetoisocaproico derivado de la leucina causa apoptosis tanto en células gliales como neuronales, lo que podría explicar el daño neurológico producido por la descompensación metabólica en cualquier momento de la vida (5).

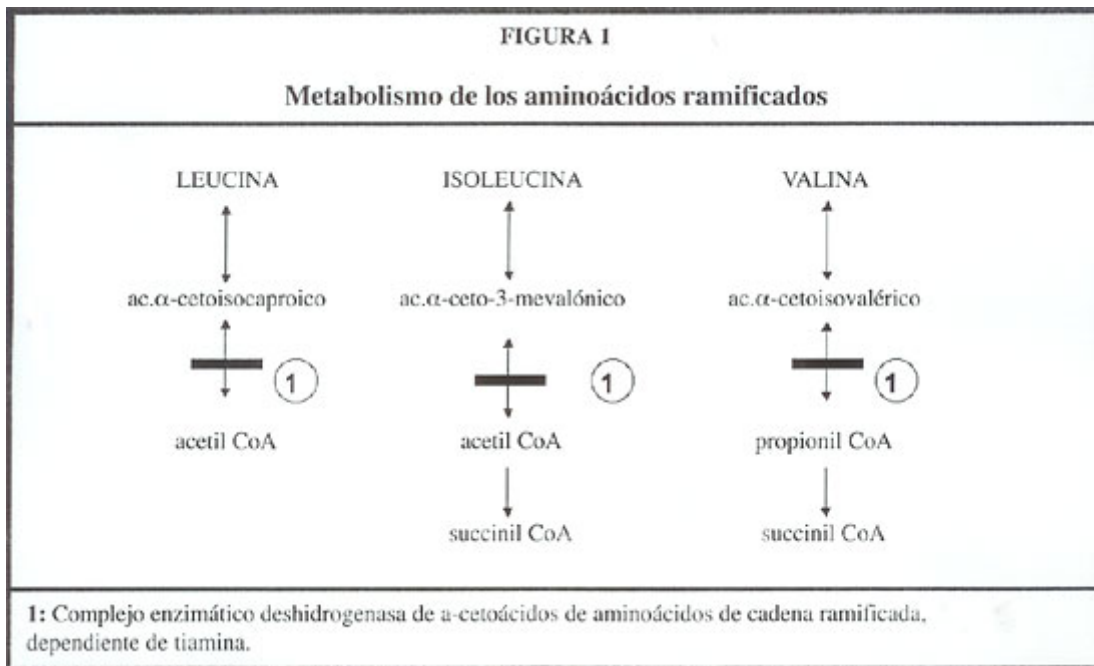
2. **Intermitente:** se manifiesta en etapa preescolar o en la adolescencia, con episodios recurrentes desencadenados por infecciones e ingesta alta de proteínas. Los síntomas más importantes son letargia, vómitos, ataxia, deshidratación, cetoacidosis e hipoglicemia. La elevación de los aminoácidos VIL en suero se detectan sólo en los períodos de descompensación y dependiendo de la gravedad de la crisis pueden quedar secuelas neurológicas.

3. **Intermedia:** presentan anorexia persistente, vómitos crónicos, retardo de crecimiento y retardo mental. Los aminoácidos VIL están elevados permanentemente pero en menor grado que la forma clásica y hay L-aloisoleucina. Estos pacientes son diagnosticados entre el 5° mes y los 7 años por retardo en el desarrollo y por un olor especial. Los episodios de encefalopatía aguda son raros.

4. **Respondedora a tiamina:** es similar a la forma intermedia, y es dependiente de tiamina (suplementación con 10 y 1000 mg/día). No se ha descrito ningún paciente tratado

exclusivamente con tiamina, requiriéndose la complementación con la dieta restringida en los aminoácidos ramificados.

5. **Deficiencia en la subunidad E3:** es muy poco frecuente y el cuadro clínico es similar a la forma intermedia, con aumento de los aminoácidos VIL, ácido láctico, ácido pirúvico y a-cetoglutarico. Entre los 2 y 6 meses se produce una importante acidosis láctica, con deterioro neurológico, hipotonía y movimientos anormales (6,7).



Tratamiento nutricional en la EOJA de presentación neonatal

El objetivo es normalizar rápidamente las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos VIL y eliminar los cetoácidos, especialmente el α-cetoisocaproico causante de la descompensación metabólica y del daño neurológico.

Durante la fase aguda, la terapia intensiva a aplicar dependerá de la concentración de leucina plasmática y del compromiso neurológico. De acuerdo a esto se recomienda:

1. Fase aguda con compromiso neurológico y descompensación metabólica grave:

- Si el niño está en coma y la concentración plasmática de leucina está sobre 1700 μM/L (valor normal entre 32-153 μM/L), se deberá suspender el aporte de proteínas e iniciar la terapia intensiva para evitar el edema cerebral (tabla 1).

- Si el diagnóstico es tardío (más de 10 días de vida), se deberá aplicar hemofiltración, hemodiálisis o diálisis peritoneal para hacer descender rápidamente la concentración de leucina y su cetoácido. Es importante señalar que la hemofiltración elimina los metabolitos entre las 12 y 24 horas, la hemodiálisis los reduce en un 75% a las 3 horas y la diálisis peritoneal es mucho más lenta (8,9).

- Si el diagnóstico se realiza antes de los 10 días de vida y hay compromiso de conciencia, iniciar alimentación por vía parenteral proporcionando 120 a 140 kcal/kg/día, de los cuales el 40 al 50% serán lípidos. A las 48 a 72 horas, la concentración de leucina sérica debe descender a 750 $\mu\text{M/L}$. En este momento se debe iniciar la alimentación por vía enteral con el 50% del volumen total, incluyendo calorías (maltosa dextrina y aceite de soya o canola), 10 a 15 grs de fórmula especial sin VIL, tiamina (50mg/kg./día), aminoácidos L- isoleucina y L- valina (80 a 120 mg/Kg./día) (10).

TABLA 1

Terapia intensiva en enfermedad de la orina olor a jarabe de arce con compromiso de conciencia

Control de edema

NaCl: 6mEq/kg./día, monitoreo y reemplazo pérdidas urinarias

Furosemida: 0.5-1 mg/kg. (c/6h), evitar retención de agua, monitorear sodio y potasio en suero y osmolaridad. Densidad urinaria <1.010

Suero salino 5%: 5-10 mEq/kg./día, reemplazar pérdidas urinarias. Mantener sodio bajo 140 mEq/L

Manitol: 0.5 g/kg. Intravenoso (si es necesario)

Nutrición

Ingesta Kcalorías: 120-140 kcal/kg./día

Lípidos: 40 -50% calorías

Proteínas: aminoácidos esenciales y no esenciales: 3-4 g/kg/día

Isoleucina y valina: 80-120 mg/kg/día

Glutamina y alanina: 250 mg/kg/día

Suplementar con tirosina, histidina y treonina si es necesario

Objetivos de la terapia

Disminuir nivel de leucina < 750 $\mu\text{M/L}$ en 24 h.

Mantener niveles de isoleucina y valina sobre 400-600 $\mu\text{M/L}$. Evitar deficiencias

Restablecer perfil de aminoácidos neutros a lo normal

Sodio sérico: 140-145 mEq/L

Osmolaridad sérica: 290-300 mosm/L

Excreción urinaria: 2-4 ml/kg. Osmolaridad urinaria (<300-400 mosm/L)

Ganancia de peso: 60 g/día

Fontanela y circunferencia craneana estable

Signos vitales estables

Disminuir dolor y prácticas invasivas

Ref: Pediatrics. 2002; 109(6): 999-1008

2. Fase aguda sin compromiso neurológico y descompensación metabólica moderada:

- Esta situación ocurre en un RN que ha sido evaluado durante las primeras 72 hrs de vida por un programa de pesquisa neonatal. El niño no tiene compromiso de conciencia, pero la concentración plasmática de leucina puede estar entre 300 y 700 $\mu\text{M/L}$.
- En este caso se debe suspender el aporte de proteínas naturales e iniciar el soporte nutricional intensivo por vía enteral con líquidos de 150-160 ml/kg/día que contengan: 100 a 120 kcal/kg/día (maltosa dextrina al 7.5 al 10%), aceite vegetal de preferencia de soya o canola (2 a 3%) y ácidos grasos de cadena mediana (2 a 3%), suplementación con L- isoleucina y L-valina (80 a 120 mg/kg/día) y 50 mg de tiamina.
- Agregar a esta solución la fórmula especial sin VIL. Se sugiere iniciar con volúmenes no superior a 20g de polvo al día, ya que son fórmulas hiperosmolares y podría producir vómitos o diarrea. Si hay buena tolerancia comenzar a aumentar la cantidad de fórmula, hasta completar 2.0 g de proteína/kg/día, vigilando que la osmolaridad de la solución se mantenga bajo 450 mosm/L (tabla 2) (3).
- Una vez que la concentración de leucina ha descendido a menos de 300 $\mu\text{M/L}$, se introducen las proteínas naturales (leche materna, leche maternizada), proporcionando entre 60 a 90 mg de leucina/kg/día. Después del 5° o 7° días de terapia intensiva, se debe evaluar las concentraciones plasmáticas de los 3 aminoácidos, lo que permite realizar los ajustes de la dieta a las concentraciones de VIL detectadas (tablas 3 y 4) (11).

Desde el punto de vista bioquímico se sabe que los aminoácidos neutros utilizan el mismo transportador para cruzar la barrera hematoencefálica y la leucina tiene mayor afinidad por él. Además las concentraciones de valina e isoleucina descienden más rápido que la leucina, permitiendo de esta forma el ingreso de leucina y sus cetoácidos al cerebro con mayor facilidad, intensificando la descompensación metabólica y aumentando el riesgo de edema cerebral. Por ello se recomienda la suplementación con L- isoleucina y L- valina desde las 48 horas después de haber suspendido el aporte de proteínas naturales para mantener las concentraciones plasmáticas de estos dos aminoácidos entre los 200 y 400 $\mu\text{M/L}$ (tabla 1) (3,10).

TABLA 2

Terapia intensiva en enfermedad de la orina olor a jarabe de arce sin compromiso de conciencia y con descompensación metabólica

Control de edema: NaCL 4-6mEq/kg/día en fórmula

Nutrición

kcalorías :100-120 kcal/kg./día

Lípidos: 40-60% de las calorías

Proteínas: aminoácidos esenciales y no esenciales: 2-3 g/kg./día (fórmula sin valina, isoleucina y leucina)

Leucina: 60-90 mg/kg./día (proteínas leche materna o maternizadas)

Isoleucina y valina: 40-50 mg/kg./día (cada uno)

Glutamina y alanina: 250 mg/kg./día

Objetivo de la terapia

Concentraciones de leucina :100-300 μ M/L plasma,

Ingesta de leucina: 60-90mg/kg./día.

Isoleucina y valina: >200-400 μ M/L plasmática

Sodio en suero: 140-145 mEq/L

Ganancia de peso: 20-30 g/día y crecimiento talla en percentil adecuado

Reacción 2-4 dinitrofenilhidrazina normal: evaluar diariamente

Ref: Pediatrics. 2002; 109(6): 999-1008

TABLA 3

Concentración plasmática de valina, isoleucina y leucina en la enfermedad de la orina olor a jarabe de arce en tratamiento nutricional

Aminoácido	Concentración durante seguimiento (μ M/L)	Valor normal (μ M/L)
Valina	200 - 400	64 - 294
Isoleucina	100 - 300	31 - 86
Leucina	50 - 185	47 - 155
Aloisoleucina	0	0
Alanina	275 - 450	143 - 439

Ref.: The Ross metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols, 4th edition, USA, 2001; 74-102.

Se ha demostrado que el déficit prolongado de isoleucina (menor de 50 μ M/L) produce pérdida o detención de ganancia de peso, decoloración de la mucosa bucal, fisuras en la comisura de labios, temblor de extremidades, descamación de la piel, disminución plasmática del colesterol e isoleucina, elevación plasmática de lisina, fenilalanina, serina, tirosina, valina (11). El déficit de valina (menor de 150 μ M/L en suero) ocasiona anorexia, mareos, irritabilidad, llanto persistente, pérdida de peso, disminución de albúmina plasmática. Una restricción prolongada causa desbalance con los otros aminoácidos, anemia, descamación de piel, diarrea y/o detención del crecimiento.

Síntomas neurológicos como ataxia y dificultad para mantener la concentración en tareas específicas, pueden ser los primeros síntomas de exceso de leucina. Si la leucina está sobre 300 $\mu\text{M/L}$, se reduce en un 50% las proteínas naturales (leche materna o de vaca). Paralelamente se aumenta el aporte de calorías en un 20%, y se mantiene la suplementación con L-valina e L-isoleucina. Es necesario evaluar la concentración de leucina plasmática semanalmente ya sea por el método de inhibición bacteriana o por cuantificación de aminoácidos (11).

TABLA 4					
Recomendaciones de nutrientes en Enfermedad de Orina Olor a Jarabe de Arce					
edad (meses)	valina mg/kg/día	isoleucina mg/kg/día	leucina mg/kg/día	proteína g/kg/día	calorías kcal/kg/día
0 < 3	42 - 70	36 - 60	60 - 100	3.5 - 3.0	145 - 95
3 < 6	35 - 60	30 - 50	50 - 85	3.5 - 3.0	145 - 95
6 < 9	28 - 50	25 - 40	40 - 70	3.0 - 2.5	135 - 80
9 < 12	21 - 38	18 - 33	30 - 55	3.0 - 2.5	135 - 80
años	mg/día	mg/día	mg/día	g/día	kcal/día
1 - 4	190-400	165-325	275-535	>30	1.300
4 - 7	250-490	215-420	360-695	>35	1.700
7 - 11	285-550	245-470	410-785	>40	2.400
Ref.: The Ross metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols, 4th edition, USA, 2001; 74-102.					

Durante cuadros infecciosos y/o en descompensación metabólica se recomienda medir los cetoácidos en orina con ketodiaburtest o con el reactivo 2 - 4 dinitrofenilhidrazina (DNPH) una vez al día. Si la cinta se torna morada (más de 2 cruces) o el 2 - 4 DNPH produce un precipitado blanquecino, significa que la leucina está sobre 700 $\mu\text{M/L}$ y debe iniciarse tratamiento intensivo inmediatamente (tabla 2).

En pacientes que requieran cirugía es necesario restringir los alimentos naturales, disminuyendo la ingesta de leucina en un 50%, suplementar con L-valina y L-isoleucina y aumentar las calorías en un 20%, al menos dos días previos a la intervención quirúrgica. Durante y post cirugía se deberá seguir la indicación de tratamiento intensivo y evolucionar al niños según las concentraciones de los aminoácidos VIL (tabla 2).

Estudios de largo plazo han demostrado que existe una estrecha correlación entre la edad de diagnóstico, compromiso general durante el episodio agudo, control metabólico a largo plazo y el coeficiente intelectual (15,16).

La experiencia de Chile en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EOJA, comienza en 1989 (12). A la fecha se han diagnosticado 31 niños con esta patología con un promedio de

edad al diagnóstico de 12.8 días (rango 1 a 15 días de edad). Del total de casos, 5 niños han sido detectados antes de la aparición de los síntomas clínico: 4 son hermanos de un niño con esta patología diagnosticada tardíamente y uno caso fue detectado a través de pesquisa neonatal a las 72 hrs de vida.

Los 30 restantes fueron diagnosticados por una descompensación aguda en el período de recién nacido. Todos recibieron terapia intensiva desde un comienzo; cuatro de ellos requirieron diálisis peritoneal por el grave compromiso de conciencia causado por el diagnóstico tardío. Las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos VIL al momento del diagnóstico fueron en promedio de: valina de 563 $\mu\text{M/L}$ (VN: 64-294 $\mu\text{M/L}$), isoleucina de 426 $\mu\text{M/L}$ (VN: 31-86 $\mu\text{M/L}$) y leucina de 1.480 $\mu\text{M/L}$ (VN: 47-155 $\mu\text{M/L}$).

El 12.9% (4 casos) de los niños ha fallecido, por sepsis al momento del diagnóstico (2 casos) o por descompensación metabólica durante el período de seguimiento (a los 6 meses y a los 5 años de edad). A la fecha, 27 niños se encuentran en seguimiento médico, bioquímico, neurológico y psicológico en el INTA, de la Universidad de Chile. La edad promedio actual es de 68 meses de edad (rango: 0.5 a 15 años de edad), todos se encuentran en seguimiento integral estricto que consiste en una dieta restringida en VIL y fórmula especial sin VIL. Reciben suplementación con aminoácidos libres L-Valina y L-Isoleucina en cantidades suficientes para mantener las concentraciones plasmáticas en rangos permitidos (tabla 3). A través de este seguimiento la mayoría de los niños con EOJA mantienen concentraciones de leucina plasmática cercana a 200 $\mu\text{mol/L}$, lo que es considerado un buen control metabólico. En relación a la evaluación de estado nutricional se determinó que el 67% tienen un estado nutricional normal, 15% tiene exceso de peso y el 19% están en riesgo nutricional.

El 62% de los niños tienen retraso en su desarrollo psicomotor o coeficiente intelectual, lo que se asocia al diagnóstico tardío (13).

De acuerdo a estos resultados y considerando los estudios realizados en Estados Unidos, podemos concluir que es necesario realizar un diagnóstico precoz, a través de un programa de pesquisa neonatal para prevenir las secuelas neurológicas que deja el diagnóstico tardío (14,15).

Resumen

La enfermedad de la orina olor a jarabe de arce se produce por un defecto del complejo enzimático deshidrogenasa de los α -cetoácidos, acumulándose valina, isoleucina y leucina (VIL) y de sus metabolitos asociados a neurotoxicidad. Su herencia es autosómica recesiva y la incidencia varía de 1:290.000 a 1:200 recién nacidos. La forma más frecuente es la forma neonatal o clásica, que se manifiesta desde el 5° día de vida con rechazo de la alimentación, somnolencia y coma. Si no se diagnostica y trata a tiempo, los pacientes fallecen. El tratamiento durante la descompensación consiste en terapia intensiva nutricional para evitar catabolismo y disminuir la concentración plasmática de leucina bajo 200 $\mu\text{M/L}$. En el período crónico se entrega una dieta restringida en VIL, se suplementa con leche especial sin VIL, y aminoácidos libres (L-valina, L-isoleucina) y tiamina. Diversos estudios han demostrado que existe una estrecha correlación entre la edad de diagnóstico, control metabólico a largo plazo y el coeficiente intelectual.

Palabras claves: enfermedad de la orina olor a jarabe de arce, leucina, valina, isoleucina.

Bibliografía

1. Chuang, D, Shih, V. Maple syrup urine disease (branched chain keto aciduria). En Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, tomo II, capítulo 87, parte 8. Editorial Mc Graw-Hill, Nueva York, 2001; 1971-2006.
2. Serra D. Enfermedad de la orina de jarabe de arce. En Sanjurjo P, Baldellou A. Eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, capítulo 22. Editorial Ergon SA, Madrid, España, 2001; 239-245.
3. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RL. Diagnosis and treatment of maple syrup urine disease: a study of 36 patients, *Pediatrics*. 2002; 109(6): 999-1008.
4. Love-Gregory LD, Dyer JA, Grasela J, Hillman RE, Phillips CL. Carrier detection and rapid newborn diagnostic test for the common Y393N maple syrup urine disease allele by PCR-RFLP: culturally permissible testing in the Mennonite community, *J Inherit Metab Dis*. 2001;23(3):393-403.
5. Jouvett P, Rustin P, Taylor D, et al.: Branched chain aminoacids induce apoptosis in neural cells without mitochondria membrane depolarisation or cytochrome c release: implications for neurological impairment associated with maple syrup urine disease, *Mol Biol Cell*. 2000;11:1919-1932.
6. Kleopa KA, Raizen DM, Friedreich CA, Brown MJ, Bird SJ. Acute axonal neuropathy in Maple Syrup Urine Disease, *Musc Ner*. 2001; 24: 284-287.
7. Peinemann, F Danner, D, Maple syrup urine disease 1954 to 1993, *J Inherit Metab Dis*. 1994; 17(1): 3-15
8. Gouyon, J, Semama, D, Prevot, A, Desgres, J. Removal of branched-chain amino acids and a-ketoisocaproate by hemofiltration and haemodiafiltration, *J Inherit Metab Dis*. 1996; 19:610-620.
9. Schwahn B, Schadewaldt P, Falfenberg N, Mönch E. Diurnal changes in plasma amino acids in maple syrup urine disease, *Acta Pediatr*. 1998;87:1245-1246.
10. Acosta, P. Maple Syrup Urine Disease (MSUD), Protocol 5. En: *The Ross metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols*, 4th edition. Editorial Ross Products Division, Ohio, USA, 2001; 74-102.
11. Ogier H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. En Fernández J, Saudubray JM, Den Berghe G. eds. *Inborn Metabolic Diseases*, capítulo 16. Editorial Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2000; 197-212.

12. Cornejo V, Raimann E, Petermann M, Godoy X, Colombo M. Enfermedad de la orina olor a jarabe de arce, Rev Chil Ped. 1994; 65(1): 32-37.
13. Raimann E, Jiménez M, Valiente A, De La Parra A, Cabello JF, Mabe P, Cornejo V. Neonatal presentation in maple syrup urine disease (MSUD) in Chile from 1989 to 2003, J Inherit Metab Dis. 2003; 26 (2):79.
14. Kaplan, P, Mazur A, Field,M, y cols. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease, J Pediatr. 1991; 119 (1):48-50.
15. Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En Colombo M, Cornejo V, Raimann E., eds. Errores innatos en el metabolismo del niño, capítulo 3. Editorial Universitaria, Chile, 2003; 71-125.

Dirigir la correspondencia a:

Profesora

Verónica Cornejo E.

UGEM

INTA, Universidad de Chile

Av. El Líbano 5524

Macul, Santiago

Teléfono: (56-2) 978 1491

e-mail: vcornejo@inta.cl