

CAPÍTULO 15 - ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Generalidades enfermedades metabólicas

Sofía Aros A.

Generalidades

Los errores innatos del metabolismo (EIM) o enfermedades metabólicas (EM) son individualmente poco frecuentes, pero han sido crecientemente identificados y son responsables de morbilidad severa, fundamentalmente del sistema nervioso central y de mortalidad. Se manifiestan en la edad pediátrica, desde las primeras horas de vida y hasta la adolescencia con síntomas y signos similares a otras patologías. No reconocerlas conduce a secuelas como desnutrición, convulsiones, retardo mental e incluso la muerte. La prevención de estas secuelas con un diagnóstico oportuno es el desafío al que se enfrenta el pediatra.

La mayoría son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva. La alteración de un gen se traduce en un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo. Con los exámenes de pesquisa y su aplicación más universal se ha demostrado una incidencia de cerca de 1:4.000 para el conjunto de las EM en varios países, hasta 1:1.500 en USA. Se ha informado que causan aproximadamente el 2% de los ingresos a unidad de tratamiento intensivo pediátrica, con mortalidad de 12% a 28%. Por las alternativas terapéuticas actuales, cada vez cobra mayor importancia su diagnóstico precoz.

Según fisiopatología y con perspectiva terapéutica se puede dividir los ECM en:

- Grupo 1. Enfermedades del metabolismo intermediario que llevan a una intoxicación por la acumulación de metabolitos tóxicos proximales al bloqueo. No interfieren con el desarrollo embriofetal. Presentan un intervalo de horas o días libre de síntomas y signos clínicos de intoxicación aguda o progresiva. Hipercatabolismo, fiebre, enfermedades intercurrentes y transgresión alimentaria pueden producir descompensaciones agudas. La mayoría son tratables. Incluye aminoacidopatías, la mayoría de las acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, intolerancia a azúcares, intoxicación por metales y porfirias.
- Grupo 2. Enfermedades del metabolismo intermediario que afectan la producción o la utilización de energía. Algunas pueden alterar el desarrollo embriofetal. Los síntomas son por déficit de energía en cerebro, hígado, miocardio y músculo. Algunos de ellos cuentan con tratamientos específicos, otros solo sintomático. Incluye: defectos mitocondriales (acidemias lácticas, defectos de cadena respiratoria, defectos de oxidación de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos) y defectos de energía citoplasmática.
- Grupo 3. Enfermedades que alteran la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas, como en el caso de enfermedades lisosomales o peroxisomales. Los síntomas son permanentes, progresivos y no se relacionan con la alimentación. Algunas son tratables.

Es necesario contar con un método clínico práctico y simple que permita una adecuada aproximación a estos cuadros, ya que clínicamente son difíciles de distinguir de otras enfermedades. Además la misma EM puede tener distintas presentaciones dependiendo de la severidad del defecto, la edad de comienzo y el estado de desarrollo del sistema nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colombo M, Raimann E, Cornejo, V. Errores innatos en el metabolismo del niño. Ed. Universitaria, Santiago 2007.
2. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 261-74.
3. Jouvét P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 461-5.

Clínica

J. Francisco Cabello A., Sofía Aros A.

Manifestaciones clínicas

El pediatra debe mantener un alto nivel de sospecha de los errores innatos del metabolismo (EIM) ante múltiples situaciones clínicas. Vistas en conjunto, las manifestaciones clínicas más frecuentes son vómitos recurrentes (patrón de vómito cíclico), desnutrición, convulsiones (en particular las mioclónicas), compromiso de conciencia intermitente y retardo mental. Buscar antecedente de consanguinidad y hermanos fallecidos.

Se distingue 4 formas de presentación clínica:

- Síntomas precoces en el periodo antenatal y neonatal o alteración metabólica neonatal aguda.
- Presentación en crisis aguda y/o recurrente de inicio más tardío.
- Síntomas progresivos y crónicos: Pueden ser síntomas generales (falla de crecimiento), musculares o neurológicos (retraso del desarrollo, deterioro neurológico, alteraciones siquiátricas).
- Otros síntomas específicos y permanentes.

Alteración metabólica neonatal aguda

El recién nacido (RN) responde de manera inespecífica a diversas noxas, entre ellas las EM, por lo que se recomienda pensar en ellas en paralelo a otras condiciones más frecuentes como sepsis o encefalitis neonatal. La mayoría son niños de término. El deterioro brusco con o sin causa aparente de un RN después de un periodo inicial normal es el signo más importante.

En este periodo se manifiestan principalmente enfermedad de la orina olor a jarabe de arce (MSUD), acidurias orgánicas, alteraciones del ciclo de la urea, tirosinemia y galactosemia.

a. Síntomas por acumulación de un tóxico:

- Mala succión, rechazo de la alimentación, vómitos explosivos, deshidratación.
- Hipotonía, letargo, progresivo compromiso de conciencia, coma.
- Convulsiones, especialmente si son intratables, mioclonías.
- Apneas centrales o ALTE (*apparent life-threatening event*).
- Olor especial del niño y de la orina. Ej: a azúcar quemada en MSUD, a pie sudado en acidemia isovalérica y aciduria glutárica tipo II, a orina de gato en déficit múltiple de carboxilasas.
- Ictericia, hepatomegalia, palidez (anemia hemolítica).
- Edema cerebral y hemorragia intracraneana.
- Compromiso hemodinámico y muerte.

b. Síntomas por alteración en el metabolismo energético:

- Suele no haber intervalo libre.
- Deterioro neurológico, hipotonía, miopatía.
- Miocardiopatía, falla cardíaca, muerte súbita.
- Hipoglicemia, hepatomegalia, disfunción hepática.
- Hiperlactacidemia.
 - Toda disfunción neurológica neonatal aguda debe ser analizada con glicemia, lactacidemia, amonemia, cuerpos cetónicos.
 - Esta crisis neonatal conduce, en un alto porcentaje de los pacientes, a la muerte o deja graves secuelas neurológicas y/o nutricionales.

Presentación aguda y recurrente de inicio más tardío

En general se dice que corresponde a un tercio de los EIM. El periodo libre es variable. Suele ser de 6 meses o al suspender lactancia materna, pero puede evidenciarse a cualquier edad. Generalmente se trata de un niño previamente sano, que puede presentar coma, ataxia, vómitos y acidosis. Entre crisis el paciente parece normal clínica y bioquímicamente, pero progresivamente se va produciendo deterioro cognitivo y retardo de crecimiento. Puede presentarse en relación a cambios nutricionales o la presencia de infecciones, o bien, aparecer en adolescentes o adultos jóvenes en relación a gatillantes como ingesta excesiva de proteínas, menarquia, cirugías o cualquier otro evento que produzca un estrés metabólico importante. Cada episodio puede derivar en mejoría espontánea o en muerte inexplicada.

Las formas de manifestación son diversas: Acidurias orgánicas (AO), alteraciones del ciclo de la urea, MSUD y defectos de oxidación de ácidos grasos, frecuentemente se manifiestan como episodios de hiperemesis y compromiso de conciencia progresivo que puede revertir o terminar en la muerte.

- En todo niño que presenta compromiso de conciencia se debe descartar un EIM. Siempre que se hace diagnóstico de encefalitis, jaqueca o intoxicación, se debe pensar en ellos y especialmente si hay cetoacidosis, hiperamonemia o aumento de ácido láctico.
- El mismo enfoque es válido para un paciente con episodios reiterados de vómitos explosivos, sobre todo si se agrega letargia y compromiso de conciencia.
- El episodio más severo, aparentemente inicial, puede ser precedido por alteraciones que han pasado inadvertidas como anorexia persistente, vómitos recurrentes, retardo del crecimiento, retardo progresivo del desarrollo, episodios de ataxia.

Síntomas progresivos y crónicos de espectro clínico muy variable

Muchas veces inadvertidos por años, los síntomas neurológicos y gastrointestinales son los de presentación más habitual.

- Retardo mental en fenilketonuria, enfermedades peroxisomales y mitocondriales.
- Retardo de crecimiento, desnutrición, vómitos y anorexia en AO, alteraciones del ciclo de la urea, acidosis láctica.
- Síndrome hipotónico en acidemia propiónica o metilmalónica y enfermedades de la cadena respiratoria.
- Micro o macrocefalia.
- Síndrome convulsivo, que puede aparecer en todas las EM, especialmente los espasmos masivos y las crisis mioclónicas.
- Distonías, nistagmo, estrabismo.

Otros síntomas específicos y permanentes:

- Dismorfias.
- Oculares: Cataratas, opacidades corneales, manchas rojo cereza, retinitis pigmentosa, luxación del cristalino. Alteraciones de la motricidad ocular en enfermedades lisosomales.
- Dermatológicos: Lesiones vesiculobulosas, ictiosis, fotosensibilidad, hiperqueratosis, angioqueratomas.
- Hematológicos: Anemia, leucopenia, plaquetopenia, alteraciones en función plaquetaria y en factores de coagulación.
- Otros: Miocardiopatía dilatada o hipertrófica, hepatoesplenomegalia, etc.

Diagnóstico diferencial

En el recién nacido con presentación aguda, la presencia de infección no descarta un EIM ya que la infección puede ser el factor desencadenante, o bien, el mismo EIM puede aumentar la predisposición a tener infecciones.

El carácter multisistémico y progresivo de los EIM hacen necesario reconocer patrones de síntomas, variables de paciente a paciente y cambiantes en el tiempo, más que enfermedades relacionadas a un único síntoma.

El diagnóstico diferencial se establece principalmente con asfixia perinatal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), otra patología neurológica, intoxicaciones.

Derivación a especialista

Se debe solicitar evaluación por especialista en enfermedades metabólicas a todo niño en quien se considere un EIM.

La sospecha clínica precoz por parte del pediatra es fundamental, así como la instauración de programas de pesquisa neonatal ampliada, que permitan extender los beneficios del programa hoy existente para fenilcetonuria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colombo M, Raimann E, Cornejo, V. Errores innatos en el metabolismo del niño. Editorial Universitaria, Santiago, 2007.
 2. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(5): 1113-27.
 3. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 261-74.
 4. Nyhan WL. When to suspect metabolic diseases. En *Inherited Metabolic Diseases 2010*, B, 15-23. Editores. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL.
-

Laboratorio

Sofía Aros A., Nancy Unanue M.

Ante la sospecha de una EM la toma de muestra para exámenes debe realizarse antes de indicar régimen cero, ya que al eliminar el sustrato que puede estar provocando la crisis, los exámenes resultarán falsamente normales. El laboratorio inicial debe ir orientado a encontrar metabolitos acumulados o a las consecuencias de cada EIM según sea el caso.

Se debe medir:

- Glicemia, gases en sangre, electrolitos plasmáticos (Anión Gap), hemograma con recuento de plaquetas, pruebas hepáticas y renales, estudio de coagulación.
- Amonemia, lactacidemia, cetonemia-cetonuria (en un RN siempre es anormal si es +).
- *Screening* metabólico en orina (Benedict, 2,4-DNPH, cloruro férrico, nitrosoaftol, nitroprusiato).
- Aminoacidemia-aminoaciduria.

Siempre "MUESTRA CRITICA" (tomada en el momento crítico) que incluye:

- Sangre sin anticoagulante centrifugada (separar 2-3 ml de plasma) y congelada a -20°C .
- Sangre en papel filtro (4-5 gotas de 1 cm de diámetro, homogéneas), secar a T° ambiente por 6 horas, guardar en bolsa de papel o plástico.
- Orina congelada a -20°C (20 ml).
- Líquido cefalorraquídeo si es posible (1 ml) congelado a -20°C .

Se debe consignar horas de ayuno, momento clínico de la enfermedad, aporte de glucosa y terapias (cualquier medicamento).

Esta muestra permitirá solicitar exámenes específicos una vez recibidos los resultados de los exámenes iniciales y luego de haber observado la evolución clínica. Dentro de ellos, espectrometría de masa en tándem (perfil de aminoácidos y acilcarnitinas), niveles de carnitina, ácido pirúvico, cuantificación de aminoácidos (realizados en Chile por el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas del INTA, U de Chile), ácidos orgánicos en orina, acilglicinas, ácidos grasos de cadena muy larga (enviados a centros de referencia en Estados Unidos), etc.

Ver Anexo Técnica de Toma de Muestras para Exámenes de Laboratorio (INTA).

Espectrometría de masa en tándem

Esta técnica utiliza dos espectrómetros en secuencia para medir la masa o peso molecular de una sustancia. Se usan estándares internos (isótopos estables) por lo que es un método cuantitativo y reproducible. Con esta técnica de laboratorio automatizada se logra separar aproximadamente 20 moléculas (aminoácidos y acilcarnitinas) y se generan perfiles característicos que permiten identificar, incluyendo algunas variantes de un mismo defecto, hasta 27 EIM. Esta técnica disminuye al mínimo la presencia de falsos positivos y al realizar relaciones entre los distintos metabolitos permite un diagnóstico más certero. Las enfermedades detectadas con este examen son:

Aminoacidopatías:

- Fenilquetonuria
- MSUD
- Citrulinemia
- Tirosinemia
- Hipermetioninemia
- Homocistinuria
- Aciduria argininosuccínica

Acidurias Orgánicas:

- Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa
- Deficiencia 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa
- Def. 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
- Def. 3-metilglutaconil-CoA hidratasa

- Deficiencia isobutiril-CoA deshidrogenasa
- Acidemia propiónica
- Acidemia metilmalónica
- Acidemia isovalérica
- Acidemia glutárica Tipo I
- Def. mitocondrial de acetoacetil-CoA tiolasa
- Def. múltiple de CoA carboxilasas

Defectos de beta oxidación ácidos grasos:

- Deficiencia carnitina/acilcarnitina translocasa (CAT)
- Deficiencia 3-Hydroxi-Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD)
- Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena mediana (MCAD)
- Deficiencia múltiple de Acil-CoA deshidrogenasa (MADD o acidemia glutárica-tipo II)
- Deficiencia neonatal de carnitina palmitoil transferasa -tipo II (CPT-II)
- Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD)
- Deficiencia de Acil-CoA hidroxil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCHAD)
- Deficiencia de proteína trifuncional (deficiencia TFP)
- Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy largas (VLCAD)

En una etapa posterior, según orientación clínica y con la ayuda del especialista se podrá solicitar exámenes específicos para establecer un diagnóstico certero. Las muestras deben tomarse con algunas precauciones especiales que están detalladas al final de este capítulo.

Rango de normalidad en EM

- Amonemia: hasta 0,8 mcg/ml o 47 mMol/l. En recién nacido hasta 1,2 µg/ml.
- Lactacidemia: hasta 22 mg/dl o 2,4 mMol/l.
- Ácido Pirúvico: 0,3 a 0,7 mg/dl.
- Carnitina: mayor de 40 nMol/ml.

Algunas orientaciones diagnósticas:

1. Cuerpos cetónicos (CC) en orina (+), amonemia (A) elevada, glicemia (G) y lactacidemia (L) normales = MSUD.
2. CC (+), A muy elevada, G normal o baja, L normal, ACIDOSIS y neutropenia = acidurias orgánicas.
3. A muy elevada, resto normal = alteración del ciclo de la urea.
4. Falla hepática, G muy baja = glicogenosis, galactosemia, fructosemia.
5. Hipoglicemia con CC(-) = defectos de oxidación de ácidos grasos.
6. Hiperlactacidemia = AO, enfermedades mitocondriales y glicogenosis tipo I.

Técnicas para toma de muestra de exámenes de laboratorio

En toda muestra debemos ser cuidadosos en su rotulación, indicar la edad del paciente, probable diagnóstico e informar si el paciente está tomando uno o más medicamentos, ya que pueden alterar el resultado en algunos exámenes. Además se debe consignar las horas de ayuno.

1. Amonio: La muestra de sangre (1 cc) debe ser tomada en un tubo con anticoagulante 0,1 cc de EDTA Titriplex III. Mezclar suavemente y centrifugar inmediatamente a 2.000 rpm por 10 minutos, separar el plasma y congelarlo a -20°C. Enviar la muestra congelada (libre de hemólisis). Debido a la gran inestabilidad de los niveles de amonio, se sugiere que la muestra se procese a la brevedad, ya que los niveles de amonio en plasma son estables sólo 3,5 horas a 4°C.
2. Ácido láctico en plasma: Extraer 1 cc de sangre venosa sin ligadura, cuidando que no se contamine con sudor; en un tubo con 0,1 cc de una solución de oxalato de potasio (0,8 g%) y oxalato de amonio (1,2 g%) como anticoagulante. Mezclar suavemente y centrifugar inmediatamente a 2.000 rpm por 10 minutos, extraer el plasma y congelarlo. El nivel de lactato es estable 48 horas a 4°C y 1 mes a -20°C. Ácido láctico en LCR: Enviar 0,2 cc de LCR, congelado a -20°C.
3. Ácido pirúvico: Extraer 1 cc de sangre venosa, sin ligadura, colocarla suavemente en un tubo con 2 cc de ácido perclórico al 8% frío (4°C). Debe agitarse de inmediato, centrifugar a 2.000 rpm por 10 minutos y guardar el sobrenadante a -20°C. El paciente debe tener un ayuno previo de 3 horas. Los niveles de son estables 1 mes a 4°C.

4. Carnitina total libre y esterificada: Extraer 1 cc de sangre venosa en un tubo sin anticoagulante. Centrifugar inmediatamente a 2.000 rpm por 10 minutos y congelar el plasma (-20°C). El paciente debe tener 3 horas de ayuno.
5. Ceruloplasmina: Extraer 1 cc de sangre, sin anticoagulante, centrifugar a 2.000 rpm por 10 minutos, separar el suero y mantenerlo a -20°C. Al menos 3 horas de ayuno.
6. Aminoacidemia: Tomar una muestra de 1 cc de sangre sin anticoagulante, centrifugar a 2.000 rpm por 10 minutos y enviar el suero a 4°C (en hielo). El paciente debe estar con ayuno mínimo de 3 horas.
7. Aminoaciduria y/o *screening* metabólico: Enviar 10 a 15 cc de muestra de orina fresca a 4°C.
8. Determinaciones cualitativas de ácido metilmalónico, ácido orótico, cromatografía de azúcares, citrulina. Enviar 10 a 15 cc de orina fresca a 4°C, en hielo.
9. Determinaciones cuantitativas de ácido orótico. Enviar 10 a 15 cc de orina fresca a 4°C, en hielo. Test de alopurinol, recolectar orina de 24 horas en 4 frascos, cada uno con la orina de 6 horas.
10. Cromatografía de aminoácidos en LCR: Enviar 0,5 cc de muestra en frío.
11. Galactosemia (determinación de galactosa 1-fosfato uridil transferasa): Enviar 3 gotas de sangre en una tarjeta de papel filtro S&S 903 o similar. Enviar inmediatamente ya que esta enzima es inestable a temperatura ambiente.
12. Cuerpos cetónicos: Tomar 2 cc de sangre venosa con el paciente en reposo en un tubo con 2 cc de ácido perclórico 1M (o al 6%). Mezclar por inversión varias veces. La muestra se debe enviar refrigerada inmediatamente, de no ser posible, se puede mantener congelada por máximo 72 horas.
13. Cuantificación de aminoácidos en sangre: Extraer 1 cc de sangre venosa sin anticoagulante, centrifugar a 2.000 rpm por 10 minutos, extraer el suero y enviar congelado. El paciente debe tener un ayuno previo de a lo menos 6 horas o 3 horas si el paciente es lactante.
14. Cuantificación de aminoácidos en orina: Enviar 5 cc de orina, recolectada durante 24 horas o enviar 5 cc de la primera orina de la mañana. La muestra debe transportarse en frío (no congelada).
15. Cuantificación de aminoácidos en LCR: Enviar 0,5 cc de LCR en frío.
16. *Screening* neonatal, acilcarnitinas, *screening* neonatal ampliado: Enviar 4 ó 5 gotas de sangre de vena periférica en una tarjeta de papel filtro S&S 903 o 02992.
17. Hexosaminidasa: Enviar 2 cc de sangre sin anticoagulante, mínimo 0,5 cc. Centrifugar sangre para separación de suero y enviar suero congelado con unidad refrigerante o hielo seco.
18. Beta-glucuronidasa: Enviar 2 cc de sangre sin anticoagulante, mínimo 0,5 cc. Centrifugar sangre para separación de suero y enviar suero congelado con unidad refrigerante o hielo seco.
19. *Screening* mucopolidosis: 2 cc de sangre sin anticoagulante, mínimo 1 cc. Centrifugar muestra, separar suero y enviar suero congelado.
20. *Screening* heredodegenerativo: Enviar 12 cc de sangre con 0,7 cc de heparina. Incluye: hexosaminidasa A y B, beta-galactosidasa y arilsulfatasa A. Enviar muestra el mismo día, para evitar destrucción de las enzimas a medir.
21. Mucopolisacáridos: Se requiere orina de 24 horas, en un frasco limpio, mantenido en lugar fresco (de preferencia en el refrigerador). Enviar al laboratorio en plazo de 24 h., de lo contrario congelar la muestra y enviar con refrigerantes. Este examen incluye: Test de Berry (cualitativo), test de DMB (cuantitativo) y electroferesis de mucopolisacáridos.
22. Beta-galactosidasa: Enviar 10 cc de sangre tomada con 0,5 cc de heparina. La muestra debe agitarse bien y de inmediato.
23. Arilsulfatasa A y B: Enviar para la medición de cada una, 10 cc de sangre tomada con 0,5 cc de heparina. La muestra debe agitarse bien y de inmediato.
24. Beta-glucosidasa: Enviar 10 cc de sangre tomada con 0,5 cc de heparina. La muestra debe agitarse bien y de inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colombo M, Raimann E, Comejo, V. Errores innatos en el metabolismo del niño. Ed. Universitaria, Santiago 2007.
2. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(5): 1113-27.
3. Nyhan WL. When to suspect metabolic diseases. En *Inherited Metabolic Diseases* 2010, B, 15-23. Editores. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL.
4. www.inta.cl/cedinta/labmeta.

Terapia de urgencia

J. Francisco Cabello A.

El tratamiento de urgencia es sintomático y habitualmente se aplica sin conocimiento del diagnóstico específico subyacente. En la mayoría de los EIM con descompensación aguda, el seguimiento a largo plazo está inversamente relacionado al tiempo que transcurre entre el comienzo de los síntomas y el inicio de la terapia de urgencia.

El objetivo de estas medidas es restablecer el balance metabólico a través de los siguientes mecanismos:

- Eliminar un sustrato que al acumularse es tóxico Ej: fenilalanina, galactosa.
- Suplementar un producto que no se sintetiza posterior al bloqueo enzimático Ej: arginina, tirosina.
- Suplementar coenzimas deficitarias Ej: piridoxina.
- Estimular vía alternativa que disminuya la sustancia tóxica.
- Unir el tóxico a otra sustancia para generar un complejo no tóxico que se excrete por orina Ej: carnitina.
- Suplementar deficiencias bioquímicas secundarias a la EM o al tratamiento.

Grupo 1. Principios de la terapia: Suspender ingesta de los precursores, frenar catabolismo endógeno y detoxificar.

Grupo 2. ECM con disminución de la tolerancia al ayuno. Principio de la terapia: Administración de glucosa.

ECM con alteración del metabolismo energético mitocondrial. Principios de la terapia: Corrección de la acidosis. Limitar aporte de glucosa.

Grupo 3. ECM sin tratamiento específico disponible: Enfermedades peroxisomales, desórdenes de glicosilación, déficit de sulfito oxidasa. Tratables con reemplazo enzimático: Enfermedad de Gaucher y enfermedad de Fabry.

ECM con alteraciones de neurotransmisión. El tratamiento de urgencia está disponible en déficit de vitamina B6 y ácido folínico. En todo recién nacido con encefalopatía convulsiva debe hacerse una prueba con piridoxina y ácido folínico.

En el paciente críticamente enfermo el tratamiento debe comenzar de inmediato y será inevitablemente inespecífico.

Medidas generales

- Practicar exámenes generales y tomar “muestra crítica”.
- Soporte vital y estabilización clínica.
- Mantención hidroelectrolítica y del equilibrio ácido-base: Corregir la acidosis metabólica con bicarbonato si el pH es <7,10 o bicarbonato <10 mEq/l.
- Mantener hidratación adecuada con control de diuresis y densidad urinaria.
- No aportar lactato.
- Tratar infecciones que pueden agravar o mantener la acidosis.
- Controlar natremia.

Evitar producción endógena de metabolitos tóxicos y favorecer anabolismo:

- Régimen cero en las primeras 24 horas, suero glucosado 10% (según hipoglicemia o por ingesta calórica aportando 6-8 mg/kg/min. de carga de glucosa inicialmente). Considerar

que el ayuno prolongado es perjudicial y debe ser mantenido la menor cantidad de tiempo posible.

- Al segundo día lípidos para prevenir catabolismo proteico (0,5-2 g/kg/día).
- Lograr un aporte lo más cercano posible a 100 cal/kg/día para frenar catabolismo endógeno.
- Tratar de mantener glicemia entre 100 y 150 mg/dl.
- Tanto los carbohidratos como los lípidos se deben dar inicialmente por vía endovenosa, pero se debe usar la vía enteral lo más pronto posible (mezclas de polímeros de glucosa y triglicéridos de cadena mediana utilizando una bomba de infusión continua). Iniciar fórmulas metabólicas específicas según diagnóstico confirmado.
- Aporte proteico, suspender siempre que exista la sospecha de un trastorno metabólico con compromiso clínico significativo, aun sin diagnóstico claro, especialmente en RN, si el amonio sobrepasa los 300 µg/dl y si hay una acidosis metabólica con grave cetoacidosis. En niño con diagnóstico conocido, suspender siempre que la amonemia sea mayor de 1,7 µg/ml. Si es menor que ese valor puede reducirse el aporte al 50% de lo habitual para ese niño. Esta suspensión debe prolongarse por el menor tiempo posible (24-48 horas) y apenas las condiciones metabólicas lo permitan, reiniciar aporte proteico, comenzando con 25%-50% de los requerimientos, aportando proteínas de alto valor biológico. Nunca esperar más de 48-72 horas para reiniciar alimentación enteral.

Suplemento de sustratos:

- L-Carnitina, a todos estos pacientes. Transporta ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria para obtener energía y elimina ácidos orgánicos y otros metabolitos intermediarios.
Dosis: 150-400 mg/kg/día (endovenoso u oral) en infusión continua o fraccionada en 3 dosis.
- Arginina, como aminoácido esencial, también en todos los casos hasta no aclarar etiología. Solamente no es útil en argininemia.
Dosis: Clorhidrato de arginina al 10% 0,6 g/kg a pasar en 90 minutos endovenoso (EV) o L-Arginina oral 210 mg/kg/día.
- Fenilacetato de sodio y benzoato de sodio EV si está disponible, especialmente al sospechar defectos del ciclo de la urea.
Dosis: 250 mg/kg/día cada uno, en dosis de carga por 90-120 minutos. Luego igual dosis en 24 horas, hasta lograr cambiar a vía oral. En niños >20 kg usar 5,5 g/m² de superficie corporal.
- Biotina, Tiamina y B12 siempre
Dosis: Biotina oral 10-20 mg/día
Tiamina oral 50 mg/día
Vitamina B12 intramuscular 1-2 mg/día

Idealmente el tratamiento nutricional intensivo más lo anteriormente señalado debieran mejorar el cuadro. Terapias más específicas de la enfermedad se inician cuando se tenga diagnóstico definitivo y consisten básicamente en restringir los compuestos específicos involucrados en el defecto enzimático. Si los exámenes fueran negativos, a las 48 horas aportar leche materna o fórmula de bajo contenido proteico.

En caso que esto no ocurra en 24 a 48 horas, se debe considerar:

Remoción de sustancias tóxicas:

- Hemofiltración: Método más efectivo.
- Peritoneodiálisis: Se puede realizar con solución isotónica con bicarbonato. En general se observa mejoría clínica en 24 horas. Tiene el riesgo de producir hipoalbuminemia, agravando el estado de hipercatabolismo.

– Hemodiálisis: Muy efectiva en todos los casos.

Las indicaciones de ellas son:

- Amonemia mayor o igual a 5 mcg/ml o 500 mcg/dl (hiperamonemia severa).
- Cetoacidosis grave.
- Compromiso de conciencia progresivo.
- Convulsiones.
- Coma.

La mejoría clínica con diálisis aparece en forma variable, a las 24-48 horas en las acidurias orgánicas y, entre 3 y hasta 7 días, en las alteraciones del ciclo de la urea.

Otras terapias: En los últimos años han aparecido nuevas alternativas terapéuticas que han transformado a este grupo de patologías en tratables en su mayoría, lo que exige al pediatra mantenerse informado del rápido avance en esta área. Además de los enfoques ya mencionados, hoy contamos con terapia de reemplazo enzimático (enfermedad de Gaucher, Fabry, Pompe, mucopolisacaridosis I, II y VI), terapia de inhibición de sustrato (tirosinemia tipo I) y una activa línea de producción en diferentes compañías de biotecnología que ofrece a nuestros pacientes la alternativa de estudios clínicos cuando no contamos con terapias específicas. El trasplante de médula ósea aún es una alternativa para algunas enfermedades como la adrenoleucodistrofia ligada al X.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(5): 1113-27.
2. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 261-74.
3. Jouvét P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 461-5.

Pesquisa neonatal

Sofía Aros A.

Desde 1991, en Chile, la pesquisa masiva de hipotiroidismo congénito y de fenilcetonuria ha permitido evitar el desarrollo de alteraciones neurológicas severas en un número importante de niños. En la actualidad, el uso de la espectrometría de masa en tándem (EMT) complementada con técnicas fluorométricas y colorimétricas, ayuda a pesquisar precozmente y aproximarse inicialmente a la mayoría de los errores innatos del metabolismo y otras patologías congénitas, pero aun así es imposible reconocerlas todas. En varios países el uso de EMT en todos los recién nacidos ha permitido evitar morbilidad y mortalidad en un importante porcentaje de niños portadores de EIM. Aunque poco frecuentes, la gravedad de las manifestaciones clínicas y secuelas de las EM, sumado a las posibilidades actuales de tratamiento exitoso en muchas de ellas, obliga a estar familiarizado con la posibilidad de detectar estas enfermedades antes que sean evidentes. La aplicación masiva de pruebas de pesquisa neonatal debiera ir acompañada de la posibilidad de acceder a las terapias y controles adecuados.

En Chile, se dispone de la pesquisa neonatal ampliada (PNA) que se realiza en Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Incluye la toma de fenilalanina (PKU), perfil de aminoácidos y de acilcarnitinas por técnica de espectrometría de masa en tándem y agrega hormona tiroestimulante (TSH), 17-OH progesterona (hiperplasia suprarrenal congénita), galactosa 1P-uridiltransferasa (galactosemia), tripsina inmunorreactiva (fibrosis quística) por fluorometría, biotinidasa (déficit de biotinidasa) y galactosa total (galactosemia) por técnica colorimétrica.

También está disponible IVX a través de Laboratorio Chile y StepOne, que agregan a lo anterior la detección de otros EIM (llegando a 33-35 patologías), deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, enfermedad de células falciformes, otras hemoglobinopatías, estudio complementario de deficiencia de galactokinasa y galactosa-4 epimerasa en galactosemia, enfermedades lisosomales, entre otras.

Los esfuerzos actuales de los laboratorios de tamizaje neonatal están dirigidos a lograr pruebas con alta sensibilidad y especificidad que identifiquen a los pacientes afectados minimizando la tasa de falsos positivos. La implementación de test secundarios (*second-tier tests*), definidos como métodos alternativos aplicables a la misma muestra de sangre utilizada originalmente, permite mejorar la especificidad y asegurar de mejor forma un diagnóstico, antes de informar al médico y a los padres de dicha alteración.

La responsabilidad del pediatra de informar a los padres de todo RN de la posibilidad de pesquisa ampliada, el manejo adecuado y confidencial de esa información, la posibilidad de manejo oportuno y terapia específica, el acceso a consejo genético y la regulación estricta de los laboratorios que ofrezcan estos métodos son tareas aún pendientes en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen B, Mei J, Kalman L, y col. Good laboratory practices for biochemical genetic testing and newborn screening for inherited metabolic disorders. CDC, MMWR Recommendations and Reports April 6, 2012 Vol 61, N° 2.
2. www.inta.cl/cedinta/labmeta.

