



**urgencias
metabólicas**
**en el periodo neonatal
y del lactante**

P. Sanjurjo Crespo

urgencias metabólicas

en el periodo neonatal y del lactante

P. Sanjurjo Crespo

Catedrático de Pediatría.

Director del Departamento Universitario de Pediatría UPV/EHU.
Coordinador Unidad de Metabolismo. Hospital de Cruces. Bilbao.

ergon

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© 2004 ERGON
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 84-8473-318-1
Depósito Legal: M-49817-2004

Índice

Introducción	7
Organización general diagnóstica de los EIM	9
Conceptos de <i>screening</i> neonatal y diagnóstico metabólico urgente	11
Mensajes para enfrentarse a los EIM de debut agudo	15
Síndromes bioquímicos y clínicos más habituales como forma de presentación	21
Aspectos de la anamnesis familiar y de la genética	27
Datos de la exploración física	29
Aspectos del manejo terapéutico	33
Necesidad de <i>stock</i> de fármacos especiales en los hospitales terciarios	35
Conclusiones	41
Bibliografía recomendada	43

Introducción

El motivo de esta monografía es el aportar una nueva herramienta que esperamos útil, especialmente para neonatólogos y expertos en unidades de lactantes. También el pediatra general puede de alguna manera verse beneficiado por lo que aquí se expone.

La presentación clínica de una enfermedad metabólica en el periodo neonatal y del lactante suele conllevar una necesidad diagnóstica inmediata y, a la vez, una terapéutica urgente que pueden originar ansiedad al profesional, de cuya única pe-

ricia y sentido clínico van a depender en muchas ocasiones el porvenir del paciente. Quiero recordar además que frecuentemente estas decisiones iniciales no suelen contar con la posibilidad de colaboración momentánea de un experto en esta temática. Esta necesaria secuencia diagnóstico-terapéutica urgente obliga al clínico a tener unos esquemas muy claros de actuación ordenada, a la que espero poder contribuir a lo largo de la monografía, especialmente con los distintos esquemas y algoritmos que se exponen.

Organización general diagnóstica de los EIM

Se establece sobre un eje central (Fig. 1): *incrementar la sospecha diagnóstica* por parte de neonatólogos, expertos en unidades de lactantes y pediatras de atención primaria, que son los profesionales con los que suele tener lugar el primer contacto clínico del paciente. Posteriormente, después de un enfoque diagnóstico preliminar y una muy probable actuación terapéutica entra en función el "experto", para luego volver a compartir de alguna manera el seguimiento clínico de los pacientes. De modo que los gru-

Estrategia diagnóstica de los errores innatos del metabolismo

Objetivo

- Estimular al neonatólogo y al pediatra general a incrementar la sospecha diagnóstica de estas enfermedades

Figura 1.

pos de pediatras a los que preferentemente va dedicada esta monografía entran en juego tanto al principio como al final del proceso (Fig. 2).

Organización diagnóstica de los errores innatos del metabolismo

Sospecha diagnóstica: neonatólogo y pediatra general

Diagnóstico específico: centro terciario y de referencia

Seguimiento clínico compartido: experto, neonatólogo y pediatra



Figura 2.

Conceptos de *screening* neonatal y diagnóstico metabólico urgente

Dentro de la organización general diagnóstica de los EIM, en las figuras 3 y 4 se sintetizan los conceptos de *screening* neonatal y diagnóstico metabólico urgente. Ambas actuaciones son una fuente independiente y complementaria diagnóstica de gran importancia y trascendencia en esta patología.

El **screening**, detección, cribaje o triada **neonatal** (Fig. 3) es una excelente fuente diagnóstica para aquellos EIM que cumplen determinados requisitos, definidos en 1968 por Wilson y Junger pero que mantienen casi toda su vi-

gencia. Podrían establecerse tres criterios mayores:

1. Que la enfermedad a detectar cuente con un tratamiento eficaz que, o bien consiga *evitar* su desarrollo clínico, o al menos propicie la posibilidad de una intervención temprana que consiga *modificar* el curso clínico y el pronóstico: como ejemplo del primer apartado de este criterio estarían el hipotiroidismo y la fenilcetonuria y del segundo, la mucoviscidosis.
2. Que exista un test bioquímico suficientemente sencillo, sensible y espe-

Organización diagnóstica de los EIM *screening* neonatal

- Elegir adecuadamente el tipo de enfermedades a detectar
- Conseguir una cobertura cercana al 100%
- Obtener una sólida estructura para mantenerse ininterrumpidamente y dinamizar posibles implementaciones
- Tener en cuenta los aspectos éticos recomendados
- Estar engranados con las unidades de seguimiento clínico

Figura 3.

Organización diagnóstica de los EIM diagnóstico metabólico urgente

- Impulsar y mejorar la sospecha clínica inicial
- Ofertar un **paquete analítico mínimo** en todos los hospitales y mejorar la oferta analítica
- Contar con sistemas de envío a centros de referencia bioquímicos
- Establecer una adecuada conexión de la atención primaria con las unidades de seguimiento clínico

Figura 4.

cífico para poder ser aplicado con garantías en una población numerosa de recién nacidos.

3. Que los equipos de detección neonatal estén perfectamente engranados con las unidades de seguimiento clínico, para garantizar que los casos detectados en el programa van a ser correctamente seguidos y tratados evitando el desarrollo natural de la enfermedad (lo que además valida el propio programa de *screening*).

Otros criterios son interesantes sobre todo en cuanto a aspectos sociosanitarios o de puesta en marcha del programa: relación coste-beneficio, lograr una cobertura analítica cercana al 100%, establecer prioridades en las enfermedades a detectar, etc.

Las modernas posibilidades metodológicas de *screening* neonatal, como el *microarrays*, que posibilitan la búsqueda de un número elevado de mutaciones o el *tándem-masas* que es capaz de detectar un número elevado de aminoacidopatías, acidemias orgánicas, trastornos de β -oxidación, acentúan más si cabe la necesidad

de la estrecha colaboración ya mencionada entre los centros de *screening* y las unidades de seguimiento clínico.

La generalización del *tándem masas* (MS/MS) como metodología general de *screening* de EIM plantea una problemática que puede sintetizarse en los siguientes puntos:

- a) Sería necesario concretar la ubicación y el número de unidades necesarias para ofertar cobertura a todo el Estado, decisión compleja debido a las transferencias autonómicas en esta materia y posibilidad de agravios comparativos.
- b) El diagnóstico precoz de algunas enfermedades detectadas mediante MS/MS no varía mucho la historia natural de la enfermedad a pesar de instaurar una intervención terapéutica precoz: en el caso de la galactosemia, el tipo de mutación juega un papel decisivo en el desarrollo clínico de complicaciones aun en los niños en que se retiró la lactosa precozmente.
- c) Bastantes alteraciones bioquímicas ofertadas por el MS/MS no se tradu-

cen después en patología: alteración de la prolina, de la eliminación de etilmalónico, etc. Su detección puede generar angustia familiar innecesaria e incremento de trabajo en las unidades de seguimiento.

A mi juicio lo más importante estriba en que antes de implantar esta metodología se estudie si el equipo de seguimiento clínico está capacitado para: a) interpretar los datos, b) efectuar los diagnósticos diferenciales, y c) iniciar una intervención terapéutica correcta. En todo caso la relación entre el centro de *screening* mediante MS/MS y las unidades de seguimiento debe ser estrecha y permanente.

Diagnóstico metabólico urgente es la metódica que debe cubrir: 1) aquellas enfermedades metabólicas con debut clínico en el periodo neonatal inmediato y, por tanto, sin intervalo libre, incluso con síntomas prenatales; 2) las que inician sintomatología algo más tardíamente pero aún sin poseer resultados del *scree-*

ning; y 3) todos los EIM no subsidiarios de *screening* neonatal con expresión clínica de carácter agudo o subagudo.

Este sistema diagnóstico es una de las razones de la presente monografía y precisa:

- a) De la pericia clínica de los profesionales de las unidades de recién nacidos y lactantes, que intuyan o sospechen la posibilidad de una de estas entidades.
- b) De la posibilidad de contar con un paquete analítico pactado para realizar en cualquier momento, útil también para el seguimiento de los pacientes y que después comentaremos.
- c) Contar con servicios eficaces de envío de muestras a las unidades de referencia bioquímica.
- d) Disponer en el propio hospital de un grupo de fármacos de uso metabólico urgente (ejemplo: quelantes de amonio, arginina, NTBC, dicloroacetato), aspecto que será tratado en el apartado correspondiente.

Mensajes para enfrentarse a los EIM de debut agudo

Dado que el grupo de pediatras anteriormente descrito juega tan importante papel en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes y que se trata de una patología inhabitual y compleja, los expertos debemos paliar, en lo posible, la desazón profesional que puede aparecer en los compañeros no especialmente avezados en este tema, ofreciendo la información pertinente en forma de mensajes, esquemas y algoritmos diagnósticos. Probablemente el primero de estos mensajes, expuesto en la figura 5, deba ser el de *estimular el conocimiento* y algunas de las carac-

Mensaje 1

Incrementar la sospecha diagnóstica:

Conocimiento de su existencia y peculiaridades: rareza y diversidad

Figura 5.

terísticas más relevantes de los EIM, como son la mezcla de baja frecuencia y diversidad de las que deriva la dificultad del enfoque.

Un ejemplo claro de la diversidad de esta patología puede observarse en la figura 6, donde se aprecia que existen diferentes grupos de estas enfermedades con y sin alteraciones bioquímicas de expresión aguda, que a su vez admiten diversos subgrupos y que en conjunto engloban varios cientos de entidades nosológicas en el periodo neonatal o del lactante.

El segundo mensaje que considero de interés (Fig. 7) es que los síntomas iniciales de un EIM de debut agudo son de difícil diferenciación, sobre todo en el periodo neonatal, con los de otras enfermedades más frecuentes (hemorragia cerebral, sepsis, insuficiencia cardíaca) debido al *escaso repertorio sintomatológico* característico de esta época de la vida.

Grupos clínicos (modificado de Saudubray)

A: Con alteraciones bioquímicas de «expresión aguda» **Entidades más frecuentes**

Grupo I:	Con manifestaciones clínicas tipo «intoxicación»	
Subgrupo Ia:	Sin deshidratación ni cetoacidosis grave:	MSUD
Subgrupo Ib:	Con deshidratación y cetoacidosis:	MMA, PA, IVA
Subgrupo Ic:	Con hiperamonemia:	Defectos del ciclo de la urea
Grupo II:	Con manifestaciones clínicas tipo «déficit energético» (neurológicas y musculares fundamentalmente)	
Subgrupo IIa:	Con fallo orgánico aislado o multisistémico:	Trastornos de la β -oxidación
Subgrupo IIb:	Con hipotonía/polipnea, acidosis:	Acidosis láctica
Grupo III:	Con afectación hepática/hipoglucemia	
Subgrupo IIIa:	«Pura»:	Glucogenosis
Subgrupo IIIb:	Con ictericia/insuficiencia hepática:	Galactosemia/fructosemia/ tirosinemia

B: Sin alteraciones bioquímicas de «expresión aguda»

Grupo IV:	Predominio de convulsiones:	NKH, SO, enzimas peroxisómicas
Grupo V:	Tesaurismosis:	Enfermedades lisosómicas y peroxisómicas

Figura 6. Enfermedad metabólica neonatal.

Mensaje 2

En la época neonatal el repertorio sintomático es limitado y la expresión clínica de los EIM se confunde con patología neonatal más habitual: sepsis, hemorragia i.v., insuficiencia cardíaca.

Figura 7.

Para intentar establecer una base para el diagnóstico diferencial, en la figura 8 se exponen tres fases características de la manera en que una enfermedad

metabólica suele aflorar en la época neonatal. Así, suele existir una fase inicial de comienzo de síntomas (polipnea, hipotonía, rechazo alimentación) verdaderamente confundibles con otro tipo de patología neonatal y en la que la única pista diagnóstica que puede conducir a la sospecha de un EIM es la posible existencia de un intervalo libre de síntomas, que suele ser de 2-3 días pero que puede aisladamente alcanzar incluso dos semanas, especialmente en los alimentados con lactancia materna. Después se

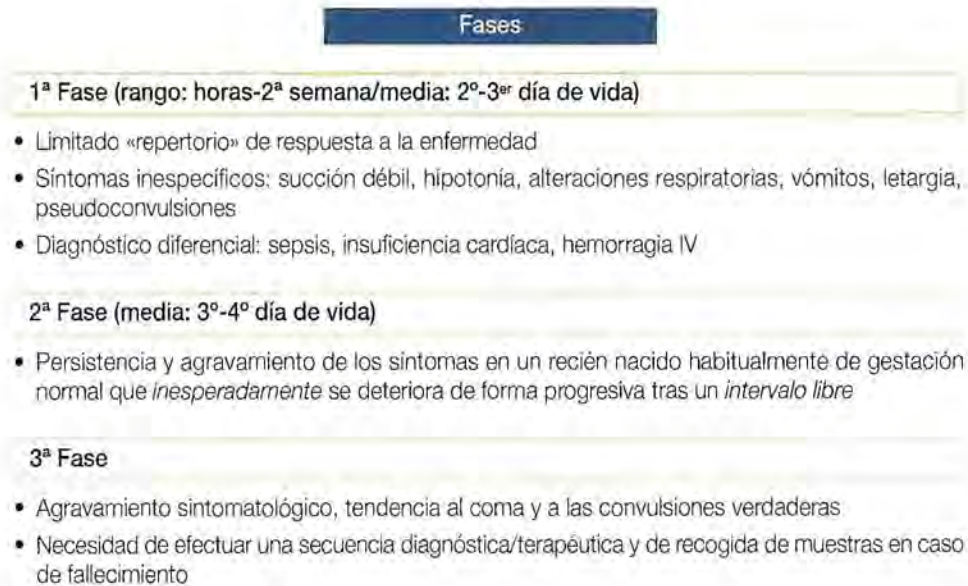


Figura 8. Urgencia metabólica en el periodo neonatal.

entra en una 2ª fase caracterizada por el agravamiento de los síntomas iniciales a pesar de haber instaurado las medidas correctoras hidroelectrolíticas y hemodinámicas habituales, en un neonato con gestación y periodo neonatal inmediato con frecuencia normales, *cuya patología es, de alguna manera, inesperada*. Por fin, una tercera y última fase de progresión rápida de la enfermedad, con tendencia a las convulsiones, coma y grave insuficiencia respiratoria. Obviamente en esta fase se requiere, además de una cierta orientación diagnóstica mediante un petitorio analítico que comentaremos a continuación, iniciar medidas correctoras con *cierta especificidad* respecto

al dato bioquímico o clínico más relevante: acidosis, hipoglucemia, hiperamoniemia, convulsiones mantenidas, insuficiencia respiratoria, ...

El tercer mensaje (Fig. 9) sería: ¿cómo debemos actuar ante la sospecha de un EIM de comienzo neonatal? En la figura 10 se desarrolla cronológicamente un esquema de trabajo ante un posible EIM. En primer lugar debemos cotejar posibles datos bioquímicos del *screening* neonatal, sobre todo si existe un programa instaurado de tándem-masas y la enfermedad presenta un intervalo libre suficiente (2-4 días). En segundo lugar, solicitar una rutina analítica estándar previamente pactada con los expertos y el

Mensaje 3

¿Cómo debemos actuar ante una sospecha de EIM de debut neonatal agudo?

Figura 9.

laboratorio y cuya realización con carácter de urgencia debe estar disponible a cualquier hora y en cualquier hospital que atienda un número razonable de recién nacidos. En la figura se apunta un protocolo que incluye aminoácidos: la determinación de aminoácidos plasmáticos urgentes es de una enorme utilidad puesto que cubre una amplia gama de grupos de enfermedades metabólicas (acidemias orgánicas, aminoacidopatías, trastornos del ciclo de la urea). En todo

caso si no son analizados con urgencia inmediata deben poder realizarse en las siguientes 24-48 h como máximo. En este sentido la existencia de un *screening* neonatal basado en el tándem-masas puede en parte paliar el problema. La utilización del test de DNPH (dinitrofenilhidrazona) se mantiene de protocolos antiguos por la facilidad de realización y su especificidad para el diagnóstico de la enfermedad del jarabe de arce, pero puede también ser obviado si se realiza *screening* por tándem-masas. En tercer lugar y muy enfáticamente, *no se debe demorar la actuación terapéutica* esperando un diagnóstico ya específico. Es necesario actuar de inmediato sobre el paciente corrigiendo su desequilibrio bioquímico (acidosis, hipoglucemia, hipera-

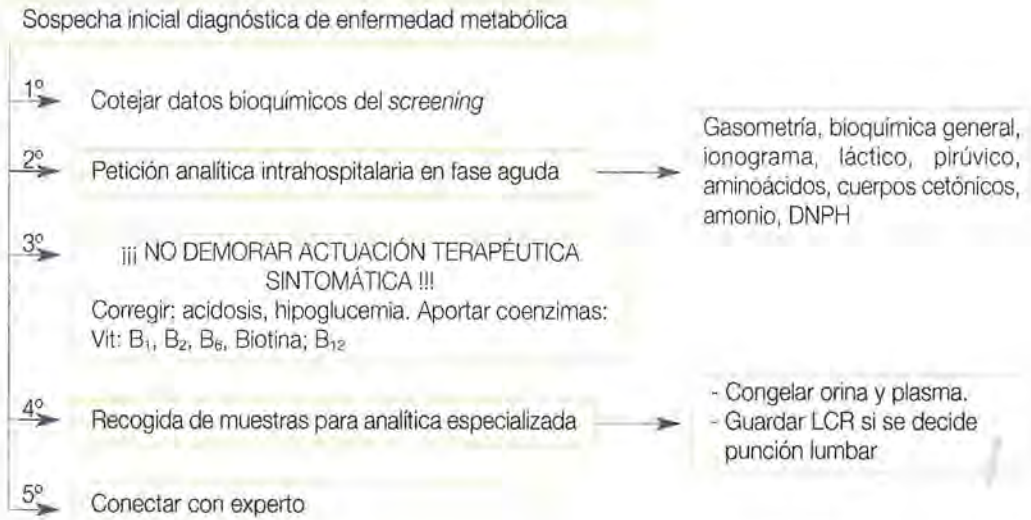


Figura 10.

moniemia) o clínico (convulsiones, hipotensión, insuficiencia cardíaca o respiratoria). En cuarto lugar, recoger y guardar adecuadamente muestras biológicas (incluido LCR si se realiza una punción lumbar) y por fin, en quinta instancia, conectar con un experto. Aun dispuesta cronológicamente en último lugar, la co-

nexión con el experto es aleatoria, dependiente de la hora y su disponibilidad; por supuesto, podría ser lo primero a realizar, por ejemplo, en horario de trabajo regular. Si el hospital no dispone de un experto específico en EIM puede conectarse con él por medio de la vía telefónica, fax, e-mail...

Síndromes bioquímicos y clínicos más habituales como forma de presentación

En la figura 11 se formulan tres preguntas respecto a la forma de presentación de los principales síndromes bioquímicos: ¿a qué síndromes nos enfrentamos con mayor frecuencia?, ¿cuáles suelen ser sus enfermedades de base correspondientes? y, por fin, ¿qué tratamiento o medidas iniciales son las más comunes y aconsejables en cada síndrome?

La figura 12 define un algoritmo en tres filas o niveles: superior, medio e inferior. El superior comprende los cinco síndromes bioquímicos principales que abarcan más del 90% de las posibles presentaciones de EIM: 1) hiperamoniemia, 2) cetoacidosis, 3) hipoglucemia aislada o con hepatomegalia, 4) insuficiencia hepática aguda con su habitual cortejo bioquímico de hipoproteïnemia, alteración severa de la coagulación, elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia y 5) hiperlactacidemia.

El nivel o fila media del algoritmo expresa los EIM que más habitualmente se

1. ¿A qué síntomas bioquímicos nos enfrentamos con mayor frecuencia?
2. ¿Cuáles suelen ser las enfermedades de base correspondientes?
3. ¿Qué tratamiento inicial de apoyo podemos instaurar?

Figura 11.

corresponden con los cinco síndromes descritos unidos por una flecha descendente. Así, el primer síndrome bioquímico, la **hiperamoniemia**, tiene como base habitual, aunque no exclusiva, los trastornos del ciclo de la urea y ciertas acidemias orgánicas. El segundo, la **cetoacidosis**, se suele corresponder con el jarabe de arce o con otras acidemias orgánicas. El tercero, la **hipoglucemia**, bien aislada o acompañada de hepatomegalia, suele estar sustentada por los hiperinsulinismos, los trastornos de β -oxidación, la galactosemia o el déficit de glucosa 1-6 bifosfatasa. El cuarto, el **fracaso hepático**, por la tirosinemia aguda o

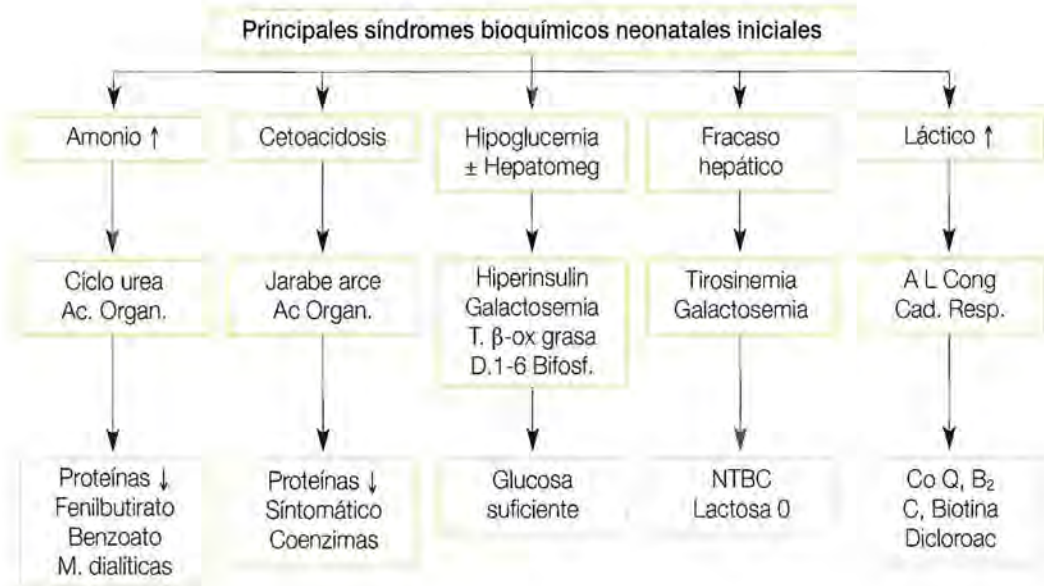


Figura 12.

la galactosemia. Por fin, el quinto, la **hiperlactacidemia**, por la acidosis láctica congénita o los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial.

La fila inferior del algoritmo quiere definir el tratamiento que debemos realizar según cuál de los cinco síndromes bioquímicos se trate. Así, en el primero deberemos reducir las proteínas garantizando el aporte calórico, utilizar quelantes de amonio (tipo fenilbutirato o benzoato) y aplicar medidas dialíticas según grado de hiperamoniemia, progresión de la misma y severidad de la afectación clínica. En el segundo, disminuir también la ingesta proteica manteniendo la calórica y aportar coenzimas (vitamina B₁₂: 1 mg, biotina: 5 mg, vitamina B₁: 300 mg).

En el tercero, lo básico es aportar glucosa continua suficiente para mantener un rango de niveles lo más fisiológico posible; en los graves hiperinsulinismos será necesario utilizar hidrocortisona, diazóxido u octreótido (análogo de la somatostatina) en este orden según la dificultad de corrección de la hipoglucemia. En el cuarto, es necesario diferenciar la causa. En el caso de la tirosinemia, la rápida utilización de NTBC puede evitar un trasplante o el desarrollo de un tumor hepático. En el caso de galactosemia, la retirada de la lactosa de la dieta evita buena parte del desarrollo de la enfermedad. En el quinto, si la hiperlactacidemia es grave y contamos con un producto tipo dicloroacetato, podemos utilizarlo. En ca-

1. ¿A qué síntomas clínicos nos enfrentamos con mayor frecuencia?
2. ¿Cuáles suelen ser las enfermedades de base correspondientes?
3. ¿Qué tratamiento inicial de apoyo puedo instaurar?

Figura 13.

so contrario es necesario recurrir a un *cocktail* coenzimático (coenzima Q, riboflavina, vitaminas C y K, biotina).

Otra manera de enfocar el árbol de decisiones se expresa en la figura 13 y se refiere a la forma de **presentación clínica** más habitual en este tipo de patología y a esta edad de la vida. Al igual que en la figura 11 formulamos tres pregun-

tas: ¿a qué síntomas clínicos nos enfrentamos con mayor frecuencia?, ¿cuáles suelen ser las enfermedades de base correspondientes? y, ¿qué tratamiento inicial de apoyo se puede instaurar? En la figura 14 se desarrolla el algoritmo que surge de estas preguntas. Como en la figura 12 se presentan tres filas (superior, media e inferior) correspondientes a síndromes clínicos, enfermedades que lo sustentan y posibilidad de intervención terapéutica inicial.

En el caso de los principales síndromes clínicos neonatales y de los primeros meses de la lactancia podemos agruparlos en cinco: 1) convulsiones intratables, 2) predominio de la insuficiencia car-

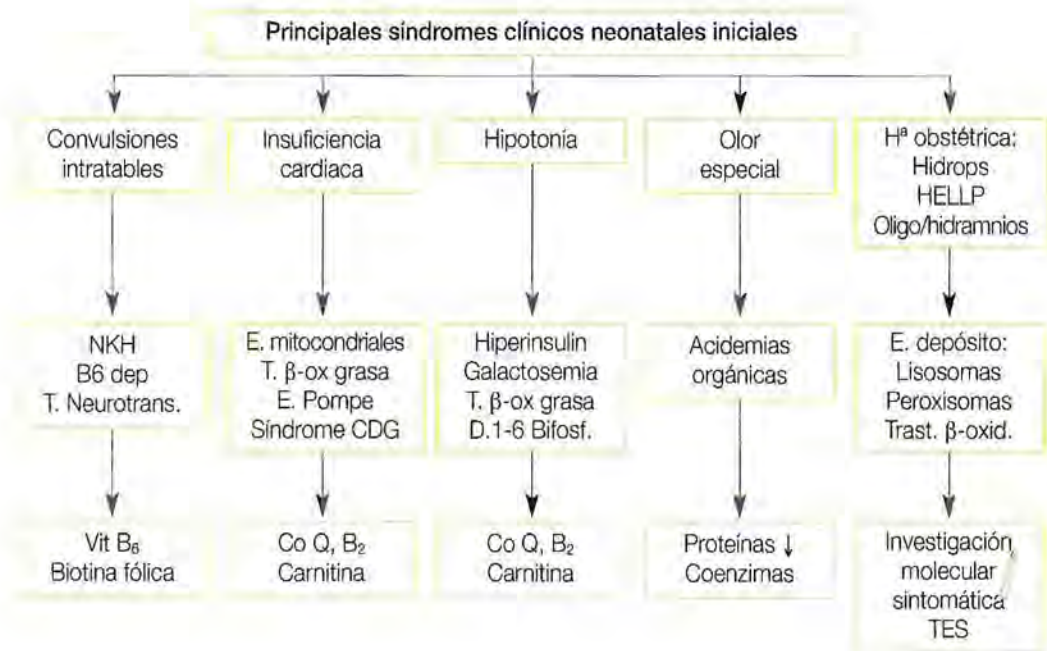


Figura 14.

díaca, 3) hipotonía, 4) olor especial del recién nacido (su olor corporal o el de su orina) y 5) hidrops y malformaciones. En la 2ª fila se apuntan las enfermedades que más frecuentemente corresponden a estos cuatro síndromes clínicos. Así el síndrome 1 (**convulsiones intratables**) suele encontrarse en la hiperglicinemia no cetósica, en las convulsiones B6 o fólico-dependientes y en diferentes trastornos de la neurotransmisión. El síndrome 2 (**insuficiencia cardíaca**) puede ser debido a enfermedades mitocondriales, trastornos de β -oxidación grasa, enfermedad de Pompe o síndrome de déficit de glicosilación de proteínas (CDG). El síndrome 3 (**hipotonía**) suele sustentarse en enfermedades mitocondriales, peroxisomales, de la β -oxidación grasa, enfermedad de Pompe o síndrome de Willi-Prader. El síndrome 4 **olor especial** del propio recién nacido o de su orina: a jarabe de arce en la leucinosis, a pies sudados en la acidemia isovalérica, a pescado en la trimetilaminuria, a col cocida en la tirosinemia tipo I. En todo caso, todo recién nacido cuya orina presente un olor especial debe ser investigado sobre la posible presencia de algún ácido orgánico excretado en cantidad anormalmente elevada en la orina. Por fin, el síndrome 5 corresponde a los posibles **antecedentes obstétricos de: hidrops, malformaciones, síndrome HELLP, oligo o hidramnios**, que suelen deberse a enfermedades de depósito tipo tesarismosis (grupos de enfermedades lisoso-

males y peroxisomales) o en el caso del síndrome HELLP (fracaso hepático y plaquetopenia en la gestante) a posibles trastornos de la β -oxidación grasa fetal.

En la 3ª fila del algoritmo se describen las posibilidades terapéuticas correspondientes a los cuatro síndromes clínicos. Así, en las convulsiones intratables (y desde el punto de vista metabólico) se ensayarán vitaminas tipo B₆, fólico, folínico y biotina (con independencia de otros tratamientos anticomiciales sugeridos por el neuropediatra). En la insuficiencia cardíaca se aplican coenzimas (tipo Q y riboflavina), además de carnitina. En la hipotonía se ensaya un tratamiento similar (coenzima Q, riboflavina y carnitina). En cuanto al enfoque terapéutico de un recién nacido con olor especial va a depender de si acompaña o no a la acidosis metabólica u otro trastorno hidroelectrolítico que deben corregirse. En general y como las enfermedades de base suelen ser acidemias orgánicas, se recomienda restringir las proteínas y utilizar un *coktail* multivitamínico (B₁, B₆, B₁₂, biotina). Para el último síndrome clínico y respecto a posibles tesarismosis es necesario efectuar investigación molecular para precisar la entidad clínica y comprobar si es o no es subsidiaria de tratamiento de sustitución enzimática (TES), o trasplante de médula. Mientras tanto, el único tratamiento posible es el sintomático.

En el caso de que la gestante haya presentado un síndrome HELLP, es ne-

cesario investigar en el recién nacido un posible trastorno de β -oxidación grasa estudiando la eliminación de ácidos orgánicos y acyl-carnitinas en la orina. Si el recién nacido presenta síntomas (atención especial a la hipoglucemia, insuficiencia hepática o cardíaca), debe pro-

cederse a instaurar una corrección sintomática urgente y utilizar carnitina y riboflavina. El régimen dietético dependerá de los hallazgos moleculares puesto que el síndrome HELLP está descrito en diferentes tipos de trastornos de β -oxidación grasa.



Aspectos de la anamnesis familiar y de la genética

En la figura 15 se define un error habitual en el enfoque diagnóstico: considerar que para sospechar un EIM es necesario que exista un padecimiento familiar previo de una enfermedad metabólica concreta. Se olvida que más del 90% de los EIM se transmiten mediante un patrón autosómico recesivo. Sólo algunos, los de herencia dominante o ligada al cromosoma X, podrían presentar en la anamnesis familiar patología específica previa que ayude para la sospecha clínica. Sin embargo, un dato que puede resultar muy útil en la anamnesis es el de constatar la existencia de consanguinidad o pertenecer a etnias

Enfermedades metabólicas y neonatología

Anamnesis familiar y consejo genético:
No suele ser necesaria la existencia de padecimiento familiar previo; sin embargo, puede existir consanguinidad

de elevada endogamia ya que esto facilita la conjunción de posibles mutaciones de los progenitores localizadas en el mismo gen.

En la figura 16 se expresan los datos de la anamnesis, clínicos y bioquímicos, que apuntan la sospecha inicial en el período del lactante.

La figura 17 expresa la manera de transmisión hereditaria más común de los EIM. Los padres tienen cada uno una mutación (habitualmente diferente) en el mismo gen del mismo cromosoma. La distribución al azar de los alelos origina cuatro tipos de mezclas de las que sólo en una de ellas coinciden las dos mutaciones parentales (paciente), en otra no coincidirá ninguna (sano y no portador) y en las dos restantes se junta un alelo mutado con otro normal (portadores).

Aunque el consejo genético de los EIM autosómicos recesivos se expresa matemáticamente en un 25% de hijo afectado

Figura 15.

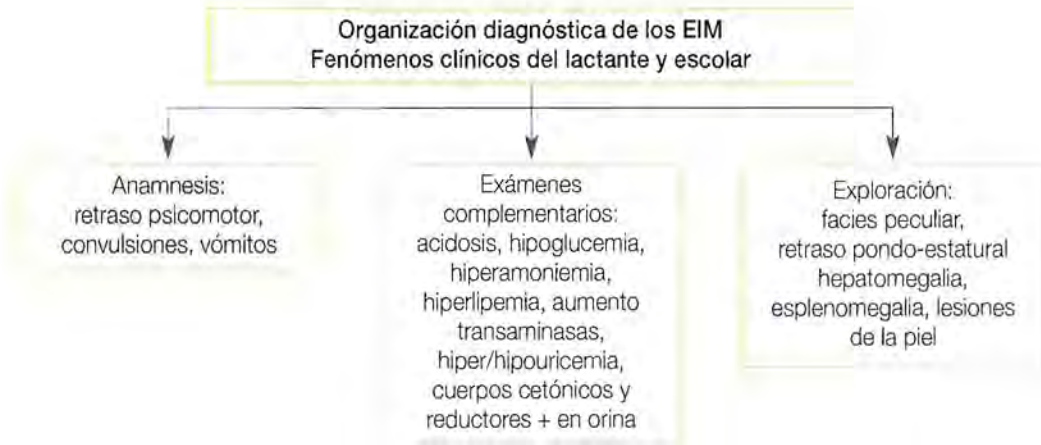


Figura 16.

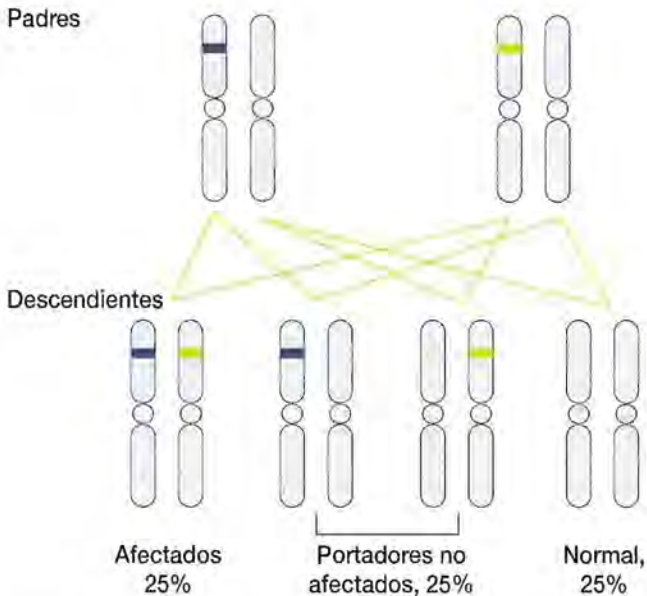


Figura 17. Herencia autosómica recesiva.

tado, 50% portador y 25% sano y no portador, es necesario advertir que el hecho de haber tenido antes un hijo afectado no cambia el riesgo de nuevas gestaciones y con un azar desfavorable pueden tener

un siguiente hijo afecto. Esto conduce a la necesidad de ofertar otras posibilidades de diagnóstico prenatal, preimplantacional, etc., que desbordan el motivo de esta monografía.

Datos de la exploración física

El mensaje de la figura 18 es que los EIM del metabolismo intermediario no suelen tener datos relevantes en la exploración física referida al fenotipo malformativo, salvo algunas excepciones: se describe entre otras la *cara de muñeca* en la glucogenosis tipo I y algunas entidades, como la homocistinuria, pueden presentar evidentes datos exploratorios como genu valgo (Fig. 19) o trombosis venosas (Fig. 20).



Figura 19.

Errores innatos del metabolismo: datos de exploración física

Las alteraciones del fenotipo son excepcionales en afectación del metabolismo intermediario

Figura 18.

El mensaje de la figura 21 es que, contrariamente a los EIM del metabolismo intermediario, las llamadas tesaurismosis (enfermedades lisosomales, peroxisoma-



Figura 20.

**Errores innatos del metabolismo:
datos de exploración física**

Las alteraciones del fenotipo ocurren fundamentalmente en el subtipo de tesarismosis (enfermedad del depósito)

Figura 21.



Figura 23.

les, trastornos de glicosilación de proteínas) si suelen tener alteración del fenotipo. En las figuras 22 a 29 se muestran alteraciones fenotípicas (morfológicas, radiológicas o histológicas), de algunas de ellas. Las figuras 22 y 23 corresponden a un síndrome de Zellweger. La figura 24 corresponde a la evidente lipodistrofia de un déficit de glicosilación de proteínas. Las figuras 25 a 28, a la enfermedad de Hurler (opacidad corneal, escafocefalia, manos en garra y malformaciones esqueléticas). La figura 29 corresponde a un hallazgo histológico en médula ósea que resulta diagnóstico (célula de Gaucher).

El mensaje de la figura 30 es el de que, cuanto más rápido y preciso sea el diag-



Figura 22.



Figura 24.

nóstico inicial, las posibilidades de una actuación terapéutica específica se incrementan y con ello mejora el pronóstico del enfermo. Un ejemplo de esto últi-

Hurler y otras tesaurismosis: hallazgos oculares

Opacidad corneal

- Puede empezar el 1^{er} año
- Aspecto de vidrio esmerilado
- Puede producir ceguera



(Nyhand and Ozand, 1998) Photo reproduced by permission of Arnold Publishers

Figura 25.



Figura 26.



Figura 27.

Alteraciones radiológicas esqueléticas
 Mucopolisacaridosis, mucopolipidosis y oligosacaridosis



Figura 28.

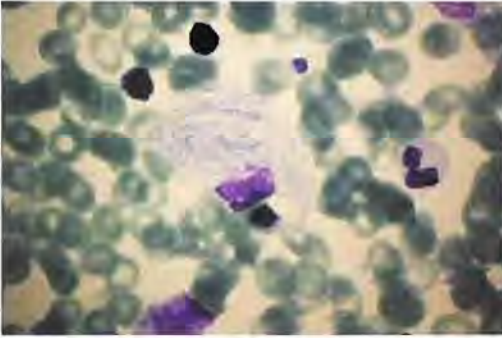


Figura 29.

Urgencias metabólicas del periodo neonatal y del lactante

Cuanto más correcto y preciso es el enfoque diagnóstico inicial aumenta mucho la posibilidad de una actuación terapéutica específica

Figura 30.



Tirosinemia aguda hereditaria tipo I
grave insuficiencia hepática

Figura 31.

mo lo vemos en las figuras 31 y 32 es el diagnóstico urgente de la tirosinemia aguda (englobada en el algoritmo de la figura 12 dentro del 4º síndrome bioquímico de presentación: la insuficiencia hepática). La medición urgente de succinil-acetona, muy elevada inicialmente, permitió en este caso la instauración muy temprana de NTBC que normalizó las cifras de succinil-acetona en tan sólo cuatro días.

Tirosinemia aguda tipo I Mejoría de la función hepática



Figura 32.



Aspectos del manejo terapéutico

Como comentábamos, ante un neonato en el que se sospecha un EIM, se hace necesario establecer una secuencia diagnóstico-terapéutica y efectuar un tratamiento urgente aunque inicialmente la actuación sea sólo sintomática y de apoyo vital en una unidad de vigilancia intensiva.

En la figura 33 se propone una secuencia terapéutica genérica a realizar dependiendo del estado clínico y de los resultados de los primeros análisis bioquímicos. Básicamente consiste en: 1)

apoyo vital y vigilancia intensiva. 2) Suprimir el posible metabolito o fuente principal del metabolito que se acumula y genera toxicidad (habitualmente proteínas, específicamente ácidos grasos de larga o media cadena, galactosa o fructosa). 3) Aportar calorías suficientes (100-140 calorías/kg/d) para evitar catabolismo e iniciar anabolismo, pero prescindiendo del principio inmediato fuente del tóxico. Generalmente se utiliza glucosa intravenosa al 10-15% o al 20-25% con catéter central. Eventualmente podrían

Secuencia terapéutica

- Soporte vital en unidad de vigilancia intensiva
- Retirar el posible metabolito tóxico, generalmente proteína
- Aportar suficiente energía para evitar catabolismo
- Corregir sintómicamente los desarreglos bioquímicos más comunes si existen: acidosis, hipoglucemia
- En caso de hiperamonemia moderada: arginina, benzoato y fenilbutirato
- En caso de hiperamonemia grave: medidas dialíticas
- Tratamiento multicoenzimático (B₁₂, B₂, B₆, biotina, carnitina)

Figura 33.

utilizarse emulsiones lipídicas siempre que no se sospeche un trastorno de beta-oxidación. La utilización exclusiva de glucosa a altas dosis suele conllevar la necesidad de utilización de insulina iv (0,05 U/kg/hora). 4) Corregir los desajustes bioquímicos observados en la analítica inicial si existieran habitualmente acidosis o hipoglucemia. 5) En el caso de hiperamoniemia moderada: arginina (200-700 mg/kg/día), benzoato sódico (200-600 mg/kg/d) y fenilbutirato (250-

600 mg/kg/día). En hiperamoniemias superiores a 400 $\mu\text{g/dL}$, iniciar medidas dialíticas: diálisis peritoneal o preferentemente hemodiafiltración veno-venosa continua (se ha utilizado también ECMO con buenos resultados). 6) Tratamiento multicoenzimático inicial: vitaminas: B₁, B₂, B₆, B₁₂, biotina y carnitina. En cuanto exista una sospecha diagnóstica más específica utilizar solamente la coenzima específica de la vía metabólica alterada.

Necesidad de un stock de fármacos especiales en los hospitales terciarios

Un hospital que atiende EIM, más aún si es un centro de referencia para esta patología, debe contar a cualquier hora del día con un grupo de productos farmacológicos para atender la demanda aguda de estos pacientes. Dado que son enfermedades infrecuentes y teniendo en cuenta la caducidad, el número de unidades sería reducido pero con reposición continua.

- *Vitaminas de efecto coenzimático:* B₁, B₂, B₆, B₁₂, biotina, fólico, folínico, coenzima Q.
- *Detoxificadores:* carnitina.
- *Aminoácidos:* arginina y citrulina (ciclo urea), isoleucina (grave déficit ocasional en el tratamiento del jarabe de arce), glicina (acidemia isovalérica).
- *Quelantes de amonio:* benzoato sódico, fenilbutirato.
- *Activadores del ciclo de la urea:* carbamilglutamato.
- *Quelantes de ácido láctico:* dicloroacetato, dicloropropionato.
- *Quelantes de succinilacetona:* NTBC (tirosinemia aguda).
- *Fenilcetonuria atípica o maligna:* DOPA, carbi-DOPA, metil-DOPA, BH₄ (tetrahidrobiopterina).
- *Hiperglucemiantes para hiperinsulinismo grave:* diazóxido, octreótido (análogo somatostatina).
- *Diversos:* creatina (graves convulsiones por déficit), dextrometorfan (hiperglicinemia no cetósica), ácido lipóico (déficit piruvatodeshidrogenasa), cisteamina-cistagón (cistinosis).

Dosificación (fase aguda):

- Vitamina B₁: 100-300 mg/d (im)
- Vitamina B₂: 100 mg/d
- Vitamina B₆: 100-300 mg/d (im/iv)
- Biotina: 5-20 mg/d (im)
- B₁₂ (hidroxi): 1-10 mg/d (im)
- Fólico: 50 mg/d

- Folinico: 15 mg/d
- Coenzima Q: 50-100 mg/d
- *Detoxificadores:*
Carnitina: 100-400 mg/kg/d (iv)
- *Aminoácidos:*
Arginina: 200-700 mg/kg/d (iv)
Citulina: 170 mg/kg/d (vo)
Isoleucina: 100-250 mg/kg/d
Glicina: 250 mg/kg/d (iv)
- *Quelantes de amonio:*
Benzoato sódico: 250-600 mg/kg/d (iv)
Fenilbutirato: 200-600 mg /kg/d (vo)
- *Activadores del ciclo de la urea:*
Carbamilglutamato: 200 mg/6 h
- *Quelantes de ácido láctico:*
Dicloroacetato: 50 mg/kg/d (iv en 2 dosis)
Dicloropropionato: 50 mg/kg/d (iv en 2 dosis)
Quelantes de succinil-acetona: 1 mg/kg/d (vu)
- *Fenilcetonuria atípica:*
L-DOPA: 2-10 mg/kg/d
CarbiDOPA: 1-2 mg/kg/d
MetilDOPA
BH4: 10-20 mg/kg/d
- *Hiperglucemiantes en hiperinsulinismos:*
Hidrocortisona: 5 mg/kg/d
Dióxido: 10-25 mg/kg (4 dosis)
Octreótido: 20-30 µg/kg/d (2-4 dosis)
- *Diversos:*
Creatina: 2-5 g/d
Dextrometorfan. 5-35 mg/kg/d
Ácido lipoico (tióctico): 100 mg/d
Cisteamina (cistagón): 1,3 g/m²/d

Otros productos farmacológicos se refieren al tratamiento subagudo o crónico de estas enfermedades. La mayoría de los mismos se trata de los llamados **medicamentos huérfanos** elaborados por un número muy reducido de laboratorios especializados, algunos de ellos aún en fase experimental o de uso compasivo. Ofrecemos a continuación una tabla bastante actualizada; sin embargo, es preciso recordar que surgen novedades con frecuencia (se recomienda consultar la página de Internet del Instituto de Salud Carlos III sobre enfermedades raras: <http://iier.isciii.es/er>).

El nombre comercial y la vía de suministro pueden observarse en el anexo I.

TABLA

Enfermedad	Fármaco
Déficit α -1 antitripsina	α -1 antitripsina recombinante humana virus recombinante adenoasociado/vector α -1AT ácido hialurónico (vía aérea) Inhibidor α -1 proteinasa humana (vía aérea)
Alcaptonuria	Nitisinona
Cistinosis	Cisteamina bitartrato
Cistinuria	Succímero (quelante) Tiopronina
Fabry	Agalsidasa α Agalsidasa β
Fenilcetonuria	Fenilalanina-amonio-licasa
Fibrosis quística	Proteína recombinante inhibidora de la elastasa humana
Gaucher	Alglucerasa Vector retroviral R-GC y GC gen 1750 Miglustat
Homocistinuria	Betaina-anhidra
Hunter	Iduronato-2-sulfatasa
Hurler	Larounidasa
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A recombinante humana
Malabsorción sucrosa-isomaltasa	Sacarosidasa
Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa
Niemann-Pick B	Esfingomielinasa recombinante humana
Pompe	α -glucosidasa recombinante humana
Porfiria intermitente aguda	Deaminasa recombinante del porfobilinógeno humana Hemina humana
Wilson	Tetratiomolibdato amónico (quelante) Trietino-diclorhidrato (quelante)

ANEXO I

Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Laboratorio	Vía sum.
Vitamina B ₁ (tiamina)	100-300 mg/día im	Benerva 100 mg amp	Roche Farma	
Vitamina B ₂ (riboflavina)	100 mg/día po repartidos en 1-3 dosis al día		Acofarma	
Vitamina B ₆ (piridoxina)	100 - 300 mg/día (im/iv)	Benadon 300 mg amp	Roche Farma	
Biotina	5-20 mg/día im	Medebiotin forte 5 mg amp Medebiotin 1 mg amp Medebiotin forte 5 mg comp	Medea	
Vitamina B ₁₂ (hidroxicianocobalamina)	1-10 mg/día im	Megamilbedoce 10 mg amp	Andrómaco	
Ácido fólico	50 mg/día	Acfol 5 mg comp	Italfármaco	
Ácido folínico	15 mg/día	Lederfolin 15 mg comp Folidan 50 mg vial	Wyeth Farma Prasfarma	
Carnitina	IV: dosis de carga de 50 mg/kg, seguido de 50mg/kg cada 3-4 horas, posteriormente 50 mg/kg/día (Dmax: 3 g/día) PO: 50 mg/kg/día repartidos entre las comidas, incrementos de dosis según las necesidades, dosis habitual de 50-100 mg/kg/día (Dmax: 3 g/día) Preparar las soluciones para infusión en dextrosa al 5 ó 10% y en frasco de vidrio	Carnicor 1 g viales Carnicor 1 g viales bebibles Carnicor 300 mg	Sigma Tau	
Arginina	Dosis de carga : 200-600 mg/kg iv, seguidos de una dosis de mantenimiento de 200-600 mg/kg/día. En niños mayores dar dosis de 4-12 g/m ² Preparar las soluciones para infusión en SSF, Dx5%, Dx10% y en frasco de vidrio.	Arginine Veyron 10% amp Sorbenor (aspartato de arginina) ampollas bebibles	Veyron Casen Fleet	Medicam. extranjero
Citrulina	170 mg/kg/día po	Citrulina	SHS	

ANEXO I (continuación)

Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Laboratorio	Vía sum.
Isoleucina	100-250 mg/kg/día.	Isoleucina	SHS	
Glicina	250 mg/kg/día po	Glicina	SHS	
Benzoato sódico	Dosis de carga: 250 mg/kg iv a pasar en 90 minutos, seguido de una perfusión de 250-500 mg/kg/día. En niños mayores dar dosis de 5,5 g/m ² . Preparar las soluciones para infusión en dextrosa 10% y en frascos de vidrio protegidos de la luz	Benzoato sódico	Acofarma	
Fenilbutirato	200-600 mg/kg/día po	Ammonaps 500 mg comp Ammonaps 250 g gránulos	Orphan Europe	Directo
Ácido carglúmico	Dosis inicial: 100-250 mg/kg/día Dosis habitual: 10-100 mg/kg/día. Administrar en cuatro dosis junto a las comidas	Carbaglu 200 mg comp dispersables	Orphan Europe	
Dicloroacetato	50 mg/kg/día (iv en dos dosis)	Ceresine	Cypros Pharmaceutical Corporation	Uso compasivo
Dicloropropionato	50 mg/kg/día (iv en dos dosis)			
NTBC (nitisinona)	1 mg/kg/día	NTBC 2 mg cap NTBC 5 mg cap NTBC 10 mg cap	Orphan Europe	Uso compasivo
L-DOPA + carbidopa	L-Dopa: 2-10 mg/kg/día Carbidopa: 1-2 mg/kg/día	Sinemet 100/25 mg comp Sinemet 250/25 mg comp	Bristol Myers Squibb	Uso compasivo
MetilDOPA		Aldomet 250 mg comp	Biopat	Uso compasivo
BH4	3-10 mg/kg/día repartidos en 1-6 dosis	BH4	Schircks (Suiza)	Uso compasivo
Hidrocortisona	5 mg/kg/día repartidos en 4 dosis	Actocortina 100 mg vial	Altana Pharma	

ANEXO I (continuación)

Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Laboratorio	Vía sum.
Diazóxido	10-20 mg/kg/día repartidos en 4 dosis	Proglicem 100 mg cap Proglicem 25 mg cap Proglicem susp	Schering -Plough	Uso compasivo
Octreótido	10 µg/kg 78 h sc	Sandostatin 100 µg amp Sandostatin 500 µg amp	Novartis Farmacéutica	Uso compasivo
Creatina	350 mg-2 g/kg/día	Creatina	Acofarma	
Dextrometorfan	5-35 mg/kg/día	Dextrometorfan genérico		Uso compasivo
Ácido lipoico (tióctico)	100 mg/día	Thioctacid 100 mg comp	Astra Medica (Alemania)	Uso compasivo
Cisteamina	1,3 g/m ² /día repartidos en 4 dosis con las comidas	Cystagon 50 mg cap Cystagon 150 mg cap	Orphan Europe	
Betaina	Inicial 100 mg/kd/día Hasta 250 mg/kg/día	Cystadane	Orphan-Europe	Medicam. extranjero

Conclusiones

Las conclusiones de esta monografía son:

- Es necesario impulsar y mejorar la sospecha clínica inicial de los EIM por parte del neonatólogo y experto en lactantes así como del pediatra de atención primaria, que son elementos clave para reducir el relativo bajo diagnóstico actual.
- El conocimiento de ciertos síndromes bioquímicos y clínicos (representantes paradigmáticos del debut clínico de estas enfermedades) y que se describen en los algoritmos 12 y 14 de la monografía puede resultar de mucha utilidad.
- Actuaciones terapéuticas de carácter agudo deben ser comprendidas y realizadas porque mejoran mucho el pronóstico de los pacientes.
- En todos los hospitales terciarios debe existir un *stock* de fármacos para su posible utilización inmediata ante el debut agudo de una enfermedad metabólica.
- Debe existir una adecuada y mantenida relación entre los neonatólogos, expertos en lactantes y pediatras de atención primaria y los expertos en estas enfermedades.

Bibliografía recomendada

- Sanjurjo P. Organización Diagnóstica de los Errores Congénitos del Metabolismo. Monografías de Pediatría. Enfermedades Raras I. 2003. Nº 144: 48-60.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers 34. Geneva: World Health Organization; 1968.
- Sanjurjo Crespo P. *Screening* neonatal: ¿Debe ampliarse el número de enfermedades a detectar? An Esp Pediatr 1999; 50: 539-41.
- Pàmpol Ros T, Maya Victoria A. Diagnóstico prenatal y detección sistemática neonatal de las enfermedades congénitas del metabolismo. En: Pablo Sanjurjo, Antonio Baldellou, eds. Madrid: Ergon; 2001. p. 15-28.
- Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. J Child Neurol 1999; 14 (suppl 1): S4-S8.
- Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. Pediatrics 2002; 110: 781-6.
- Vento Torres M. La espectrometría de masas tándem (MS/MS): un avance en el cribado de metabolopatías en el periodo neonatal. An Esp Pediatr 2002; 56: 585-6.
- Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. Lancet 2000; 356: 583-7.
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. Semin Neonatol 2002; 7: 3-15.
- Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Neonatology for the Generalist: Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. J Pediatr Child Health 2002; 38: 511-7.
- Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. Sem Neonatol 2002; 7: 17-26.

- Sanjurjo Crespo P. Del síntoma clínico al diagnóstico molecular: bases para el pediatra general. Barcelona: Temis Pharma; 1997.
- Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2001.
- Rebage Moisés V, López Pisón J, Baldellou Vázquez A. Errores congénitos del metabolismo en el periodo neonatal. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2001.
- Sanjurjo Crespo P, Aquino Fariña L, Aldámiz-Echevarría L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2001.
- Sanjurjo Crespo P. Acidemias metilmalónica y propiónica. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2001.
- Sanjurjo Crespo P, Rubio Zamora V. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2001.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2001.
- Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría K. Enfermedades congénitas del metabolismo: bases para un pediatra general. Madrid: Ergon; 2003.
- Consensus statement from a Conference for the Management of Patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138 (Supl 1): S1-S80.
- Summar M, Pietch J, Deshpande J, Schulman G. Effective hemodialysis and hemofiltration driven by an extracorporeal membrane oxygenation pump in infants with hyperammonemia. J Pediatr 1996;128: 379-382.
- Serrano ML, Bernardo Atienza AB, Franco Fernández ML, Sanz López E, Medruelo Rodríguez E, Caballero Martín S, Sánchez Luna M. Tratamiento efectivo de la hiperamoniemia con diálisis en ECMO. V Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo, Madrid 2003. P14.



EUROPE