

Subcomisiones y Comités

Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo

Grupo de trabajo: Enfermedades poco frecuentes

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta guía es brindar una herramienta práctica, breve y conceptual que permita al pediatra una orientación general frente a la emergencia o a la consulta ambulatoria no habitual, en la que pueda pensarse en un error congénito del metabolismo (ECM).

Después de su lectura, el pediatra general debería ser capaz de reconocer las situaciones en las que debe sospecharse un ECM, saber cómo proceder para el diagnóstico y cuáles son las medidas iniciales de tratamiento.

"No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa lo que no se conoce".

INTRODUCCIÓN

Los ECM son enfermedades producidas por trastornos genéticos que alteran la función de distintas vías metabólicas.

Aisladamente, su prevalencia es baja, pero consideradas en conjunto constituyen un número importante. Pueden presentarse como una enfermedad sobreaaguda, o con síntomas de comienzo tardío o intermitentes o tratarse de cuadros clínicos crónicos o evolutivos.

En nuestro país su detección depende en parte de los programas de *pesquisa neonatal* (deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria y galactosemia) pero *principalmente* la gran mayoría de los errores congénitos del metabolismo no son abarcados

por los programas de pesquisa y deben ser diagnosticados por la sospecha clínica del pediatra. Su correcto diagnóstico y efectivo tratamiento depende de sospechar la enfermedad y de la coordinación para la toma de muestras y su análisis en el momento y de la manera adecuados.

La creciente complejidad de los diagnósticos hace necesaria la evaluación en equipo de los datos clínicos, de los exámenes complementarios a solicitar y de los resultados.

Generalmente es necesaria la consulta con un especialista para facilitar el diagnóstico y el tratamiento, pero la responsabilidad primaria de sospechar la enfermedad para poder diagnosticarla es privativa del pediatra.

DATOS SOSPECHOSOS DE ECM

Los datos clínicos son en general inespecíficos, especialmente en el recién nacido o el lactante pequeño cuyo repertorio de síntomas para responder a enfermedades graves es limitado y, por lo tanto, pueden ser atribuidos a diferentes causas.

Algunos pacientes con ECM gravemente enfermos pueden ser diagnosticados como con una enfermedad adquirida (infección, intoxicación, deficiencia de nutrientes) si no se considera la posibilidad del ECM como diagnóstico diferencial.

Grupo de trabajo: Enfermedades poco frecuentes.

Secretario: Dr. Mario E.L. Massaro.

Participaron en la elaboración:

Coordinadora: Dra. Luisa Bay.

Participantes: Ileana Antón, Hernán Amartino, María Paz Bidondo, Mariana Blanco, Yanina Camiser, Néstor Chamoles (1ª etapa), Ana Chiesa, Silvia Del Cerro, Hernán Eiroa, Virginia Fano, Marcela García Rosasco, Sonia Iorcansky, Soledad Kleppe, Daniela Korman, Sara Leibovich, Juan Manuel Lazzati, Vanesa Lotersztein, María Belén Maccarone, Ana María Martínez Valenti, Mario E. L. Massaro, Mariana Núñez, Gabriela Pacheco, Marcela Pereyra, María Gabriela Perichon, Jorge Perochena, Patricia Quaglio, Ana Laura Quaglio, María Saccoliti, Andrea Schenone, Norma Specola, Marina Szlago, Ana Lía Taratuto, Raúl Uicich, Rita María Valdez.

Solamente si se piensa que la suma de todos los signos presentes puede corresponder a un ECM se sospechará el cuadro y se podrá actuar en consecuencia: establecer el diagnóstico y evitar una morbilidad innecesaria y aun la muerte.

La presencia de una enfermedad intercurrente (fiebre, vómitos, diarrea) no descarta una patología metabólica que puede aumentar la susceptibilidad a infecciones, las que, aunque sean leves, descompensan la alteración metabólica de base y causan un cuadro grave.

El pediatra establecerá una jerarquía diagnóstica y, si la evolución del paciente o datos sugestivos en el interrogatorio o la historia personal/familiar del niño no corresponden a lo esperado, incluirá el ECM dentro del diagnóstico diferencial y tomará medidas adecuadas para su correcto diagnóstico y tratamiento. Así se brindará a estos niños una mayor posibilidad de detección.

Anamnesis sospechosa

Ciertos datos de la anamnesis resultan sospechosos de un ECM por lo que deben incluirse en la historia clínica.

- Hermanos fallecidos por causa dudosa, muerte súbita o con diagnóstico de sepsis.
- La consanguinidad entre los padres, ya que estas enfermedades son frecuentemente de transmisión autosómica recesiva.
- El dato de hígado graso materno durante el embarazo.
- Estar frente a un niño anteriormente sano que se presenta agudamente con síntomas graves, algunas veces desencadenados por ayuno o por una enfermedad intercurrente leve, como un resfrío o por un cambio reciente de la alimentación como la incorporación de leche de vaca, de carne, frutas o azúcar.
- El rechazo de alguno de los alimentos, previamente mencionados.
- La presencia de vómitos cíclicos.
- El retraso de crecimiento acompañado de algún otro signo.
- Algunos pacientes que deambulan pueden manifestar dolores en los miembros o intolerancia al ejercicio.

Signos clínicos sospechosos

La mayoría de los ECM de presentación aguda o subaguda no se acompañan de malformaciones o rasgos fenotípicos particulares, por lo que frente a un niño gravemente enfermo con uno de estos cuadros no debe esperarse encontrar un aspecto particular para pensar en un ECM.

Algunos ECM crónicos evolutivos pueden presentar un fenotipo particular, pero estos pacientes suelen dar tiempo para buscar información o consultar.

Mencionamos algunos de los signos que generalmente combinados, deben hacer pensar en el posible diagnóstico de ECM:

- 1) Hiperventilación (que puede ser causada por acidosis metabólica o ser de origen central si el paciente tiene elevación del amoníaco plasmático).
- 2) Síntomas neurológicos intermitentes:
 - a. Trastornos del sensorio y/o
 - b. Convulsiones que no se corresponden con un síndrome epiléptico clásico y/o ataxia.
- 3) Retraso madurativo evolutivo.
- 4) Apneas.
- 5) Olor peculiar en orina o piel (pie sudado, azúcar quemada, orina de gato, moho).
- 6) Hepatomegalia o esplenomegalia.
- 7) Trastornos del tono muscular.
- 8) Macrocefalia.
- 9) Dismorfias, o macroglosia, o cara de muñeca.
- 10) Hidrops fetal.
- 11) Insuficiencia hepática
- 12) Fallo multisistémico.
- 13) Miocardiopatía.
- 14) Cataratas, opacidad corneana, luxación del cristalino.
- 15) Angioqueratomas
- 16) Sospecha de accidente cerebrovascular.
- 17) Alopecia.

Datos de laboratorio sospechosos

La combinación de algunos de los siguientes hallazgos de laboratorio puede corresponder a un ECM. Es conveniente frente a algunos de estos hallazgos tomar las muestras indicadas más adelante en esta guía para tener la posibilidad de diagnosticar un ECM.

- 1) Anemia, neutropenia, plaquetopenia.
- 2) Acidosis metabólica o alcalosis respiratoria compensada o no (*prestar atención al valor de bicarbonato plasmático*).
- 3) Anión restante elevado $[Na-(Cl+CO_3H)]$ normal: 12 ± 4 .
- 4) Hipoglucemia o hiperglucemia.
- 5) Urea baja en ausencia de ayuno proteico.
- 6) Aumento de enzimas hepáticas.
- 7) Aumento de amonio plasmático.
- 8) Aumento de ácido láctico.
- 9) Aumento de CPK.
- 10) Colesterol elevado o bajo.
- 11) Ácido úrico elevado o bajo.

- 12) Cetonuria en la primera orina emitida por el paciente cuando consulta. Recordar que su presencia en un recién nacido es siempre patológica.
- 13) Signos bioquímicos de tubulopatía: discordancia entre el pH plasmático y urinario entre otros.
- 14) Signos bioquímicos de insuficiencia hepática.

En esta guía se hace hincapié en aquellos conceptos que sugerirán al pediatra la sospecha clínica y le permitirán desempeñarse ante un ECM de presentación sobreaguda y aguda, por la importancia que reviste reconocer estos cuadros y la obligación de aprovechar las crisis o episodios agudos para el diagnóstico. Como se señaló más arriba, las enfermedades metabólicas de curso crónico permiten la consulta con tiempo y dependen menos para el diagnóstico y tratamiento de una acción efectiva y rápida.

ENFERMEDAD SOBREAGUDA

El sintagma enfermedad sobreaguda alude a un cuadro grave con síntomas de uno o más órganos o sistemas marcadamente comprometidos.

Un error congénito del metabolismo se manifiesta clínicamente, pero sobre todo bioquímicamente, cuando aumentan las exigencias metabólicas ya sea por un ayuno más largo del habitual, o por cambios del tipo de alimentación o por infecciones, aunque sean leves.

Frecuentemente, las alteraciones bioquímicas buscadas sólo se detectan en el momento de la descompensación aguda.

Una vez que el paciente ha sido estabilizado puede perderse la posibilidad de diagnóstico o ser éste más complejo.

Por tal razón recomendamos tomar muestras en el momento del ingreso del paciente con enfermedad sobreaguda, en el que habitualmente se sospecha sepsis o intoxicación, antes de iniciar tratamiento alguno. Las muestras se guardan y después se puede decidir si se analizan o no, según el caso.

Muestras a tomar

- 1) Gotas de sangre en papel de filtro (el que se utiliza para la pesquisa neonatal).
- 2) Sangre (3 cm³) con una gota de heparina, separar el plasma por centrifugación y conservarlo a -20° C o en un tubo seco, esperar que coagule y separar el suero que se guarda en frío.
- 3) LCR centrifugar y congelar.
- 4) Orina: primera muestra emitida por el paciente. Realizar una prueba con tirilla reactiva en orina

estándar (importa conocer el pH y la presencia o no de cetonas o glucosa) luego congelar la muestra en un tubo rotulado.

Las muestras se guardan en tubos rotulados con: nombre del paciente, fecha y horario de la toma de muestra. Esto facilita la interpretación de los resultados; recuérdese que el metabolismo es cambiante y que algunas de las medidas terapéuticas que se toman en agudo pueden modificar ciertos datos bioquímicos.

En el *Anexo* se incluye una ficha que ayuda a consignar los datos propios del momento de la toma de muestra.

Condiciones a consignar sobre el paciente en el momento de la toma de muestras:

- 1) Horas de ayuno.
- 2) ¿Qué fue lo último que comió o bebió?
- 3) Cambios recientes en la alimentación.
- 4) Infección reciente o actual.
- 5) ¿Recibe glucosa EV en el momento de la toma de las muestras?
- 6) Medicación que reciben el paciente y la madre.
- 7) Historia Clínica detallada.
- 8) ¿Transfusión en los últimos 3 meses?
- 9) ¿Exanguinotransfusión en los últimos 3 meses?

Sugerimos ver en el Anexo ficha con los datos a registrar.

Tratamiento inicial en la emergencia

Los ECM con esta forma de presentación en general comprometen el metabolismo de pequeñas moléculas que pueden resultar tóxicas para el organismo o la producción de energía.

Un tratamiento adecuado en la emergencia puede evitar la muerte o la lesión de órganos vitales.

Las siguientes recomendaciones son generales y no específicas para cada enfermedad. Todas ellas deben mantenerse hasta tanto se aclare el diagnóstico o se realicen las consultas necesarias.

A) Medidas a tomar en todos los casos:

- 1) Aportar líquidos: en general, el aporte debe ser generoso para favorecer la poliuria salvo que exista edema cerebral o insuficiencia renal.
- 2) Interrumpir todo tipo de alimentación las primeras 24 horas.
- 3) Para equilibrar el metabolismo energético es imprescindible asegurar un aporte calórico adecuado, mediante suero glucosado EV con un flujo de glucosa entre 6 y 8 mg/kg/minuto (90 a 115 ml/kg/día de glucosa 10%). Esto asegura el aporte energético, reemplaza la producción

hepática de glucosa, es suficiente para controlar el efecto del ayuno en pacientes con glucogenosis o defectos de la betaoxidación y evita el catabolismo; pero puede no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea. Sólo puede ser perjudicial en caso de deficiencia de piruvato deshidrogenasa o en la enfermedad mitocondrial con diabetes; en esos casos, el equilibrio ácido-básico y el ácido láctico serán los indicadores de alarma.

- 4) Suspensión del aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa (la galactosa o la fructosa, presentes en la leche [materna, de vaca o fórmula] o en el azúcar agregado a la leche o presente en las leches modificadas o en los jarabes o suspensiones azucaradas). Estos pueden ser causa de agravamiento en pacientes con galactosemia, glucogenosis tipo I, intolerancia hereditaria a la fructosa o deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa.
- 5) Al reiniciar la alimentación luego de las primeras 24 horas, hacerlo con 0,5 g/kg./día y progresar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio ácido-básico y el amonio. (Evita los trastornos metabólicos relacionados con el metabolismo proteico.)

Tener muy en cuenta que si durante las primeras 24 h de establecidas las medidas aquí mencionadas el paciente mejora y al reiniciar la alimentación desmejora nuevamente, es altamente probable que padezca un error congénito del metabolismo intermedio. Si por alguna razón no cuenta con las muestras iniciales: *tómelas en este momento.*

Siempre que sea posible, agregar como tratamiento inicial:

- 1) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxificante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea).
- 2) Vitamina B12, 1 mg IM/día (coenzima en algunos pacientes con acidemia metilmalónica).
- 3) Biotina 10 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas).
- 4) Rivoflavina 50-200 mg/día (coenzima en trastornos de la cadena respiratoria).
- 5) Coenzima Q 10 dosis: 30-90 mg/día (enfermedad mitocondrial).

B) Recursos terapéuticos extraordinarios:

En esta etapa es conveniente la consulta con especialistas o la derivación a un centro de referencia. Con esta consulta se valorará la conveniencia de indicar:

- 1) Benzoato de sodio (en hiperamoniemia por ECM).

- 2) Si fuera posible fenilbutirato de sodio (en hiperamoniemia por ECM).
- 3) Dicloroacetato (en acidosis láctica grave que no mejora con las medidas anteriores).
- 4) Clorhidrato de arginina (en trastornos del ciclo de la urea).
- 5) Exanguinotransfusión (en recién nacido con hiperamoniemia o acidosis metabólica grave que no mejora con el tratamiento).
- 6) Hemodiálisis o, si no fuera posible, diálisis peritoneal (en hiperamoniemia o acidosis metabólica que no mejora con el tratamiento anterior).

FORMAS DE PRESENTACIÓN AGUDA, INTERMITENTE, O SUBAGUDA

Enfoque según hallazgos iniciales

Las formas de presentación intermitente o subaguda de ECM se sospechan frente a los datos mencionados anteriormente como elementos surgidos de la anamnesis, del examen físico o del laboratorio. Se requiere un examen clínico exhaustivo.

Frente a la sospecha, es conveniente consultar rápidamente a centros especializados pues, cuando la enfermedad tiene tratamiento, la demora en iniciarlo suele tener cierto grado de morbimortalidad. Cuando no hay opción terapéutica, un consejo genético oportuno tiene también premura.

Se presentan algunos esquemas de sospecha según las formas de presentación más frecuentes:

Hipoglucemia (ver cuadro práctico de diagnóstico en el Anexo)

Se considera hipoglucemia un valor de laboratorio menor de 50 mg% o presencia de síntomas con un valor de entre 50 y 60 mg%. En el recién nacido, el valor puede ser inferior a 40 mg% o cualquier valor menor de 60 mg% con síntomas. En las primeras 24 h de vida, la hipoglucemia puede deberse a falla en la homeostasis, salvo que se acompañe de cetonuria.

Recordar que las tirillas reactivas para medir glucemia proporcionan una aproximación diagnóstica, pero sólo el valor de laboratorio lo confirma.

En el momento de la hipoglucemia, *tomar muestras en forma simultánea con la glucemia para:*

- 1) Cetonuria en la primera micción siguiente al episodio de hipoglucemia. Conservar esa primera muestra de orina en tubo rotulado con nombre, fecha y hora en el congelador (para analizar posteriormente ácidos orgánicos urinarios).
- 2) Hormonas: insulina, cortisol y hormona de crecimiento (conservar suero en freezer si no se puede hacer el dosaje localmente).

- 3) Amoniemia.
- 4) Hepatograma.
- 5) Glucemia, ácidos grasos no esterificados (suero o plasma), betahidroxibutirato (suero o plasma).
- 6) Ácido láctico (además de en un ECM, puede elevarse en pacientes con daño hepático, *shock*, convulsiones o actividad muscular reciente o dificultades en la extracción).
- 7) Gota de sangre en papel de filtro (acilcarnitinas).
- 8) Guardar suero o plasma congelados para cualquier análisis que se decida posteriormente.

La hipoglucemia debe corregirse inmediatamente con una infusión EV de glucosa. Es preferible recurrir a un flujo continuo de glucosa al 10% a 10-12 mg/kg/minuto que se desciende lentamente de acuerdo a los controles de glucemia. Sólo en situaciones muy críticas se justifica la corrección por bolo con 0,5 ó 1 g/kg de glucosa.

Si se tomaron todas las muestras propuestas en el momento de la hipoglucemia, muy probablemente pueda establecerse el diagnóstico etiológico con esos datos. De lo contrario, habrá que derivar al paciente a un centro especializado para realizar los estudios diagnósticos. En ese caso conviene mantenerlo con alimentación frecuente, evitar el ayuno, pero esto no es suficiente para muchas causas de hipoglucemia, por lo que deben acelerarse los tiempos de diagnóstico.

Hiperamoniemia

Es importante que la extracción se realice con la menor actividad muscular posible, sin lazo y que la muestra sea trasladada de inmediato al laboratorio en un tubo bien tapado y refrigerado para procesar dentro de los 20 minutos de su toma. Consignar las horas post-ingesta del paciente y si recibe valproato.

El amonio puede estar elevado en cuadros que no se corresponden con un ECM como:

- 1) Insuficiencia hepática.
- 2) Aumento de la actividad muscular o convulsiones recientes (la elevación suele ser moderada).
- 3) Neonatos con ductus permeable o dificultad respiratoria.
- 4) Pacientes que reciben ácido valproico.

Y en los siguientes ECM:

- 5) Trastornos del ciclo de la urea.
- 6) Acidemias orgánicas.
- 7) Defectos de la betaoxidación.
- 8) Hipoglucemia hiperinsulínica.

Frente al paciente sintomático con hiperamoniemia es necesario contactar inmediatamente a un especialista en enfermedades metabólicas, pues es

necesario implementar medidas terapéuticas urgentes. Entre tanto, ejecutar las medidas mencionadas para la emergencia de las enfermedades sobreagudas.

Investigaciones básicas frente al paciente con hiperamoniemia:

- 1) Pruebas de función hepática.
- 2) Equilibrio ácido-básico y anión restante.
- 3) Aminoácidos plasmáticos (guardar plasma).
- 4) Ácidos orgánicos urinarios (congelar orina).
- 5) Acilcarnitinas (en papel de filtro).
- 6) Ácido orótico urinario (congelar orina).

Acidosis metabólica con pH normal o bajo

Puede deberse, como causas más frecuentes, a deshidratación, pérdida renal (pH urinario > 6 en presencia de bicarbonato plasmático bajo), pérdida intestinal, *shock*, hipoxia tisular, intoxicaciones.

También en ECM, por lo que es necesario medir:

- 1) Bicarbonato.
- 2) Sodio.
- 3) Cloro.
- 4) Calcular el anión restante con muestras simultáneas (AR: $[Na - (Cl + CO_3H)] = 12 \pm 4$).
- 5) Un anión restante elevado es orientador de ECM.
- 6) pH urinario.
- 7) Cetonuria.
- 8) Ácido láctico.
- 9) Ácidos orgánicos en orina.

Ver algoritmo en el *Anexo*.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

Manifestaciones clínicas

- 1) Hepatomegalia.
- 2) Insuficiencia hepática.
- 3) Colestasis.

Diagnósticos diferenciales según la forma de presentación

La hepatomegalia aislada o con esplenomegalia orienta a pensar en enfermedades de depósito.

Si se asocia a insuficiencia hepática o hipoglucemia, puede ser una urgencia y debe consultarse rápidamente a centros especializados.

Las enfermedades que se presentan con insuficiencia hepática, entre otras, son: tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, trastornos del metabolismo de las sales biliares, enfermedades mitocondriales.

Los cuadros de colestasis pueden corresponder, entre otras, a: galactosemia, fibrosis quística, tirosinemia, deficiencia de alfa 1 antitripsina.

Investigaciones de laboratorio en la enfermedad hepática

Además de los exámenes generales y de función hepática, incluir, según el cuadro clínico del paciente. (La interpretación de estos exámenes dependerá de las horas de ayuno y el tipo de alimentación que el paciente esté recibiendo).

- 1) Cuerpos reductores en orina.
- 2) Aminoácidos plasmáticos.
- 3) Amonio.
- 4) Ácido láctico, ácido úrico.
- 5) Galactosa-galactosa 1 fosfato.
- 6) Prueba del sudor.
- 7) Alfa 1 antitripsina.
- 8) Alfa-fetoproteína.
- 9) Succinilacetona.
- 10) Diferenciación de ácidos biliares en orina.
- 11) Cobre y ceruloplasmina.
- 12) Hierro, ferritina.
- 13) Considerar estudios lisosomales.
- 14) Estudio para defecto de la glicosilación proteica (CDG).

Consulta con un centro especializado para no demorar el diagnóstico y la posibilidad de tratamiento.

HIDROPS FETALIS NO INMUNOLÓGICO

Es imprescindible tomar muestras de tejido y conservarlas refrigeradas en solución fisiológica.

Un pequeño número de los hidrops fetalís no inmunológicos son causados por un ECM (enfermedades lisosomales, hemocromatosis congénita, enfermedades mitocondriales, trastornos congénitos de la glicosilación, glucogenosis tipo IV).

CONVULSIONES

Dificultad de diagnóstico diferencial, consulta especializada.

Convulsiones

Las convulsiones son una manifestación muy frecuente de los errores congénitos y en ciertas patologías pueden ser el síntoma principal. Generalmente, se acompañan de otros síntomas, como falla de crecimiento, fenotipo dismórfico, trastornos de faneras, retraso psicomotor progresivo, depresión del sensorio, ataxia, trastornos del tono u otros síntomas neurológicos.

Se recomienda la evaluación especializada, que incluya EEG y neuroimágenes, para la orientación diagnóstica de algunas de estas enfermedades neurometabólicas con epilepsia (se listan sólo las de aparición en el primer año de vida):

- a) Hiperglicinemia no cetósica.

- b) Trastornos de la biogénesis peroxisomal.
- c) Enfermedad de Menkes (ligada al X).
- d) Deficiencia de sulfito oxidasa / cofactor molibdeno.
- e) Deficiencia de biotinidasa.
- f) Acidosis orgánicas "cerebrales".
- g) Defectos en la síntesis de neurotransmisores.
- h) CDG.
- i) Déficit del transportador de glucosa (Glut 1).
- j) Deficiencia en la síntesis de serina.
- k) Trastornos de purinas / pirimidinas.

Investigaciones de laboratorio:

Primera línea (rutina):

- 1) Glucemia, calcemia, magnesemia, ionograma, ácido láctico, amonio, EAB.

Especializadas:

Recomendamos la consulta con el especialista para orientar los estudios a solicitar de acuerdo a la sospecha que se tenga.

- 2) Ácidos orgánicos en orina.
- 3) Aminoácidos plasmáticos y en LCR (muestras pareadas).
- 4) Glucosa y láctico en sangre y LCR (muestras pareadas).
- 5) Acilcarnitinas en sangre.
- 6) Ceruloplasmina y cobre en suero.
- 7) Biotinidasa en suero.
- 8) Prueba de sulfitos en orina. Preferencial: dosaje de tiosulfatos en orina.
- 9) Estudios de glicosilación (isoelectroenfoque de transferrina).
- 10) Estudio de neurotransmisores en LCR.
- 11) Metabolitos de purinas y pirimidinas (por ejemplo, succinilpurinas en orina).

Las convulsiones refractarias, generalmente presentes desde el período neonatal y sin otros síntomas acompañantes, deben hacer pensar en un grupo particular de errores congénitos del metabolismo que se diagnostican mediante pruebas terapéuticas empíricas:

- a) Convulsiones sensibles a la piridoxina (vit. B6).
- b) Convulsiones sensibles al piridoxal fosfato.
- c) Convulsiones sensibles al ácido folínico.

Pruebas terapéuticas

- Piridoxina: En agudo: Dosis inicial de 100 mg EV idealmente con monitoreo EEG, que puede repetirse cada 10 minutos si no responde hasta llegar a un máximo de 500 mg. Mantenimiento: 10-15 mg/kg/día VO.
- Piridoxal fosfato: 30 mg/kg/día VO en tres dosis diarias.

- Ácido folínico: 3 mg/kg/día EV en tres dosis diarias.

Generalmente, la epilepsia que ocurre en los ECM se acompaña de síntomas como falla de crecimiento, retraso madurativo evolutivo, episodios intermitentes de encefalopatía o ataxia, trastornos del tono u otros síntomas neurológicos.

ENFERMEDAD CARDÍACA

Algunos ECM se asocian con compromiso cardíaco:

Miocardopatía

- 1) Enfermedad de Pompe (asociada a hipotonía y macroglosia).
- 2) Defectos de la cadena respiratoria (asociada a

acidosis láctica y generalmente acompañada de hipotonía y signos neurológicos diversos).

- 3) Defectos de la oxidación de ácidos grasos (asociada a hipotonía, compromiso hepático o hipoglucemia).
- 4) Síndrome de Barth (asociado a hipotonía, falla de crecimiento y neutropenia).

Derrame pericárdico

- 1) Defecto de la glicosilación proteica (CDG).

Exámenes de laboratorio a solicitar:

- 1) Maltasa ácida en papel de filtro.
- 2) Ácido láctico.
- 3) CK.
- 4) Acilcarnitinas.

ANEXO

Hipoglucemia. Orientación diagnóstica con datos iniciales

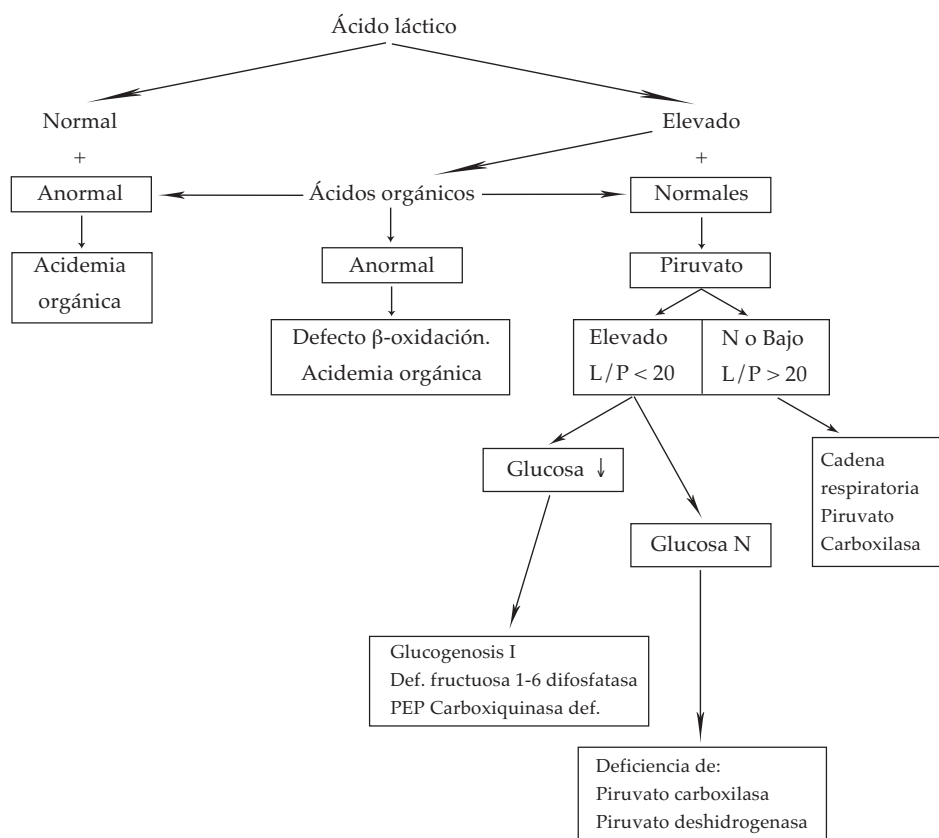
	Hipoglucemia cetósica	Hiperinsulinismo	Defectos de la glucogenólisis	Defecto β-oxidación	Endocrina	Defecto neoglucogénesis
Peso al nacer	Bajo	Alto	Normal	Normal	Normal	Normal
Tamaño hepático	Normal	No ↑	↑	Variable	Normal	Variable
Gravedad	Variable	↑↑↑	↑↑	Variable	Variable	↑↑
Requerim. de glucosa	4-5 mg/kg/min	Alto/no corrige	6-7 mg/kg/min	4-5 mg/kg/min	Variable	6-7 mg/kg/min
Respuesta a glucagon	Nula	Constante	Ausente	Variable	Variable	Variable
Acidosis metabólica	Sí	No	Sí en tipo I No en tipo III	Variable	No	Sí
Cetonuria	↑↑↑	No	↑	No	Variable	Sí
Amonio	Normal	No ↑	Normal	Intermitente	Normal	Normal
Ácido láctico	Normal	Normal	↑↑	Normal	Normal	↑↑
Otros		Macrosomía	Neutropenia (Ib) CK elevada (III)	Arritmias Miocardiopatía	Micropene Obesidad Talla Baja	
Momento de aparición	Ayuno	Postprandial	Ayuno breve 2 ó 3 hs	Ayuno	Variable	Ayuno

ACIDOSIS METABÓLICA

Descartar: estado catabólico, hipoxia tisular, deshidratación, intoxicación y pérdida de bicarbonato por orina o heces (controlar en ambas el pH simultáneamente con el bicarbonato plasmático).

Determinar: electrolitos, anión restante, glucosa, ácido láctico, ácido pirúvico y cuerpos cetónicos.

Anión restante aumentado



FICHA PARA SOLICITUD DE ESTUDIOS METABÓLICOS

Condiciones en el momento de la extracción de las muestras

Nombre		
Edad		
Horas de ayuno		
¿Qué comió?		
Medicación		
¿Cambio reciente de alimentación?	Sí	No
¿De qué tipo?		
¿Recibe glucosa EV?	Sí	No

PESQUISA NEONATAL

¿Sospecha de Error Congénito del Metabolismo?

¿Qué debe hacer el pediatra frente a un primer resultado positivo de la gota de sangre tomada en el recién nacido?

Un resultado positivo de pesquisa neonatal *no es diagnóstico*.

La positividad del rastreo significa *sospecha* de la enfermedad y requiere una confirmación diagnóstica. Esta sospecha será mayor o menor de acuerdo a la idoneidad del laboratorio de pesquisa, del marcador empleado para el rastreo y de otras circunstancias que pueden ser particulares del niño detectado.

En general, lo ideal es que la pesquisa se realice en un laboratorio especializado en pesquisa y

dentro de un programa de detección. Si es así, Ud. debe contactarse con el programa que le informa el resultado anormal y ellos le indicarán cómo proceder para la confirmación y, si Ud. lo desea, lo pondrán en contacto con especialistas en el trasfondo a seguir.

Si la pesquisa no fue realizada dentro de un programa y Ud. no puede obtener esta ayuda o mayor información: no se apresure. No tome medidas extremas, no alarme a la familia ni instituya tratamientos a ciegas.

Explique a los padres la necesidad de un estudio para confirmación y asesórese en centros especializados sobre las conductas a seguir.

¿Fenilalanina elevada?

No suspenda la lactancia materna, hasta tanto confirme o descarte al diagnóstico de fenilcetonuria; la leche materna es la que menor cantidad de fenilalanina contiene.

La conducta a seguir será:

- 1) Repetir el análisis en gota de sangre para confirmar valor.
- 2) Si persiste elevado, realizar análisis cuantitativo de aminoácidos plasmáticos.
- 3) Sugerimos consultar al especialista frente a una segunda muestra positiva.
- 4) *No comunique el diagnóstico a la familia hasta tanto no haberlo confirmado.* El daño ocasionado por la información puede ser muy importante ya que existen exámenes falsos positivos en la primera muestra.

Un valor de fenilalanina elevado puede deberse a:

- a. Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (fenilcetonuria clásica o hiperfenilalaninemia).
- b. Deficiencia de cofactor de fenilalanina hidroxilasa (BH4).
- c. Prematurez.
- d. Falla hepática o renal, tirosinemia, galactosemia.
- e. Drogas (trimetoprima, metotrexato).

No indique una fórmula libre de fenilalanina como única alimentación

La fenilalanina es un aminoácido esencial, por ende es imprescindible que el niño reciba su requerimiento diario a partir de la leche materna o, en su defecto, de una fórmula infantil y complemente las proteínas, calorías y demás nutrientes que aporta

la fórmula libre de fenilalanina. Esto requerirá cuidadosos cálculos de ingesta y controles seriados para lograr el ajuste necesario entre ingesta y niveles de fenilalanina.

¿Galactosa elevada?

- 1) Siempre que un recién nacido presenta signos de enfermedad hepática (colestasis, insuficiencia, aumento de transaminasas) antes de transfundir, exanguinar o suspender la alimentación, tome muestra de gotas de sangre en papel de filtro y 2 ml de sangre con EDTA a temperatura ambiente.
- 2) Si el valor de galactosa está entre 20 y 30 mg% y el recién nacido está bien...
- 3) Repetir análisis para confirmar valor. Eventual consulta con especialista.
- 4) Si se repite el mismo valor, examine con lámpara de hendidura la cámara anterior del ojo, solicite separación de galactosa total y galactosa-1-fosfato y evalúe función hepática.
- 5) Si el primer valor de galactosa es mayor de 30 mg% repita el análisis y suspenda la lactancia, hasta confirmar valor, indique fórmula de soja para lactantes (es la única que no contiene galactosa, no recurra a otras fórmulas "sin lactosa"). Evalúe la función hepática del niño y, eventualmente, consulte con un especialista.

No dé diagnóstico a la familia hasta tanto no haberlo confirmado. El daño ocasionado por la información puede ser muy importante ya que existen exámenes falsos positivos en la primera muestra.

BIBLIOGRAFÍA

- Scriver and col. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 8th Ed, New York: Mc Graw Hill, 2001.
- Chamoles N. Neurología Pediátrica. Fejerman - Fernández Alvarez E. 2^a. Ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997.
- Colombo M, Cornejo V, Raiman E. Errores innatos del metabolismo del niño. 2^a ed., Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 2003.
- Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy. A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102:69. Disponible en: [http://\(www.pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/102/6/e69\)](http://(www.pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/102/6/e69)).
- Sociedad Latinoamericana de Errores Congénitos del Metabolismo y pesquisa neonatal (www.sleimpn.org).
- Sociedad Española de Errores Congénitos del Metabolismo (www.eimaep.org).