

## Guías Nacionales de Neonatología

2005

### ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM) EN PERIODO NEONATAL

- Pocas situaciones en el recién nacido son tan estresantes como el deterioro agudo de un neonato previamente sano, asociado al reconocimiento que, independiente de la causa, retraso en la sospecha e inicio de un manejo adecuado, a menudo lleva a muerte o a daño neurológico irreparable.
- Las manifestaciones clínicas precoces de los errores innatos del metabolismo (EIM) en el neonato son inespecíficas. Una historia de deterioro agudo luego de un período asintomático, que puede ser sólo de algunas horas hasta días, es característico de EIM. Sin embargo la ausencia de este período asintomático no descarta esta posibilidad diagnóstica. Otros signos como dismorfias, hepatoesplenomegalia, hidrops, etc. también pueden ser manifestaciones de EIM.
- Una historia familiar de hermanos u otros parientes cercanos muertos con similares manifestaciones clínicas (“sepsis de origen desconocido”) y/o el antecedente de consanguinidad en los padres aumenta la sospecha de EIM.
- Una de las características clínicas de algunos EIM es la presencia de olor especial en orina, sudor etc., destacando en el período neonatal el olor dulzón (como azúcar quemada) de la Enfermedad de la Orina Olor a Jarabe de Arce.
- Todos los neonatos con enfermedad progresiva, inexplicable, luego de un embarazo y parto normal, requieren un estudio metabólico básico. Éste debe realizarse tan pronto como se establezca la sospecha de EIM.

### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA DE EIM:

- Los desórdenes del metabolismo con una presentación de amenaza vital aguda son numerosos, pero del punto de vista terapéutico muchos de ellos pueden ser divididos en 5 grupos:
  - **Desórdenes de tipo intoxicación:** Comprende desórdenes del ciclo de la urea, acidopatías orgánicas, aminoacidopatías, defecto de oxidación de ácidos grasos (especialmente defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga), galactosemia e intolerancia hereditaria a fructosa.
  - **Desórdenes con tolerancia reducida al ayuno:** Incluye desórdenes de la homeostasis de glucosa (enfermedad de depósito de glucógeno, desórdenes de gluconeogénesis, hiperinsulinismo congénito) y desórdenes en los cuales los cuerpos cetónicos no pueden ser sintetizados para su uso una vez que los depósitos de glucógeno han sido consumidos (defectos de oxidación de ácidos grasos, alteraciones de cetogénesis/cetolisis).
  - **Desórdenes por trastorno del metabolismo energético mitocondrial:** Comprende defectos del complejo piruvato deshidrogenasa y la cadena respiratoria.
  - **Desórdenes de neurotransmisores:** El tratamiento de emergencia agudo está disponible en dos enfermedades de neurotransmisores: convulsiones responderas a vitamina B6 y ácido fólico.
  - **Desórdenes sin tratamiento de emergencia específico disponible:** Hay muchos otros desórdenes metabólicos que pueden presentarse con manifestaciones agudas, a menudo del tipo encefalopático (ej. hiperglicemia no cetósica, deficiencia de sulfito oxidasa), o que usualmente sigue un curso crónico progresivo, pero que puede empeorar durante episodios de enfermedad aguda. (ej. defectos congénitos de glicosilación, enfermedades peroxisomales).

## **ESTUDIO:**

- **Orina.**
  - **Color y olor**
  - **Cetonuria**
  - **Sustancias reductoras (Fehling o Benedict)**
  - **Electrolitos ( Na, K)**
  - **Sulfitos**
  - **2-4 Dinitrofenilhidrazina (DNPH)**
  - **Cloruro férrico**
  - **Aminoácidos en orina (cualitativa)**
  
- **LCR:**
  - **Citoquímico.**
  - **Ácido láctico.**
  
- **Sangre:**
  - **Hemograma.**
  - **Glicemia.**
  - **Amonio (cuidado en toma de muestra: sin ligadura y procesar en forma rápida).**
  - **Acido láctico (cuidado en toma de muestra: sin ligadura y procesar en forma rápida).**
  - **Pruebas de función hepática ( GOT, GPT , bili total y directa)**
  - **Calcio, fósforo.**
  - **ELP y gases en sangre con Anión Gap.**
  - **Cetonemia.**
  - **Acido úrico.**
  - **Creatinina.**
  - **Creatinkinasa (CK).**
  - **Aminoácidos en plasma (cualitativa).**
  - **4 gotas en papel filtro para cuantificación de aminoácidos y perfil de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem.**
  
- **Otros:**
  - **ECG.**
  - **EEG**
  - **Ultrasonografía cerebral**
  
- **Guardar (Congelar a -20 °C)**
  - **10 a 20 ml de orina**
  - **2-5 ml de plasma**
  - **1 ml de LCR**

**MANEJO INICIAL EN PACIENTE CON SOSPECHA DE EIM:**

Principio	Tratamiento
Suprimir la ingesta y la producción endógena de metabolitos tóxicos	Eliminar transitoriamente proteínas de la dieta. Administrar calorías por vía endovenosa y enteral cuando sea posible en base a glucosa y lípidos (100-120 Cal/kg)
Corregir acidosis (cautela)	Bicarbonato ev.
Acelerar la eliminación de metabolitos tóxicos	Díálisis (díálisis peritoneal, hemofiltración, hemodíálisis) L-Carnitina Benzoato de Sodio

**SEGÚN RESULTADOS DE EXAMENES BÁSICOS: ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA Y MEDIDAS A SEGUIR:****Acidosis Metabólica Neonatal**(pH < 7.3 ; PCO<sub>2</sub> < 30mmHg ; HCO<sub>3</sub>< 15 mmols/L)

Cetosis	Glicemia	Otros hallazgos	Diagnósticos probables
Sí	N-↑	NH <sub>3</sub> ↑	Acidurias Orgánicas: Metilmalónica, Propiónica, Isovalérica)
Si	N-↑	NH <sub>3</sub> N - ↓	Defecto de Cetolisis , Diabetes Mellitus
	N	Lactato ↑	Defecto de la cadena respiratoria (DCR), Acidurias Orgánicas
		Lactato N	Acidurias Orgánicas, Defecto de Cetolisis
	↓	Lactato ↑	Acidurias Orgánicas, Defecto cetolisis, Insuf Adrenal
No	N-↑	Lactato↑	Deficiencia de Piruvato Deshidrogenasa
No	↓	Lactato N-↑	Defecto de Oxidación de ácidos grasos (DOAG)
No	N	Lactato N	Causas Renales

**Si hay sospecha de aciduria orgánica:**

- Agregar a medidas básicas biotina 10 mg/ día oral ( cofactor en Acidosis Propiónica) y
- Vit B12 5-10 mg/día oral (cofactor de Acidemia Metilmalónica) hasta aclarar etiología.
- L-carnitina 100-200 mg/kg/día.

## Hiperamonemia Neonatal.

- En neonato > 150 umol/L. 1 umol/L = ug/dl x 0.5872.

Acidosis metab.	Otros hallazgos	Diagnósticos probables
Si	Con cetosis	Acidurias Orgánicas, Deficiencia Piruvato Carboxilasa
Si	Sin cetosis	Def de liasa de HGMCoA, Defecto oxidación de ácidos grasos
No	Con hipoglicemia Sin cetosis	Hiperamonemia Neonatal transitoria, DOAG (c/s hipoglicemia)
No	Sin hipoglicemia	Defectos del ciclo de la urea, Enfermedad Olor Jarabe Arce (con cetosis y DNFH +)

- Cuando el estudio básico demuestra hiperamonemia es necesario solicitar ácido orótico (en laboratorio especializado INTA) para confirmar etiología e iniciar tratamiento específico.

### TRATAMIENTO DE EMERGENCIA DE HIPERAMONEMIA (> 200•mol /l, > 350 mg/dl) :

- Medidas básicas: Suprimir aporte proteínas, corregir acidosis, hipoglicemia, mantener hidratación.
- Agregar hidrocloreuro de arginina, si arginina está en rangos normales, 350 mg/kg/ día, dividido en 3 dosis (si no hay en hospital, farmacias privadas preparan).
- Carnitina 100-300 mg/kg/día dividido en 3 dosis vía oral.
- Benzoato de Sodio 350 mg/kg/día (papelillos oral) o solución al 10% (100 mg/ml) Administrar 3,5 ml/kg/día.
- Si amonio es mayor de 600 mg/dl iniciar detoxificación extracorpórea, lo más usado es peritoneodiálisis.
- La exsanguineotransfusión debe ser considerada mientras se instala peritoneodiálisis o esta logra su efecto.

### HIPOGLICEMIA NEONATAL (< 45 mg/dl)

Lactato	Otros	Diagnósticos probables
Normal	Cetonas N	Def. de Oxidación de Ac. Grasos, Déficit de carnitina, Hiperinsulinismo, hormonas contraregulatoras
	Cetonas ↑	Acidurias orgánicas, Enf. de depósito de glicógeno tipo III y 0.
Elevado	Sin Hepatomegalia	Acidurias orgánicas, defecto de cetolisis, Enf. Orina Jarabe de Arce.
	Con hepatomegalia	Enf. de depósito de glicógeno, defecto de gluconeogénesis
	Falla hepática severa	Intolerancia a fructosa, Def. de Cadena Respiratoria, tirosinemia tipo I, otros.

- En hipoglicemias hipocetósicas en que se sospecha Def. de Oxidación de Ac. Grasos es muy importante en etapa aguda usar glucosa (7-10 mg/kg/min) , si es necesario usar insulina, mantener glicemia en 100mg/dl.
  - No usar lípidos EV.
  - Evitar ayuno > 8-12horas.

**LACTACIDEMIA INTENSAMENTE ELEVADA** ( $> 7 \text{ mmol/L}$ ) Valores normales en sangre venosa  $< 1.8 \text{ mmol/L}$  ( $16 \text{ mg/dl}$ )  $\text{mmol/L} = \text{mg/dl} \times 0.11$

### CON ACIDOSIS METABÓLICA

Sin cetosis	Láctico/pirúvico $> 30$	Adquiridas por anoxia tisular, Deficiencia de cadena respiratoria, formas severas de DOAG
	No $<$	Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa (DPDH)
Con cetosis	Persisten con glucosa	Deficiencia Piruvato Carboxilasa, Defecto cadena respiratoria
	↓ con infusión de glucosa	Acidurias Orgánicas, Defectos de Gluconeogénesis.

- Además de medidas básicas, evitar drogas que inhiban la cadena respiratoria, ej. Valproato, barbitúricos, tetraciclinas, cloranfenicol.
- L- carnitina 50-100 mg/kg/día dividido en 4 dosis.
- Tratar acidosis láctica con bicarbonato de Na,
- Considerar peritoneodialisis con soluciones que contengan bicarbonato de Na si es necesario según severidad (Acetato de Na en DPH).

### DISMORFIAS E HIPOTONIA.

Síntomas	Edad de comienzo	Diagnósticos probables
Dismorfias (+++) Retardo de desarrollo sicomotor	Congénito	Enfermedades peroxisomales (Zellweger, Cóndrodisplasia punctata). cromosomopatías
Hepatoesplenomegalia ascitis, edema, facies tosca	Congénito	Enfermedades lisosomales: Niemann-Pick tipo A Gangliosidosis GM1 Galactosialidosis, Sialidosis tipo II
Miocardiopatía, macroglosia, linfocitos vacuolados	Neonatal lactancia precoz	Enfermedad de Pompe, Desórdenes de Cadena respiratoria

**HEPATOMEGALIA O HEPATOESPLENOMEGALIA**

<b>Con manifestaciones de necrosis hepatocelular</b>	<b>Neonatal a lactancia</b>	<b>Galactosemia ( típico sepsis a E Coli)</b>
<b>↑ transaminasa, hiperamonemia, etc)</b>	<b>Lactancia, iniciación de frutas</b>	<b>Intolerancia fructosa</b>
<b>↑ transaminasa, hiperamonemia, etc)</b>	<b>después de 3 semanas</b>	<b>Tirosinemia tipo I Defectos de cadena respiratoria</b>
<b>Con Ictericia Colestásica</b>	<b>Neonatal</b>	<b>Deficiencia de <math>\alpha</math>1-antitripsina Errores innatos del metabolismo de ácidos biliares</b>

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. **Fernández J, Saudubray J, Van Den Berghe G. Inborn Metabolic Diseases. Springer 2000**
2. **Clarke JTR. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Disease. Cambridge University Press, 1999**
3. **Cornejo V, Raimann E, Colombo M. Errores Innatos del Metabolismo del Niño. Santiago, Chile, Editorial Universitaria, 1999**
4. **Hernández M, Menéndez P, Pinto F. Neurología Perinatal. RIL Editores . Santiago , Chile.2002**
5. **Zschocke J, Hoffmann G. Vademecum Metabolicum Manual of Metabolic Paediatrics by Milupa GmbH Co.KG, Germany. 1999**
6. **Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nihan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic disease. J.Inherit.Metab. Dis. 25 (2002) 531-546**