



## Errores Innatos del Metabolismo

Aproximación diagnóstica

en emergencia metabólica

Elaborado: Dr. Juan Francisco Cabello  
Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólica (LabGEM)  
Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos (INTA)  
Universidad de Chile

Fono 56-2 978 14 91  
Celular metabólico 9 62381413

## INTRODUCCION

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) se manifiestan principalmente 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 enfrentan los pediatras.

## DEFINICION

Los EIM son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva en su mayoría. La mutación en un gen produce un defecto en una proteína, generalmente una enzima, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo.

## ASPECTOS CLINICOS Y EXAMEN FISICO

Durante el período entre las crisis el paciente se muestra normal desde el punto de vista clínico y biológico.

1. Síntomas agudos en el período neonatal: Habitualmente síntomas inespecíficos iniciales como rechazo de la alimentación, vómitos, apneas (centrales) o ALTE, compromiso de conciencia (desde el letargo y somnolencia pudiendo llegar al coma profundo), convulsiones, compromiso hemodinámico y muerte. Se puede asociar a edema cerebral y hemorragia intracraneana.
2. Síntomas agudos y recurrentes de inicio más tardío: Pueden presentarse después del sexto mes de vida 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 stress metabólico importante. Cada episodio puede derivar en mejoría espontánea o en muerte inexplicada. Durante el período entre las crisis el paciente aparece como normal clínica y bioquímicamente. Frente a un niño o adolescente que presenta compromiso de conciencia se debe descartar un EIM, así como ante los diagnósticos de encefalitis, jaqueca o intoxicación, especialmente cuando los exámenes de laboratorio demuestran cetoacidosis, hiperamonemia o acidosis láctica. Estos síntomas se pueden acompañar de un amplio espectro de signos hepáticos, digestivos, neurológicos o psiquiátricos.
3. Síntomas crónicos y progresivos: Muchas veces inadvertidos por años, podemos encontrar síntomas gastrointestinales (anorexia, vómitos y retardo del crecimiento) y neurológicos (retardo del desarrollo psicomotor, convulsiones, trastornos motores y cognitivos) como los de presentación más habitual.
4. Síntomas específicos y permanentes característicos del EIM: Hallazgos tales como miocardiopatía dilatada o hipertrófica, hepatoesplenomegalia, alteraciones del cristalino o dismorfias pueden orientar a EIM específicos.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el recién nacido con presentación aguda, la presencia de infección no descarta un EIM ya que la infección puede ser el gatillante, 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.

## LABORATORIO E IMAGENES

El laboratorio inicial debe ir orientado a encontrar metabolitos acumulados (amonio, ácido láctico, aminoaciduria, aminoacidemia), o a consecuencias de cada EIM según sea el caso (hemograma con recuento de plaquetas, orina completa, gases venosos, electrolitos plasmáticos, glicemia, cetonemia/cetonuria). Considerando el carácter intermitente de algunos EIM, se debe considerar la necesidad de tomar una "muestra crítica" en el Servicio de Urgencia. Esta muestra permitirá solicitar exámenes específicos una vez recibidos los resultados de los exámenes iniciales y luego de haber observado la evolución clínica (Tabla 1).

Tabla 1.- Exámenes de laboratorio a solicitar cuando hay sospecha de un EIM

Muestra	Cantidad	Conservación
Plasma	2-3 ml	Congelar a -20 °C
Sangre papel filtro	4 gotas	Secar a T° ambiente, guardar en bolsa plástica
Orina	20 ml	Congelar a -20°C
LCR	1 ml	Congelar a -20°C

Con estas muestras podremos solicitar exámenes tales como 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).

## TRATAMIENTO

### A. Tratamiento de los EIM en el recién nacido y lactante

#### 1. Inmediato:

- Practicar exámenes generales y tomar "muestra crítica".
- Soporte vital y estabilización clínica.
- Mantención hidroelectrolítica y del equilibrio ácido-base: corregir la Ac. metabólica
- con bicarbonato si el pH es < 7,10 o bicarbonato < 10 mEq/l.

#### 2. 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 aportar triglicéridos de cadena mediana para prevenir catabolismo proteico (0,5-2 g/kg/día.).
- Se debe proceder así si el amonio sobrepasa los 300 ug/dl y si hay una acidosis metabólica con grave cetoacidosis. 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.

#### 3. Suplemento de sustratos:

- L-Carnitina a todos los pacientes, en dosis de 150-300 mg/kg/día por vía endovenosa u oral, ya sea en infusión continua o fraccionada en 3 dosis.
- Clorhidrato de arginina al 10% también se prescribe en todos los casos hasta no aclarar etiología (dosis: 0,6 g / kg a pasar en 90 minutos endovenoso).

- Las vitaminas que se suplementan son Biotina (10 mg/día oral o porSNG), Tiamina (50 mg/día), Riboflavina (100 mg/día).
- Como un ejemplo, en la acidemia metilmalónica se indica vitamina B12: 1-2 mg IM. 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.

#### 4. Remoción de sustancias tóxicas:

- El tratamiento nutricional intensivo y la suplementación de sustancias descritas debieran en muchos casos mejorar el cuadro. En caso de que esto no ocurra en 24-48 horas, se debe considerar la remoción de sustancias tóxicas con diálisis.

#### 5. Indicaciones de diálisis:

- Amonemia > a 500 ug/dl (hiperamonemia severa)
- 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.

### **B. 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 debe mantenerse informado del rápido avance en esta área. Además de los enfoques ya mencionados, hoy contamos con Terapia de Reemplazo Enzimático (Enf. de Gaucher, Fabry, Pompe, Mucopolisacari-dosis 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 posibilidad de estudios clínicos cuando no contamos con terapias específicas. El Transplante de Medula Osea aún es una alternativa para algunas enfermedades como la Adrenoleucodistrofia ligada al X.

#### DERIVACION 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.

#### REFERENCIAS

1. Colombo M. Enfermedades metabólicas. Rev. Chil. Pediatr. 1993; 64 (1): 30-33.
2. Burlón BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. Pediatrics. 1998 Dec;102(6):E69.
3. Colombo M, Raimann E, Cornejo, V.(eds). Errores innatos en el metabolismo del niño. Editorial Universitaria, Santiago, 2010:1 -735
4. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. Pediatr. Clin. North. Am. 2008 Oct;55(5):1113-27.