

**HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL
DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
PROTOCOLO DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE ERRORES INNATOS DEL
METABOLISMO**

1. AUTORES
2. REVISORES
3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES / REVISORES
4. JUSTIFICACIÓN
5. OBJETIVOS
6. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
7. DEFINICIÓN
8. EPIDEMIOLOGÍA
9. FISIOPATOLOGÍA
10. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
11. DIAGNÓSTICO
12. TRATAMIENTO
13. REFERENCIAS

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 2 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

1. AUTOR

Dra. Fairuz Fadlallah, pediatra neonatóloga.

2. REVISORES

Dr. Alberto Bissot, Dr. David Ellis, Dra. Hortensia Solano, Departamento de Neonatología.
 Oficina de Calidad y Seguridad del Paciente.

3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES / REVISORES

Todos los autores y revisores implicados en la elaboración de este documento declaran que no existen conflictos de intereses que puedan influir en el contenido.

4. JUSTIFICACIÓN:

Los Pediatras y Neonatólogos necesitamos reconocer y familiarizarnos con los errores innatos del metabolismo (EIM), no sólo para ayudar al diagnóstico, sino también, para ayudar a educar a los padres y abogar por los pacientes. Algunos pacientes pueden padecer de un EIM y no ser detectado en nuestro tamizaje del recién nacido pasando desapercibidos hasta desarrollar, en pocos días o meses de vida, cuadros similares a sepsis o shock; en otros casos, pueden presentarse a edad tardía con retraso o regresión del desarrollo.

Se han hecho intentos de crear marcos para conceptualizar los EIM pero no hay un método simple de categorizarlos a todos por sus múltiples presentaciones y variedad en edad de inicio.¹

5. OBJETIVOS:

5.1 OBJETIVO GENERAL

Proveer el mejor cuidado posible a los niños con EIM, normatizando su evaluación clínica, diagnóstico y tratamiento para realizar un abordaje temprano disminuyendo así, las complicaciones agudas y su morbimortalidad.

5.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- a. Reconocer los signos y síntomas que sugieren un EIM.
- b. Describir las características de las diferentes clases de EIM.
- c. Formular un abordaje diagnóstico claro para determinar que condición específica dentro de los EIM, es sospechada.
- d. Conocer las diferentes modalidades de tratamiento de los EIM.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 3 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

6. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

No contamos con datos locales de las enfermedades por errores del metabolismo.

7. DEFINICIÓN DE ERROR INNATO DEL METABOLISMO (EIM)

Los errores innatos del metabolismo son un grupo de desórdenes genéticos hereditarios que interfieren en diferentes vías metabólicas, en diversos puntos, llevando a un inadecuado funcionamiento de una vía en particular y esta interferencia, en la vía normal metabólica o enzimática, varía en sus consecuencias como por ejemplo: deficiencias de un producto final particular o excesiva acumulación de un substrato que puede ser tóxico.¹

8. EPIDEMIOLOGÍA

Los EIM son desórdenes raros. La mayoría tiene una incidencia de menos de 1/ 100 000 nacimientos. Sin embargo, cuando se consideran colectivamente, la incidencia puede acercarse de 1 en 800 a 1 en 2.500 nacimientos^{2,3}.

Incidencia en Columbia Británica (mayoría caucásica), 1969 -1996:		Incidencia en West Midlands del Reino Unido (11% proviene de grupos minoritarios de raza negra y étnica), 1999- 2003:	
T. de aminoácidos (excepto fenilcetonuria)	7,6/100.000	Enf. mitocondriales	20,3/100.000
Enf. de almacenamiento lisosomal	7,6/100.000	Enf. de almacenamiento lisosomal	19,3/100.000
Fenilcetonuria	7,5/100.000	Trast. De aminoácidos (excepto. fenilcetonuria)	18,7/100.000
Acidemias orgánicas	3,7/100.000	Fenilcetonuria	8,1/100.000
Trast. peroxisómicos	3,5/100.000	Trast. peroxisómicos	7,4/100.000
Enf. mitocondriales	3,2/100.000	Enfermedad de almacenamiento de glucógeno	6,8/100.000
Enf. de almacenamiento de glucógeno	2,3/100.000	Enfermedad del ciclo de la urea	4,5/100.000
Enf. del ciclo de la urea	1,9/100.000	Acidemias orgánicas	12,6/100.000

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 4 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

9. FISIOPATOLOGÍA

Los desórdenes metabólicos pueden ser causados por diversos mecanismos de deficiencia enzimática⁴:

- a) Interrupción de un paso de una vía metabólica produciendo acumulación de los metabolitos presentes antes de esta reacción enzimática.(Fenilcetonuria).
- b) Inhabilidad de producir ciertos intermediarios o productos finales de una vía metabólica específica, como por ejemplo, cetoacidosis en la fase de ayuno en la deficiencia de la cadena media de la Acil-CoA deshidrogenasa (MCAD).
- c) Alteraciones de más de una enzima que afectan varios pasos metabólicos (menos frecuentes), por ejemplo: deficiencia de múltiples sulfatasas o cofactores.

En la mayoría de los casos, son el resultado de mutaciones únicas, deleciones u otras alteraciones genéticas, sin embargo, una sola enzima como proteína trifuncional puede estar compuesta de múltiples subunidades codificadas por diferentes genes y catalizar más de una reacción metabólica.

10. MANIFESTACIONES CLÍNICAS⁵

Los neonatos con EIM son usualmente sanos al nacer y su cuadro clínico típico se presenta dentro de las primeras horas a días, involucrando un deterioro progresivo sin causa aparente, que no responde a la terapia sintomática instaurada.

Los signos clínicos relacionados a esta patología no son específicos. Entre ellos podemos mencionar hipoactividad, pobre ingesta, dificultad respiratoria, letargia o convulsiones, los cuales son comunes a la sepsis y disfunción cardiopulmonar. Es por esto, que hay que mantener un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico temprano e implementar la terapia apropiada para aminorar las complicaciones y prevenir la muerte.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 5 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Los EIM pueden presentar en el neonato una o varias manifestaciones clínicas:

a. Neurológicas			
Deterioro del estado de consciencia	a. Acidosis Metabólica	b. Hipoglicemia	c. Hiperamonemia
	<ul style="list-style-type: none"> - Acidemias orgánicas - Enf. de orina de Maple (MSUD) o Jarabe de Arce - Alt. metabolismo del piruvato - Def. oxidación de ácidos grasos. - Def. Fructosa-1,6-bisfosfatasa - Depósito de Glucógeno tipo1 - Defecto de la cadena mitocondrial respiratoria - Alt. cetólisis -Def. 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA)liasa 	<ul style="list-style-type: none"> -Acidemias orgánicas -Deficiencia de oxidación de ácidos grasos -Deficiencia Fructosa-1,6-bisfosfatasa -Depósito de Glucógeno tipo1 -Defecto de la cadena mitocondrial respiratoria -Deficiencia 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA)liasa 	<ul style="list-style-type: none"> -Trastornos del ciclo de la Urea - Acidemias orgánicas - Alt. metabolismo del piruvato
Convulsiones	<ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia de Biotinidasa - Epilepsia Piridoxina-dependiente - Epilepsia respondedora a Piridoxal fosfato -Encefalopatía por Glicina - Defecto de la cadena mitocondrial respiratoria - Síndrome de Zellweger - Deficiencia de Sulfito oxidasa/deficiencia de cofactor de molibdeno - Desorden de la biosíntesis y transporte de la creatinina - Desórdenes congénitos en la glicosilación - Defectos en el metabolismo de las purinas 		
Hipotonía	<ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatía por Glicina - Defecto de la cadena mitocondrial respiratoria - Síndrome de Zellweger - Deficiencia de Sulfito oxidasa/deficiencia de cofactor de molibdeno 		
Apnea	<ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatía por Glicina - Trastornos del ciclo de Urea 		

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 6 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

<ul style="list-style-type: none"> - Desorden del metabolismo del Piruvato - Defecto de la cadena mitocondrial respiratoria - Def. oxidación de ácidos grasos.

a. Hepáticas		
Falla Hepática	Colestasis	Hepatomegalia con hipoglicemia
-Galactosemia -Tirosinemia tipo I -Intolerancia hereditaria a la fructosa -Defectos en la cadena mitocondrial respiratoria	- Deficiencia de Citrina -Síndrome de Zellweger -Deficiencia de Alpha-1-antitripsina -Enf. Niemann-Pick tipo C -Error Innato del metabolismo de ácidos biliares -Desorden Congénito de la glicosilación	-Def. Fructose-1,6-bisfosfatasa -Enfermedad de depósito de glucógeno tipo I

c. Cardiomiopatía	d. Hidrops Fetalis
-Enf depósito de glucógeno tipo II (enf de Pompe) -Defectos en la oxidación de ácidos grasos -Defectos en la cadena mitocondrial respiratoria -Desórdenes de la glicosilación -Defectos en el ácido tricarbóxico: deficiencia de la α -cetoglutarato deshidrogenasa	-Desórdenes lisosomales <ul style="list-style-type: none"> • Mucopolisacaridosis tipos I, IVA y VII • Esfingolipidosis (enfermedad de Gaucher, Farber, Niemann-Pick A, GM1 gangliosidosis, deficiencia de múltiples sulfatasa) • Enf de depósito de lípidos (Wolman y Niemann-Pick tipo C) • Oligosacaridosis (galactosialidosis), enf de depósito de ácido siálico, mucopolisacaridosis I (sialidosis), mucopolisacaridosis II (I cell disease). -Síndrome de Zellweger -Enf. De depósito de glucógeno tipo IV -Desórdenes de Glicosilación -Defectos en la cadena mitocondrial respiratoria.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 7 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

e. Características faciales distintivas	
Síndrome de Zellweger	fontanela grande, frente prominente, puente nasal plano, pliegues epicantos, cresta supra orbital hipoplásica
Def. Piruvato deshidrogenasa	Pliegues epicantos, puente nasal plano, nariz pequeña con alas nasales ante vertidas, philtrum largo.
Aciduria Glutárica tipo II	Macrocefalia, frente alta, Puente nasal plano, nariz corta ante vertida, anomalías de los oídos, hipospadia, pies en mecedora.
Defectos en la biosíntesis del colesterol (Sínd.Smith-Lemli-Opitz)	Pliegue epicanto, puente nasal plano, 2/3 sindactilia en dedos del pie, anomalías genitales y cataratas.
Desórdenes Congénitos de la Glicosilación	Pezones invertidos, lipodistrofia.

f. Olores específicos	
Jarabe de Arce, azúcar quemada	Enfermedad de jarabe de Arce u orina de Maple
Pies sudados	Acidemia Isovalérica. Acidemia Glutárica tipo II
Azufre	Cistinuria
Pescado viejo	Trimetilaminuria Def. de Dimetilglicinadeshidrogenasa
Orina de gato	Deficiencia múltiple de carboxilasa
Moho u orina de ratón	Fenilcetonuria
Repollo podrido	Tirosinemia tipo I
Frutal, amoniacal	Acidemia Metilmalónica o acidemia propiónica

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 8 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

11. DIAGNÓSTICO

11.1 Antes y durante el embarazo

Cuando un hermano tiene un EIM se puede hacer lo siguiente:

- Asesoría prenatal resaltando la posibilidad de tener un niño afectado.
- Considerar el diagnóstico intrauterino midiendo metabolitos anormales en líquido amniótico o por pruebas enzimáticas o análisis molecular de amniocitos o células de las vellosidades coriónicas.
- Programar el parto en una unidad equipada para manejar complicaciones potenciales metabólicas.

11.2 Al Nacer

- De confirmarse un diagnóstico, evaluación por Genética.
- El **Tamizaje neonatal básico** se debe realizar a todos los recién nacidos de la República de Panamá e incluye la detección de la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, fenilcetonuria, galactosemia, hemoglobinopatías, hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita. Sirve para el reconocimiento y manejo precoz para prevenir la morbi-mortalidad de los mismos.
- Existen grandes diferencias entre EIM, se consideran para su inclusión en los programas de detección de recién nacidos dependiendo de la incidencia en la región.⁶

El **Tamizaje metabólico ampliado** se envía cuando hay fuerte sospecha de un EIM que no forma parte del tamizaje básico.

a. Evaluación Inicial

Estudios basales (muestra tomada en estado crítico a su llegada).

Hemograma	Glucosa	Ácidos grasos no esterificados (NEFA)	Análisis de orina
Perfil de coagulación	Electrolitos	Ante sospecha de ciclo de urea: cuantificación de aminoácidos y Acido orótico.	glucosa, pH, cuerpos cetónicos
Gasometría (brecha aniónica)	Creatinina		Sustancias reductoras
	Perfil Hepático		Test de sulfitos (Sulfitest)
	Acido úrico		
	Colesterol		
	Amonio		
	Acido láctico y pirúvico		

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 9 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

a.1 Hemograma completo:

Neutropenia y trombocitopenia: acidemias orgánicas.

Neutropenia: enfermedad de depósito del glucógeno tipo Ib y mitocondriales (Síndrome de Barth y Pearson).

a.2 Trastornos Acido- base:

Acidosis metabólica: usualmente acompañada del anion gap aumentado, el cual es el resultado de la presencia de metabolitos anormales como cetoácidos, ácido láctico o ácidos orgánicos que no son capaces de metabolizarse. La acidosis metabólica no es común en patologías de depósito lisosomal o peroxisomal.

Alcalosis respiratoria: sugestiva de hiperamonemia, característica de los desórdenes del ciclo de la urea y es causada por la hipernea inducida por la hiperamonemia.

a.3 Hiperamonemia

Característica del ciclo de la urea y de las acidemias orgánicas (especialmente la acidemia propiónica y metilmalónica); también se puede encontrar en otros desórdenes que se mencionarán más adelante.

El amonio debe ser determinado rápidamente en niños con cuadros de encefalopatía. La muestra puede ser venosa o arterial, colocada en hielo y llevada inmediatamente al laboratorio.

Valores de amonio:	
<100 µmol/l	poca significancia en el recién nacido.
Moderadamente elevado o normal	Acidemias orgánicas, raro en desórdenes mitocondriales o en enfermedad hepática severa (ej: herpes neonatal).
300 a 1000 µmol/l (5.1 a 17 mcg/mL):	Trastornos del Ciclo de la Urea.

Sin embargo, el amonio puede ser normal en los trastornos del ciclo de la urea cuando el paciente no está agudamente enfermo y puede algunas veces, ser ≥ 1000 micromol/L (17 mcg/mL) en acidemias orgánicas.⁷

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 10 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

a.4 Hipoglicemia (ver algoritmo de diagnóstico de Hipoglicemia)

La hipoglicemia en enfermedades de depósito de glucógeno y acidemias orgánicas, usualmente se acompañan de cetosis; mientras que **no** haya cetosis o producción de cuerpos cetónicos inapropiadamente baja, es típica de problemas con cetogénesis y oxidación de ácidos grasos, en el cual, los ácidos grasos no pueden ser convertidos a cetoácidos en el hígado. ⁷

a.5 Pruebas de Función Hepática: galactosemia es la más común causa de disfunción hepática en el periodo neonatal. Otras causas son la tirosinemia, deficiencia de α_1 antritripsina, hemocromatosis neonatal, defectos en la cadena respiratoria mitocondrial y Nieman-Pick tipo C⁸.

a.6 Cuerpos cetónicos en orina:

La cetosis de orina en un recién nacido debe inducir la búsqueda de un error innato de metabolismo. En la enfermedad de jarabe de Arce o defectos en la cetólisis (por ejemplo, deficiencia de 3-cetotilasa o deficiencia de succinil-CoAtransferasa), pueden estar presentes grandes cantidades de cetonas en orina y, por el contrario, defectos en la oxidación de ácidos grasos típicamente muestran un estado hipocetósico.

a.7 Análisis de aminoácidos plasmáticos: excelente prueba diagnóstica para un número de aminoacidopatías y algunas acidurias orgánicas. Cuando el amonio es elevado también se elevan la glutamina y arginina plasmática.

Elevación	
Alanina	Puede asociarse a la acidosis láctica de causa genética o no (daño hipóxico).
Glicina	Típica en enfermedades de ruptura de glicina (NKHG) o en ciertas acidurias orgánicas (anteriormente hiperglicemias cetósicas)
Citrulina	Los trastornos del ciclo de la urea pueden ser distinguidos por análisis de aminoácidos plasmáticos. <ul style="list-style-type: none"> • Citrulinemia tipo 1(def. arginino succinato sintetasa) • Citrulinemia tipo 2(def. citrina) • Def. severa de piruvato carboxilasa (defecto en gluconeogénesis)
Acido arginino succínico	En plasma u orina: def. liasaargininosuccínico
Arginina	Def. arginasa no tratada (no sintomática en el período neonatal)

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 11 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Leucina, valina e isoleucina	Enf. Jarabe de Arce con valores de leucina de 10 a 20 veces elevados.
------------------------------	---

Varios trastornos del ciclo de la urea no pueden distinguirse de forma fiable por el análisis de aminoácidos plasmáticos y requieren pruebas adicionales, incluyendo el ácido orótico en la orina.

a.8 Lactato

Si la muestra se extrae incorrectamente, o no se analiza rápidamente, los niveles de ácido láctico a menudo son falsamente elevados. Tomar en cuenta que el uso del torniquete al tomar la muestra venosa puede alterar el resultado, de ser posible utilizar un acceso central.

El ácido láctico plasmático >2 persistente debe inducir a una búsqueda de la causa subyacente. Elevaciones moderadas de ácido láctico pueden no ir acompañadas por cambios en el pH de la sangre.

Elevación de Lactato	
Metabólicas	No metabólicas
Algunas acidurias orgánicas Defectos gluconeogénicos Trast. Degradación del glucógeno Def. Piruvato deshidrogenasa Trastorno de cadena respiratoria Defectos en la oxidación de ácidos grasos	Hipoxia Falla cardíaca Sepsis Convulsiones

El ácido láctico puede aumentar modestamente en acidurias orgánicas, a menudo la acidosis profunda y la brecha aniónica muy elevada, es atribuible a la acumulación del ácido orgánico.

a.9 Análisis de ácidos orgánicos de orina

Dado que algunos compuestos de diagnóstico son de corta duración y volátiles, la orina recogida en la fase aguda de la enfermedad y procesada inmediatamente, produce la mejor sensibilidad diagnóstica.

Determinar el ácido orótico en orina puede ser muy útil para distinguir los diferentes trastornos del ciclo de la urea. Más recientemente, se reconoció que la perturbación de la función mitocondrial, como se observa en los trastornos de la cadena respiratoria, también puede conducir a una elevación del ácido orótico.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 12 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

a.10 Sustancias reductoras en orina

Detecta galactosemia y trastornos relacionados. Sin embargo, los resultados falsos positivos se producen después de ciertos antibióticos, y la galactosa elevada se puede ver en varias otras condiciones en las cuales el hígado no está eliminando la galactosa, incluyendo:

- Tirosinemia tipo 1
- Deficiencia de citrina
- Síndrome de Fanconi-Bickel (deficiencia de GLUT2)
- Trastornos del metabolismo de los ácidos biliares

a.11 Homocisteína plasmática total: se incluye en el tamizaje ampliado.

La homocistinuria es un trastorno raro que típicamente escapa a la detección en la infancia. Dado que la homocisteína es protombótica, debe medirse al investigar eventos vasculares en lactantes y niños.

a.12 Carnitina Plasmática o perfil acilcarnitina:

Una elevación de los esteroides de carnitina puede verse en defectos de oxidación de los ácidos grasos, acidemias orgánicas y cetosis.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 13 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

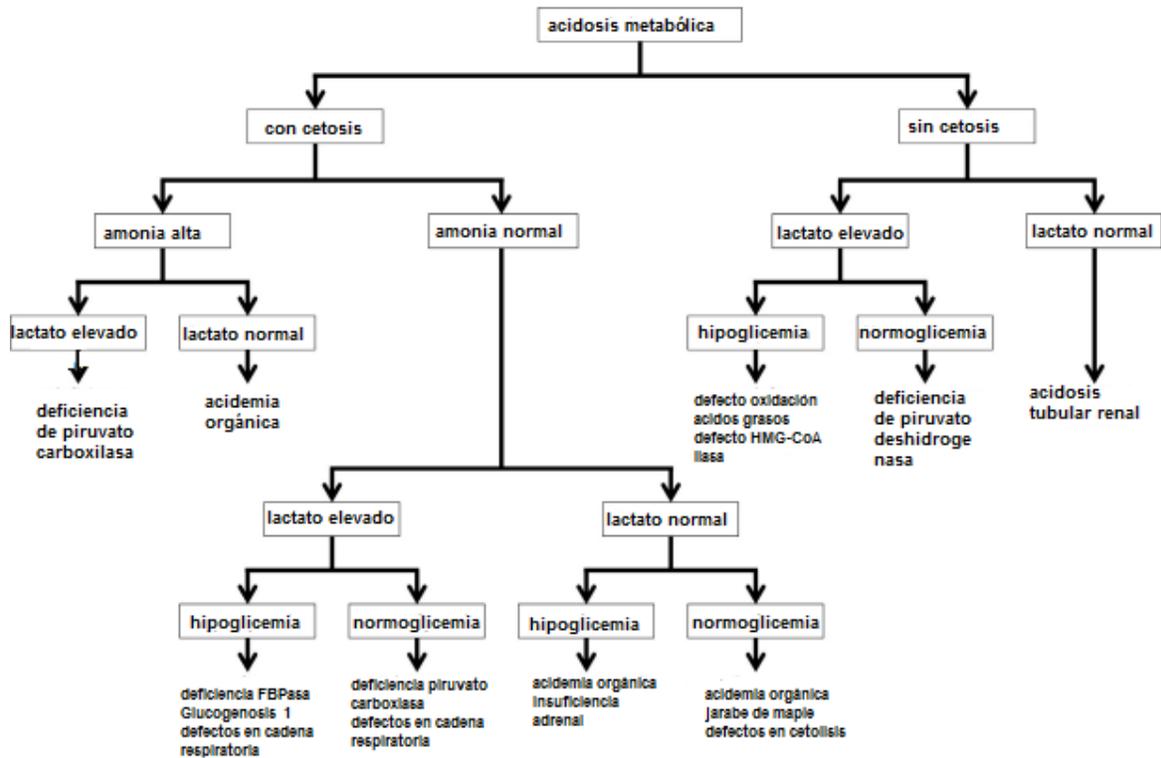
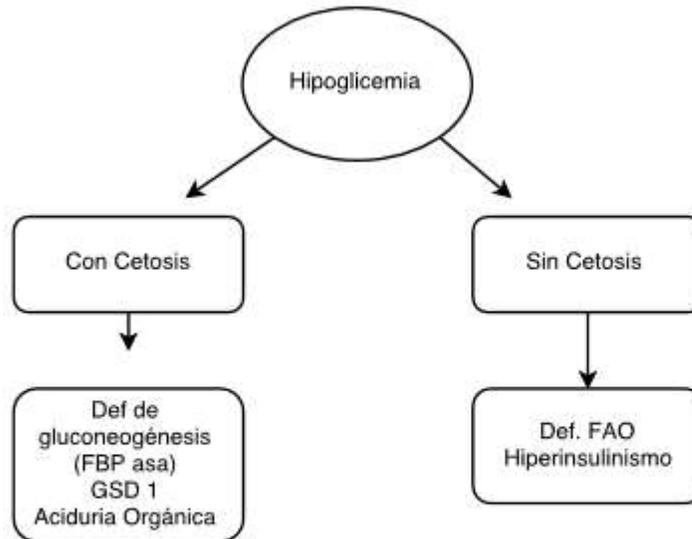


Figura 1.

Abordaje de la acidosis metabólica neonatal.; FBPasa: deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa; HMG CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A. Tenga en cuenta que aunque una elevación significativa en el lactato está más asociada con defectos de la cadena respiratoria mitocondrial y trastornos del metabolismo del piruvato, se pueden observar elevaciones de lactato más leves en acidemias orgánicas y MSUD

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 14 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	



Abordaje de la hipoglicemia persistente en el neonato con sospecha de error innato del metabolismo. FBPasa= deficiencia de Fructosa 1,6 bifosfatasa, GSD 1= enfermedad de depósito de Gucógeno tipo I, FAO= oxidación de Ácidos grasos.

Figura 2.

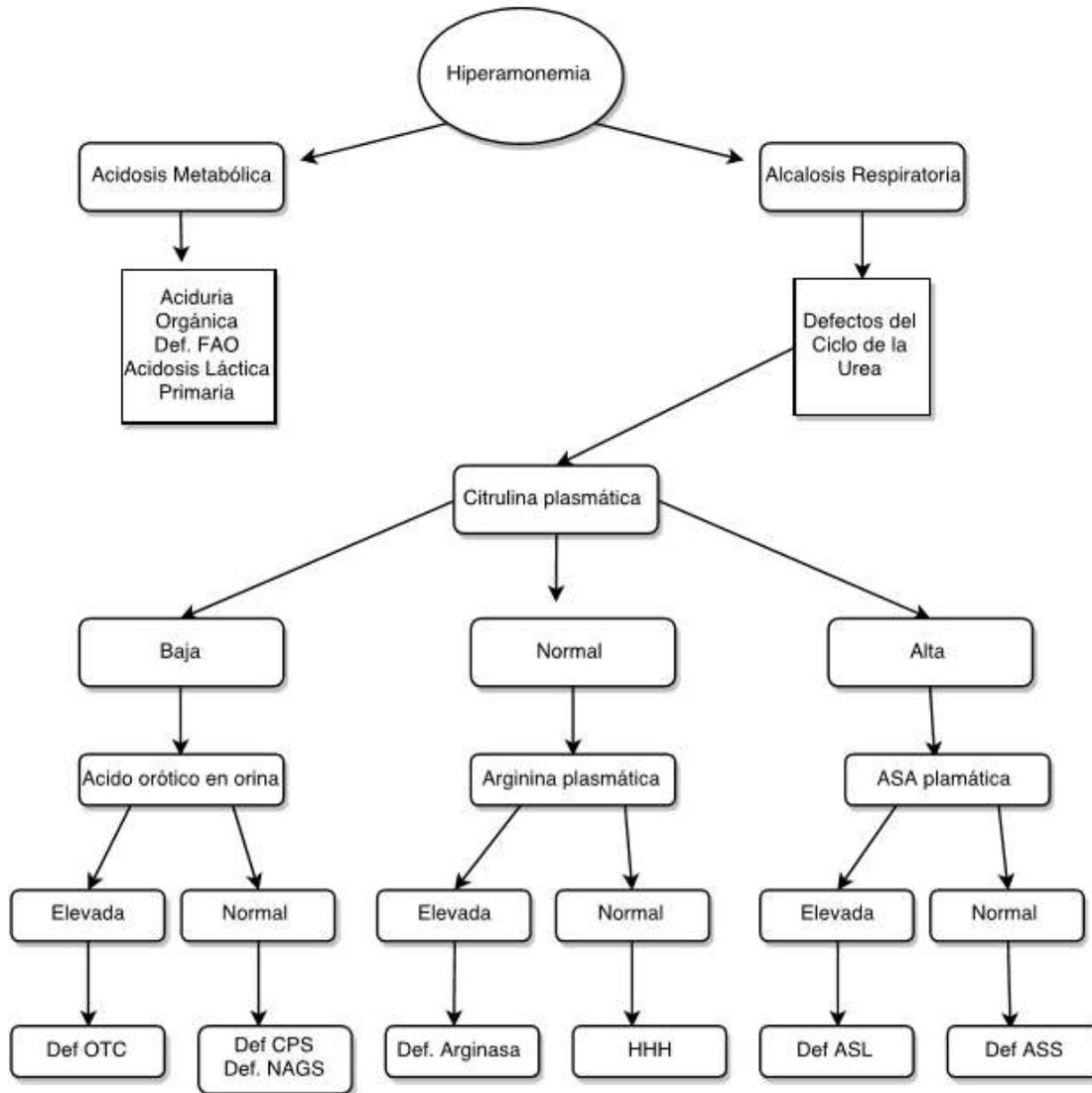


Figura 3.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 16 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

12. TRATAMIENTO

Manejo de descompensación Metabólica

Varios EIM pueden presentar descompensación metabólica aguda durante el período neonatal, como por ejemplo, los defectos del ciclo de la urea y las acidemias orgánicas. El abordaje inicial puede ser:

a. Disminuir la producción de los productos intermediarios tóxicos manteniendo la ingesta enteral durante 24 a 48 horas y suprimiendo el catabolismo. Se puede lograr la reversión del catabolismo y promoción de anabolismo mediante:

- Proporcionar una ingesta calórica adecuada (al menos un 20% mayor que la mantenimiento). Las calorías adecuadas se pueden lograr por vía intravenosa con glucosa y lípidos; y enteralmente, mediante la administración de fórmula sin proteínas o fórmula especial apropiada para el EIM.
- La insulina es un potente anabólico que se puede administrar en una infusión (0,05-0,1 unidad /kg /hora) con el ajuste de la glucosa intravenosa para mantener la glucosa en sangre normal.
- Proporcionar una hidratación adecuada y tratar las infecciones agresivamente.
- Introducción de la alimentación enteral tan pronto como sea posible. La restricción no debe exceder de 24 a 48 horas; después de esto, una fórmula especial apropiada para el EIM sospechado debe ser introducida, si no hay contraindicaciones para la alimentación enteral.

b. Eliminación de metabolitos tóxicos mediante:

- Hidratación intravenosa para promover la excreción renal de toxinas.
- Uso de medicamentos específicos que crean vías alternativas. Por ejemplo:
 - Carnitina puede unirse a los metabolitos de ácidos orgánicos y mejorar su excreción en orina en acidemias orgánicas.
 - Benzoato sódico se utiliza en los defectos del ciclo de la urea y encefalopatía por glicina, ya que, se une a glicina formando hipurato, que se excreta en la orina.
- La hemodiálisis o diálisis peritoneal está indicada en los casos de hiperamonemia que no responde (> 500 mg /dl) en defectos del ciclo de la urea e hiperleucinemia en MSUD.

c. Los tratamientos adicionales:

c.1 Corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio, puede administrarse en forma de bolo seguido de una infusión continua.

c.2 Corrección de la hipoglicemia con glucosa intravenosa

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 17 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

c.3 Administración de dosis de cofactores apropiados en caso de enzima sensible a deficiencia de vitaminas (por ejemplo, tiamina enfermedad de jarabe de Arce).

d. Los recién nacidos con EIM deben ser monitorizados de cerca por cualquier cambio en el estado mental, desequilibrio hidroelectrolítico, evidencia de sangrado (trombocitopenia) y síntomas de infección (neutropenia). Los parámetros bioquímicos que deben seguirse incluyen electrolitos, glucosa, amonio, gases en sangre, recuento completo de células sanguíneas y cetonas en la orina.

ACIDEMIAS ORGÁNICAS

Las acidemias orgánicas se caracterizan por la excreción de ácidos orgánicos en la orina y resulta de defectos enzimáticos en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Los metabolitos intermediarios de ácidos orgánicos son tóxicos para el cerebro, hígado, riñón, páncreas, retina y otros órganos.

Acidemia Orgánica	Enzimas afectadas
Acidemia Propiónica (PPA)	Propionil-CoAcarboxilasa
Acidemia Isovalérica (IVA)	Isovaleril-CoA deshidrogenasa
Acidemia Metilmalónica (MMA)	Metilmalonil-CoA mutasa

El diagnóstico específico puede ser alcanzado mediante la realización de análisis de ácidos orgánicos de orina, perfil de acilcarnitina en suero, ensayo enzimático y pruebas genéticas moleculares.

Manejo Agudo:

- Reducción del aporte de proteínas, supresión catabolismo con infusiones de glucosa e insulina, corregir la acidosis con bicarbonato de sodio.
- Perfusión y administración de carnitina (100-300 mg / kg / d) para mejorar la excreción de ácidos orgánicos en la orina.
- Hemodiálisis o diálisis peritoneal: si las medidas anteriores fallan.

Enfermedad de Jarabe de Arce (Maple Syrup Urine disease)

La fisiopatología en MSUD puede ser explicada por la neurotoxicidad de la leucina, interfiere con el transporte de otros grandes aminoácidos neutros a través de la barrera hematoencefálica que conduce a aminoácidos cerebrales. La deficiencia tiene consecuencias adversas para el crecimiento del cerebro y la síntesis de neurotransmisores.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 18 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Manejo Agudo:

- Ingesta de proteínas y la supresión del catabolismo con infusiones de glucosa e insulina.
- Suplementos de isoleucina y valina (20-120 mg/kg/día) y una ingesta calórica adecuada también son necesarios.
- La hemodiálisis: corrección rápida de la hiperleucinemia.
- La tiamina, un cofactor para BCKAD, puede ser probado durante 4 semanas a una dosis de 10 mg / kg / d⁹

Desorden del Metabolismo del Piruvato

Causan la acumulación de piruvato en el plasma, que se convierte posteriormente en lactato, causando un aumento del lactato plasmático y acidosis metabólica.

Deficiencia de la Piruvato Deshidrogenasa

Manejo: pronóstico muy pobre y el tratamiento no es efectivo. Tiamina, un cofactor para PDH puede utilizarse (10 mg/kg/día).

Deficiencia de la Piruvato Carboxilasa (PC)

Manejo: pronóstico deficiente y el tratamiento no es efectivo.

Corrección de la acidosis con bicarbonato y la hidratación con infusión de glucosa la presentación aguda. La biotina es un cofactor para PC y se puede administrar (5-20 mg/ día)

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON HIPOGLICEMIA

Defectos en la Oxidación de Ácidos Grasos

Deficiencia de la cadena muy larga de Acil-CoA deshidrogenasa

Manejo

- Hipoglucemia: infusión de glucosa y evitada por alimentación frecuente.
- Limitaciones de la dieta con una fórmula baja en grasa y suplementos con triglicéridos de cadena media debe iniciarse tempranamente.
- La disfunción cardíaca es reversible con cuidado de apoyo intensivo y modificación de la dieta.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 19 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Deficiencia de cadena media de Acil-CoA deshidrogenasa

Manejo:

- Hipoglucemia: tratada con infusión de glucosa y evitada por alimentación frecuente. La maicena sin cocer también puede usarse para hipoglucemia.¹⁰

Enfermedad de depósito de Glucógeno tipo 1

Manejo:

Infusión de glucosa y bicarbonato para controlar la hipoglucemia y la acidosis.

Mantenimiento: objetivo niveles normales de glucosa mediante la alimentación frecuente, el uso de almidón sin cocer, alimentación intragástrica continua si es necesario. La dieta debe ser baja en grasa, sacarosa y fructosa y alta en carbohidratos complejos.¹¹

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON HIPERAMONEMIA

Trastorno del Ciclo de la Urea

Trastorno del Ciclo de la Urea	
Deficiencia de: <ul style="list-style-type: none"> • N-Acetilglutamatosintasa (NAGS) • Carbamil fosfato sintasa 1 (CPS 1) • Ornitinatranscarbamilasa (OTC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Argininosuccinatosintasa (ASS) (citrulinemia) • Argininosuccinatoliasa (ASL) (aciduria argininosuccínica) • Arginasa

Manejo Agudo:

- Disminuir la producción de amonio de la ingesta y descomposición de proteínas.
 - Supresión del catabolismo puede lograrse mediante el uso de infusión de glucosa, insulina infusión y administración intralipídica.
 - Restringir completamente las proteínas durante 24 a 48 horas, seguida por la introducción de una fórmula de aminoácidos esenciales para mantener los niveles apropiados de los mismos (necesarios para revertir el estado catabólico).
- Remover el amonio.
Benzoato sódico 250mg/kg vía oral distribuidas en tres tomas (en situaciones especiales hasta 500mg/kg al día).

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 20 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Hidrocloruro de L-arginina:

Dosis de L-arginina: 200 mg/kg para carga y dosis similares para mantenimiento en deficiencia de carbamoilfosfatosintasa (CPS) y de OTC; y 600 mg/kg en la deficiencia de argininosuccinatosintasa (ASS) y argininosuccinatosintasa (ASL).

No se utiliza en la deficiencia de arginasa.

- Hemodiálisis o diálisis peritoneal:
Único método para la eliminación rápida del amonio en sangre y se debe considerar con amonio >500 µmol/L).

Mientras se prepara para la diálisis mantener la terapia con glucosa, la insulina y remoción de amonio.

Reducir el riesgo de daño neurológico evitando la sobrecarga de líquidos y el tratamiento convulsiones que pueden ser subclínicas.

Mantenimiento:

- Dieta con restricciones proteicas: 1.2 a 2.0 g de proteína /kg con la mitad de la proteína requerida proporcionada por la fórmula de aminoácidos esenciales y la mitad de fórmula regular para lactantes.
- Removedores de amonio:
Benzoato de sodio (250-400 mg/kg/día)
Fenilbutirato sódico (250 - 500 mg /kg/día).
- Sustitución:
Arginina (200-600 mg /kg/día) para deficiencias de ASA y ASL.
Citrulina (100-200 mg /kg/día) para deficiencias de OTC y CPS.
- El glutamato de carbamilo (Carbaglu): análogo sintético para el N-acetilglutamato que es el activador natural de CPS1. Eficaz en N-acetil glutamato sintasa (NAGS) y se puede probar en individuos con deficiencia de CPS1.
- En niños con tipos severos de UCD, se puede considerar el trasplante hepático.¹²

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON CONVULSIONES NEONATALES

Deficiencia de Biotinidasa

Manejo Agudo:

- Alteración metabólica: infusiones de glucosa y bicarbonato de sodio. Los síntomas mejoran con el tratamiento con biotina (5-10 mg por día).¹³

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 21 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Epilepsia dependiente de Piridoxina

- Administrar 100 mg de piridoxina IV, mientras se monitoriza el electroencefalograma (EEG), se debe producir cese de las convulsiones clínicas y en EEG durante un período de varios minutos.
- Si **no** se demuestra una respuesta clínica, la dosis puede repetirse hasta 500 mg. La piridoxina oral (30 mg /kg/día) cesa las convulsiones dentro de 3 a 5 días.
- Mantenimiento: las convulsiones se controlan con 50 a 100 mg de piridoxina diariamente.¹⁴

Epilepsia respondedora a Piridoxal Fosfato

Manejo:

- Cese de la convulsión con piridoxalfosfato (50 mg por vía oral) con los correspondientes cambios en el EEG dentro de una hora.
- Las convulsiones pueden ser controladas con fosfato de piridoxal 30-50 mg/kg/día dividido en cuatro dosis.¹⁵

Encefalopatía por Glicina (Hiperglicemia no cetósica)

Manifestaciones:

Presentan en las primeras horas a días de vida con letargia progresiva, alimentación deficiente, hipotonía, convulsiones, sacudidas mioclónicas y apnea.

Manejo:

No hay tratamiento efectivo disponible.

Se puede usar benzoato de sodio (250-750 mg / kg / d) para reducir los niveles de glicina. Los antagonistas del receptor de **NMDA**(N-metil-D-aspartato) **dextrometorfano**, ketamina y felbamato pueden resultar en una mejoría en el control de las crisis (beneficio limitado en el neurodesarrollo).

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMOS CON HIPOTONÍA.

Desórdenes Mitocondriales

Manifestaciones:

Puede comenzar a cualquier edad presentándose con apnea, letargo, coma, convulsiones, hipotonía, espasticidad, debilidad muscular y atrofia, cardiomiopatía, tubulopatía renal, hepatomegalia, disfunción o insuficiencia hepática, acidosis láctica, hipoglucemia, anemia, neutropenia y pancitopenia.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 22 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Síndromes mitocondriales asociados con la presentación neonatal	
Síndrome de Pearson	Anemia sideroblástica Neutropenia Trombocitopenia Disfunción pancreática exocrina Defectos tubulares renales
Síndrome de Barth	Miocardiopatía hipertrófica concéntrica Miopatía esquelética Neutropenia Afecta a individuos masculinos (vinculados a X)
Síndromes hepatocerebrales de depleción de ADN mitocondrial	Disfunción o insuficiencia hepática Hipotonía Convulsiones Acidosis láctica Hipoglucemia

No existen terapias satisfactorias disponibles para la gran mayoría de los trastornos mitocondriales. El tratamiento sigue siendo en gran medida sintomático y no alteran el curso de la enfermedad.¹⁶

Síndrome de Zellweger

No existe un tratamiento efectivo y el tratamiento es en gran parte sintomático.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON MANIFESTACIONES HEPÁTICAS.

Galactosemia

Manifestaciones:

Los síntomas clásicos ocurren en neonatos dentro de los días de la ingestión de lactosa (disacárido de glucosa-galactosa) a través de la leche materna o fórmulas que contengan lactosa. Estas manifestaciones incluyen alimentación deficiente, vómitos, diarrea, falta de crecimiento, hipoglucemia, ictericia, hepatomegalia, elevada transaminasas, coagulopatía, ascitis, insuficiencia hepática, tubulopatía renal, letargia, irritabilidad, convulsiones, cataratas y sepsis neonatal por *Escherichia coli*.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 23 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Diagnóstico

El perfil bioquímico: galactosa elevada en plasma, galactosa-1-fosfato en eritrocitos y galacitol en orina.

Diagnóstico confirmado: actividad de la enzima GALT en eritrocitos y secuenciando el gen GALT.

Manejo:

La fórmula sin lactosa debe iniciarse durante los primeros 3 a 10 días de vida para resolver los síntomas y el pronóstico sea bueno.¹⁷

Tirosinemia Tipo I

Manejo:

La nitisinona (NTBC) (1-2 mg/kg/día dividido en 2 dosis) bloquea la hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, el segundo paso en la vía de degradación de tirosina e impide la acumulación de fumarato acetato y su derivado succinilacetona.

Dieta baja en tirosina. Tirosina baja.¹⁸

Intolerancia Hereditaria A La Fructosa (no se presenta en el periodo neonatal)

Colestasis Neonatal Intrahepática Causada Por Deficiencia De Citrina.

La colestasis intrahepática neonatal causada por la deficiencia de citrina generalmente **no** es grave y los síntomas desaparecen a la edad de un 1 año con el tratamiento apropiado.

Manejo:

Suplementación de vitaminas liposolubles y el uso de fórmula libre de lactosa y triglicéridos de cadena media alta. Posteriormente, una dieta rica en lípidos y proteínas, baja en carbohidratos.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON CARDIOPATÍA.

Enfermedad de Depósito de Glucógeno tipo II (Enfermedad de Pompe)

Manejo:

Terapia de reemplazo enzimático con α - alglucosidasa (Myozyme) tan pronto como se establezca el diagnóstico; es mejor para aquellos en los que la terapia se inicia antes de los 6 meses y antes de la necesidad de asistencia ventilatoria.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 24 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Referencias

1. Levy P, MD Inborn Errors of Metabolism: Part 1: Overview. Pediatrics in Review Vol.30 No.4 April 2009
2. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Pediatrics 2000; 105:e10.
3. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. Arch Dis Child 2006; 91:896.
4. El-Hattab AW, Sutton VR. Inborn errors of metabolism. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, editors. Manual of neonatal care. 7th edition. Baltimore (MD): Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 767–90.
5. Sutton R. Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features. UpToDate. Aug 2017.
6. Pourfarzam M, Fouzieh Z. Newborn Screening inherited metabolic disorders; news and views. J Res Med Sci. 2013 Sep; 18(9): 801–808.
7. Sutton R. Inborn errors of metabolism: Metabolic emergencies. UpToDate. Aug 2017.
8. Guidelines for Acute Care of the Neonate. Section of Neonatology Department of Pediatrics. Baylor College of Medicine Houston, Texas. 21st Edition, 2013–2014.
9. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. Mol Genet Metab 2010;99:333–45.
10. Matern D, Rinaldo P. Medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2014.
11. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. Rev Endocr Metab Disord 2003;4:95–102.
12. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. J Pediatr 2001;138:30–9.
13. Wolf B. Biotinidase deficiency: if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have. Genet Med 2012;14:565–75.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 25 de 29
	Título: Abordaje diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo.	Edición: Septiembre 2021	
	Elaborado: Elaborado: Dra. Fairuz Fadlallah pediatra neonatóloga	Revisión N°: 1	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

14. Scharer G, Brocker C, Vasiliou V, et al. The genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy due to mutations in ALDH7A1. *J Inher Metab Dis* 2010;33:571–81.

15. Bagci S, Zschocke J, Hoffmann GF, et al. Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:151–2.

16. Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2014.

17. Berry GT. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 1993–2014.

18. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR, et al. Tyrosinemia type 1. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 1993–2014.

19. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol*. 2015.

20. Saudubray J, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism: Overview Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin N Am* 65 (2018) 179–208

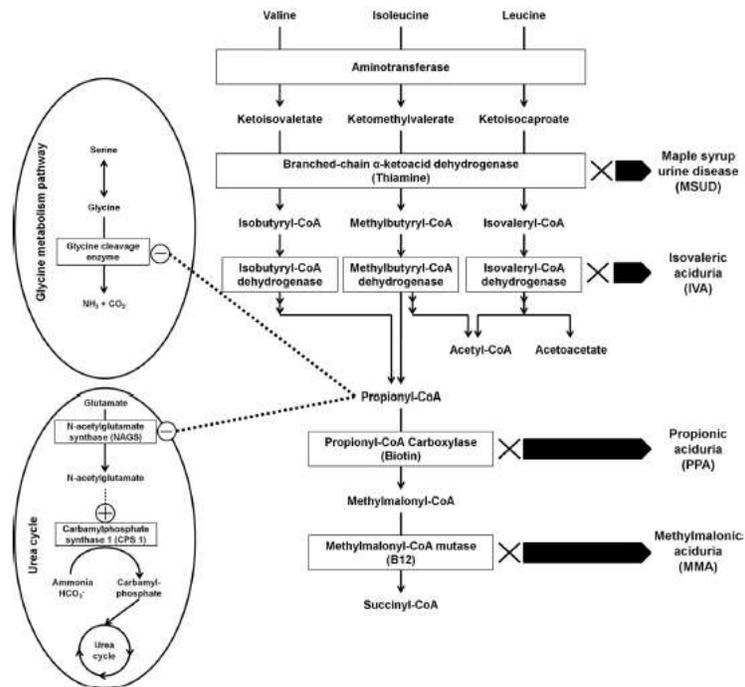
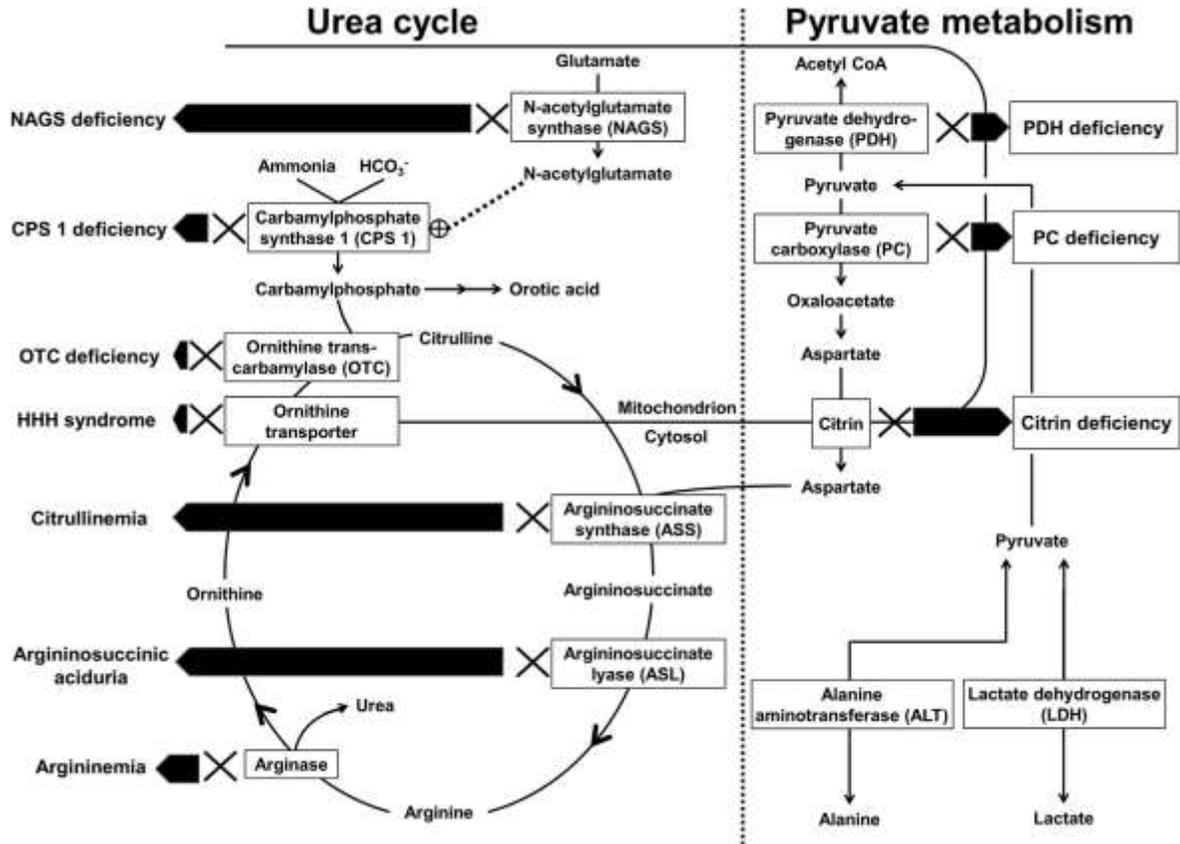


Fig. 2. Branched-chain amino acid metabolic pathways with related IEMs. Note that propionic acid inhibits glycine cleavage enzyme and NAGS resulting in elevated glycine and hyperammonemia, respectively in propionic and methylmalonic acidemias.



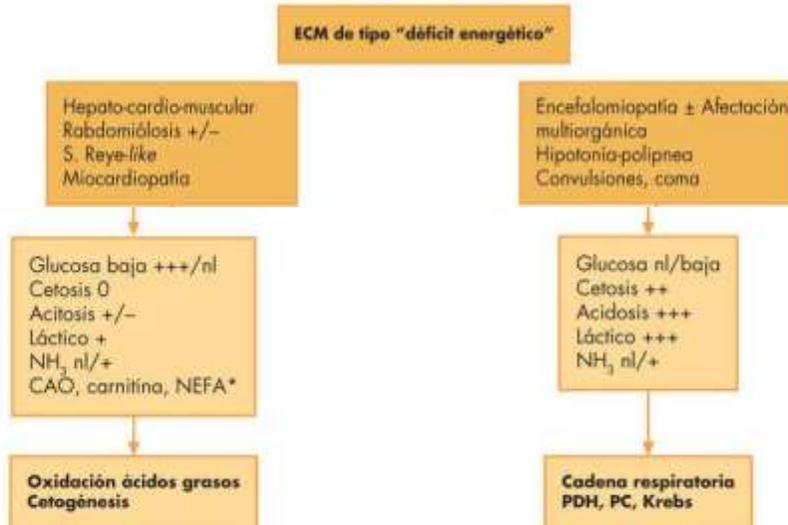
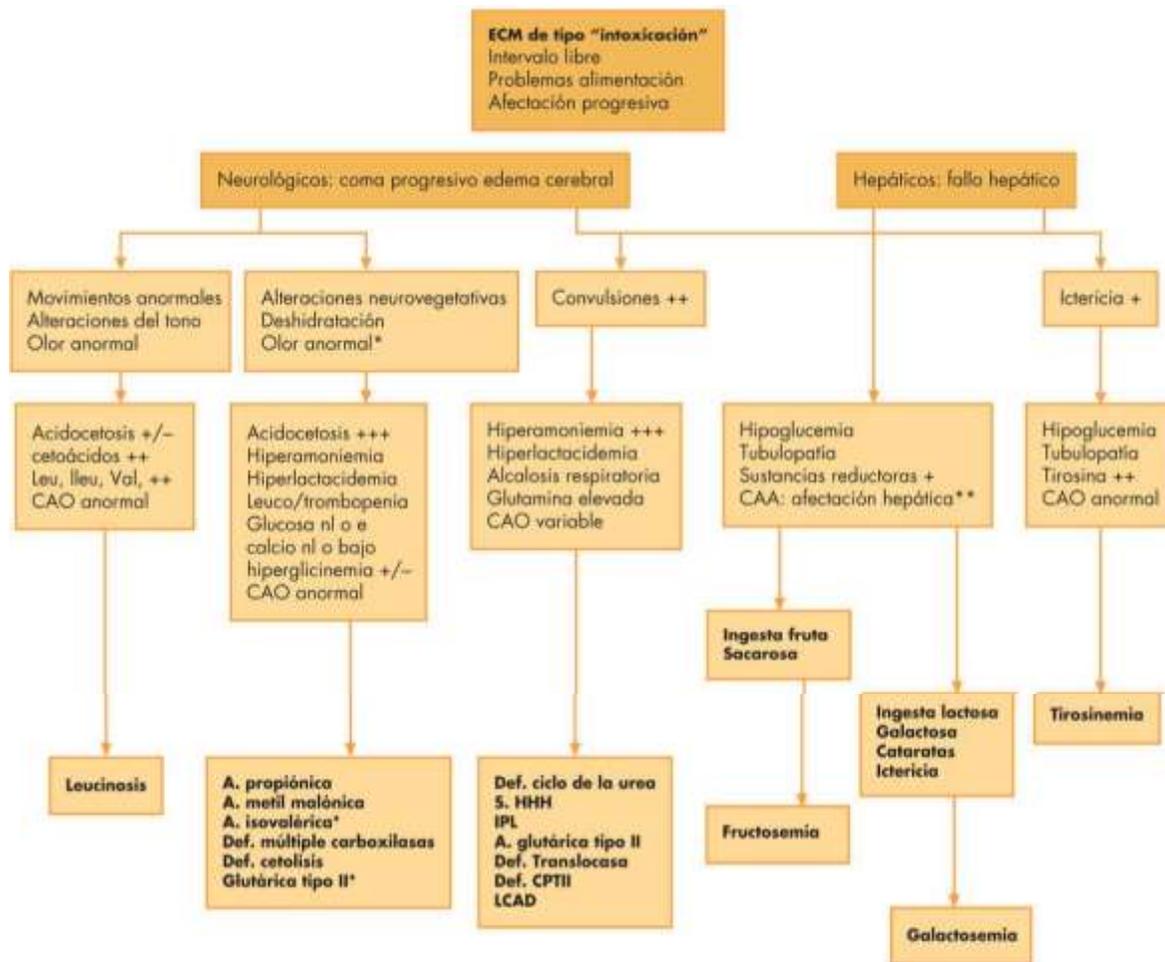


TABLA II. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA SEGÚN SÍNTOMAS PREDOMINANTES

<p>Síntomas neurológicos</p> <p>1. Deterioro neurológico y mental progresivo: Lactante: - Opistótonos: Gaucher tipo II - Signos extrapiramidales: Lesh-Nyhan - Macrocefalia: aciduria glutárica tipo I Preescolar: - Retraso/hipotonía/autismo/ataxia: fenilcetonuria, homocistinuria Escolar-Adolescente: - Síntomas extrapiramidales: homocistinuria - Deterioro mental/convulsiones: Niemann-Pick C, Gaucher tipo III - Ataxia cerebelosa: abetalipoproteinemia, Refsum, Gaucher, Niemann-Pick C - Autismo: alt. Metabolismo purinas-pirimidinas - Signos psiquiátricos: alt. Ciclo de la urea, alt. Metabolismo purinas-pirimidinas, fenilcetonuria</p> <p>2. Hipotonía: - Dismorfia, Alt. Viscerales y óseas: Enfermedades Peroxisomales Enfermedad Metabólica aguda: Enf. Jarabe de Arce, Acidurias orgánicas, enf. Peroxisomales</p> <p>3. Sordera: - Lactante: Síndrome de Zellweger - Preescolar: Refsum infantil, Deficiencia de biotinidasa, mucopolisacaridosis, Alt. Metabolismo Purinas-Pirimidinas - Escolar: Refsum, Alt. Metabolismo Purinas-Pirimidinas</p>	<p>- Olor: Gato: aciduria 3-OH3-crotonilglicinuria Pies sudados: aciduria isovalénica y glutárica tipo IV Pescado: trimetilaminuria Curry: jarabe de Arce Col cocida: tirosinemia Ratón: fenilcetonuria</p>
<p>Insuficiencia hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Galactosemia - Fructosemia - Tirosinemia tipo I - Glucogenosis* - Mucopolisacaridosis* - Niemann-Pick* <p>* pueden asociar síntomas neurológicos</p>	<p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad tromboembólica: homocistinuria - Insuficiencia cardíaca/arritmias: trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos - Cardiomiopatía dilatada: trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos
<p>Hepatoesplenomegalia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necrosis hepatocelular: galactosemia, fructosemia, tirosinemia - Colestasis: Niemann-Pick, Zellweger, Refsum, defectos en la biosíntesis de ácidos biliares - Poca disfunción: tirosinemia (tipo II), glucogenosis, Niemann-Pick, Gaucher, mucopolisacaridosis 	<p>Síndrome de muerte súbita del lactante</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos - Alteraciones del ciclo de la urea - Acidosis orgánicas - Acidosis láctica
<p>Sintomatología renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tubulopatía: Síndrome de Fanconi: Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis - Litiasis: Cistinuria, oxaluria, alteraciones del metabolismo de purinas-pirimidinas - Quistes renales: Zellweger, Déficit de carnitina palmitoil transferasa II - Orina: - Color: Negro: alcaptonuria Rojo: mioglobinuria, porfiria 	<p>Síndrome de Reye</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones del ciclo de la urea - Trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos
<p>Sintomatología renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tubulopatía: Síndrome de Fanconi: Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis - Litiasis: Cistinuria, oxaluria, alteraciones del metabolismo de purinas-pirimidinas - Quistes renales: Zellweger, Déficit de carnitina palmitoil transferasa II - Orina: - Color: Negro: alcaptonuria Rojo: mioglobinuria, porfiria 	<p>Crisis de deshidratación frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con cetoacidosis: acidurias orgánicas - Con disfunción renal: cistinosis <p>Alteraciones de piel y anejos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fotosensibilidad: porfirias, aciduria mevalónica - Hiperlaxitud: homocistinuria - Alopecia: acidurias orgánicas, Menkes, porfirias, alteraciones del metabolismo del colestácerol - Hiperqueratosis: tirosinemia tipo II
<p>Sintomatología renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tubulopatía: Síndrome de Fanconi: Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis - Litiasis: Cistinuria, oxaluria, alteraciones del metabolismo de purinas-pirimidinas - Quistes renales: Zellweger, Déficit de carnitina palmitoil transferasa II - Orina: - Color: Negro: alcaptonuria Rojo: mioglobinuria, porfiria 	<p>Facies tosca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mucopolisacaridosis
<p>Sintomatología renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tubulopatía: Síndrome de Fanconi: Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis - Litiasis: Cistinuria, oxaluria, alteraciones del metabolismo de purinas-pirimidinas - Quistes renales: Zellweger, Déficit de carnitina palmitoil transferasa II - Orina: - Color: Negro: alcaptonuria Rojo: mioglobinuria, porfiria 	<p>Síntomas oculares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cataratas: galactosemia, enfermedades peroxisomales, aciduria mevalónica, mannosidosis - Retinitis pigmentosa: enfermedades peroxisomales, abetalipoproteinemia - Opacidades corneales: mucopolisacaridosis, tirosinemia tipo II, cistinosis, mucopolisacaridosis, Fabry - Mancha rojo-cereza: gangliosidosis GM1, galactosidosis, Niemann-Pick A,C y D, Tay-Sachs, sialidosis - Ectopia lentis: homocistinuria, Marfán - Queratitis: tirosinemia tipo II, Fabry - Ptosis, oftalmoplejia externa, movimientos oculares anormales: Niemann-Pick C y D, Gaucher tipo III <p style="text-align: right;">.../...</p>