

ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO

Dr. Carlos de Céspedes *

INTRODUCCION

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son enfermedades metabólicas hereditarias, que aunque raras, en conjunto constituyen un problema pediátrico importante. La mayoría de estas enfermedades resultan en incapacidades para toda la vida, frecuentemente retraso mental. La importancia médica de los ECM, está en que, en muchos casos, estas alteraciones pueden prevenirse con una detección temprana. Esto último puede lograrse utilizando pruebas de detección ("screening"), cuya máxima utilidad se alcanza en programas de detección en masa en recién nacidos (10). Es posible actualmente el diagnóstico prenatal de muchas de estas enfermedades (7). Este avance notable en el manejo de estos padecimientos, no debe considerarse únicamente como la posibilidad de plantear una alternativa de aborto, sino como un medio de asegurar a una pareja en riesgo, que el embarazo puede continuar. El reporte de un caso de acidemia metilmalónica tratado con éxito en útero con dosis masivas de vitamina B12, abre una nueva vía de esperanza y justificación al diagnóstico prenatal (7).

La mayoría de los ECM se heredan en forma autosómica recesiva, lo cual destaca la importancia de detectar a las parejas portadoras del gene defectuoso.

La identificación de heterocigotos es importante para poder dar un oportuno consejo genético. Esto se ha logrado con éxito en la enfermedad de Tay Sachs, a través de la determinación automatizada de la enzima afectada, la hexosaminidasa A en el suero de supuestos portadores (4). El ideal, la "reparación" del gene defectuoso, se vislumbra pero todavía está lejos.

Se considera que cerca de un 6% de las admisiones a un hospital pediátrico, son por padecimientos claramente genéticos, mientras que otro 15% de las admisiones son por enfermedades que se cree, tienen al menos un componente genético (2). Cuando la mortalidad por enfermedades susceptibles de control por saneamiento ambiental, disminuye, aumenta la importancia de las enfermedades en que el componente genético es prominente (8). Las cifras de mortalidad infantil en nuestro medio, indican que nuestra patología está virando en ese sentido (5).

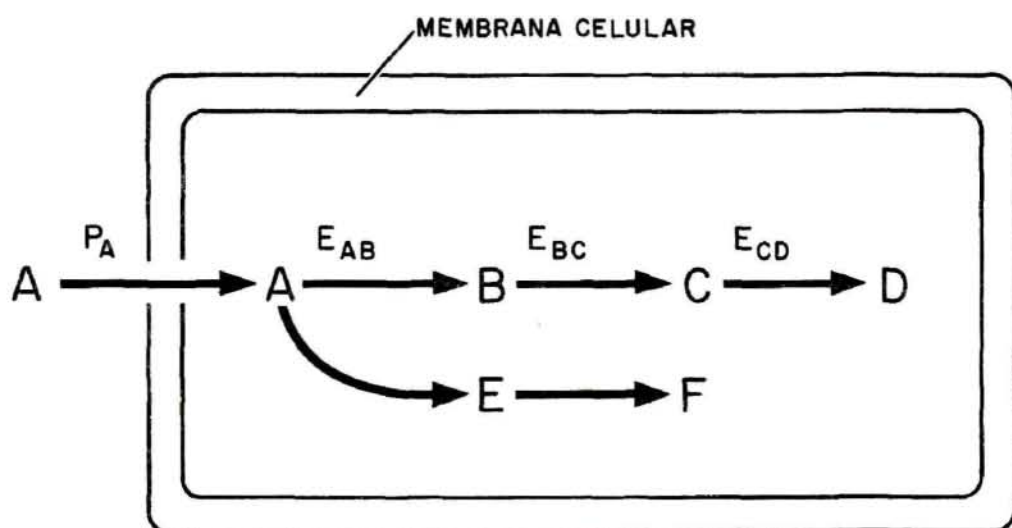
* Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (Inciensa)
Tres Ríos, Costa Rica.

Consideraciones generales acerca de la patogénia de los errores congénitos del metabolismo.

En los ECM el gene mutante lleva a la síntesis defectuosa de una proteína, que la mayoría de las veces es una enzima, aunque en otros casos puede tratarse de una proteína con funciones de transporte en membranas celulares, o proteínas con otro tipo de función.

En la Figura 1 se muestran los sitios de una vía metabólica susceptibles de ser afectados por una mutación. La sustancia A es transportada al interior de la célula por medio de la proteína P_A , y después es convertida, mediante la acción secuencial de las enzimas E_{AB} , E_{BC} y E_{CD} en el producto final D.

Figura 1



La proteína transportadora y las tres enzimas están controladas por diferentes genes, específicos para cada una de ellas. F y G son intermediarios metabólicos de una vía colateral secundaria alterna. Un bloqueo a nivel de cualquiera de las tres enzimas provoca un aumento de F y G, que en condiciones normales se encuentran en muy pequeñas cantidades. El ácido fenilpirúvico es uno de los ejemplos de una sustancia de este tipo y es el supuesto responsable del daño cerebral en la fenilcetonuria.

Los ECM conviene dividirlos en aquellos de moléculas grandes o macromoléculas y en los de moléculas pequeñas. En el primer grupo se encuentran las enfermedades de depósito como las glucogenosis, la lipidosis y las mucopolisacaridosis. En el segundo grupo, se encuentran los ECM de los aminoácidos y carbohidratos simples (monosacáridos).

El presente trabajo no puede ser una revisión exhaustiva de todos los aspectos

de cada uno de los ECM conocidos. Lo único que pretende es llamar la atención al clínico, acerca de aquellas situaciones que deben orientar al diagnóstico de un ECM, de los estudios iniciales que pueden efectuarse en centros no especializados y del tratamiento inicial que en algunas ocasiones es una emergencia.

Situaciones en que debe sospecharse un error congénito del metabolismo.

Un aspecto muy importante para lograr el diagnóstico de un ECM es tener un alto grado de sospecha. En algunos hospitales se realizan pruebas de detección ("screening", que se discuten más adelante), a todo niño que se atiende. Esta medida tal vez sea muy extrema y quizás lo más razonable es realizar las pruebas a aquellos individuos de "alto riesgo" que presenten ciertas características. Estas se resumen en el Cuadro 1.

ENFERMEDADES DE DEPOSITO DE GLUCOGENO (GLUCOGENOSIS)

Las enfermedades de depósito de glucógeno o glucogenosis, pueden definirse como trastornos hereditarios del metabolismo del glucógeno, que se reflejan en una anomalía cuantitativa o cualitativa del glucógeno depositado.

La definición elimina los estados de enfermedad o mecanismos fisiológicos, como exceso de terapia con insulina en la diabetes o con esteroides en el síndrome de Mauriac, donde la alteración de almacenamiento de glucógeno es un fenómeno secundario (9).

Las glucogenosis pueden dividirse en hepáticas y musculares. En total la lista de las diferentes entidades llega a trece. Sin embargo, tomando en cuenta que las de tipo muscular son sumamente raras y que de las cinco de tipo hepático, tres son las importantes por su frecuencia, vamos a restringir nuestra discusión a estas últimas. Ellas son: la glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke (Deficiencia de Glucosa-6-fosfatasa), la tipo III, Dextrinosis Límite o Enfermedad de Cori (deficiencia de anillo 1,6 glucosidasa, o enzima desramificante) y la tipo VI o Enfermedad de Hers (deficiencia de fosforilasa hepática).

Diagnóstico. Las manifestaciones clínicas de estos tres tipos pueden ser muy similares. La presencia de obesidad faciotroncular, cara de querubín, abdomen globuloso, hepatomegalia, hipoglicemia y retraso del crecimiento es característica de los tres tipos. Es importante sin embargo, desde el punto de vista práctico distinguir al menos la tipo I de la III y la VI, ya que estas dos últimas tienen un tratamiento diferente a la anterior.

En el laboratorio se puede encontrar en los tres tipos: hipoglicemia de ayuno, cetosis, acidemia láctica, elevación de ácidos grasos no esterificados y lipemia. La movilización de grasa se debe a la hipoglicemia y puede presentarse xantomatosis. En la tipo I el ácido úrico tiende a estar aumentado. A pesar de estas semejanzas existen datos de la historia que pueden orientar al diagnóstico diferencial; en el laboratorio,

además de lo señalado para el ácido úrico, puede haber diferencias sobre todo utilizando pruebas dinámicas, como la prueba de tolerancia al glucagón y a la galactosa que son generalmente normales en las tipo III y VI y anormales en la tipo I. El glucógeno en los eritrocitos estará aumentado en las tipo III y VI y normal en la tipo I.

El diagnóstico definitivo sólo puede hacerse con la determinación de la enzima correspondiente, en biopsia hepática abierta. Debido a que esto sólo es posible realizarlo en algunos centros especializados, se puede intentar el tratamiento adecuado, después de contar con los resultados de las pruebas de tolerancia y del glucógeno en eritrocitos.

Tratamiento. Es conveniente mantener a estos pacientes libres de infecciones con tratamiento vigoroso, ya que episodios infecciosos aún leves, pueden precipitar hipoglicemia y cetoacidosis. Aunque estos pacientes no presentan retraso mental, puede haber lesiones cerebrales secundarias como resultado de estos episodios. La hipoglicemia debe tratarse con soluciones intravenosas si es severa, pero debe utilizarse la vía oral tan pronto sea posible. La proporción usual de carbohidratos en la dieta no es necesario variarla; un aumento en los tiempos de las comidas es recomendable para prevenir la hipoglicemia. En las tipo III y VI es recomendable una dieta hiperproteica (20 a 25% de las calorías totales como proteína). En estas entidades la proteína en exceso ayuda a mantener la glicemia por gluconeogénesis y aparentemente tiene algún efecto favorable en el curso clínico de la enfermedad. En la tipo I, una dieta hiperproteica puede precipitar o agravar la acidosis láctica, por lo que más bien es perjudicial.

Tratamiento intensivo con polímeros de glucosa en la tipo I y soluciones con alto contenido de proteínas en la tipo III, a través de sonda nasogástrica, ha mostrado recientemente sorprendentes buenos resultados. Sin embargo, este tipo de manejo debe iniciarse en un centro con una Unidad Metabólica, aunque con un entrenamiento adecuado, el tratamiento puede supervisarse en el domicilio del paciente (3).

ENFERMEDADES LISOSOMALES DE DEPOSITO

En muchas enfermedades de depósito, el defecto está en una enzima de los lisosomas, de tal forma que la sustancia cuyo metabolismo está detenido en ese punto, se acumula en estas organelas celulares. En este grupo se incluyen las mucopolisacaridosis, la mayoría de las lipidosis, tales como las enfermedades de Gaucher y de Niemann Pick y la glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe. La herencia en estas enfermedades es de tipo autosómico recesivo, con la excepción de la mucopolisacaridosis tipo Hunter, la adrenoleucodistrofia y la enfermedad de Fabry, que son ligadas al cromosoma X (1).

Las enfermedades lisosomales de depósito son sueridas clínicamente por un curso degenerativo, hepatoesplenomegalia, degeneración retiniana u opacidad corneal, por características faciales y disostosis múltiple. La hepatoesplenomegalia en estos padecimientos es casi siempre prominente. Sin embargo, es importante hacer notar que algunos de estos trastornos pueden presentarse únicamente con manifes-

taciones del SNC, apareciendo como retraso mental aislado. Estas incluyen a la Enfermedad de Tay-Sachs, la leucodistrofia metacromática, la Enfermedad de Krabbe, la aspartilglucosaminuria, la mucopolisacaridosis de San Filipo, la adrenaleucodistrofia y la lipofuscinosis neuronal ceroida. Se debe también tener presente que existen formas juveniles más benignas.

Diagnóstico. Las enfermedades de depósito no pueden detectarse por pruebas de "screening" como en el caso de ECM de moléculas pequeñas, o sea pruebas en las cuales la falta de especificidad permite detectar múltiples trastornos. En las enfermedades lisosomales de depósito debe recurrirse a pruebas más específicas, de las cuales pueden señalarse tres, que son útiles a pesar de su relativa simplicidad. Estas son la prueba de "la mancha" (spot test) con azul A para mucopolisacariduria, que permite la detección rápida de una mucopolisacaridosis. Esta prueba tiene la limitación, sin embargo, de dar un alto porcentaje de falsos positivos, particularmente en recién nacidos. Una prueba más específica y con un porcentaje de error muy bajo es la de turbidez de la albúmina de Dorfman, que permite detectar en forma cualitativa la excreción aumentada de mucopolisacáridos en la orina. La prueba de la Aril Sulfatasa (prueba de Austin), permite la identificación cualitativa de material metacromático en la orina en la leucodistrofia metacromática.

La patogenia de estos problemas explica por qué en algunas de estas enfermedades (Gaucher, Niemann Pick) se encuentra elevada en el plasma la fosfatasa ácida, una enzima lisosomal que se libera al destruirse la membrana del lisosoma. Es por esto que la determinación de la actividad de esta enzima en suero, debe tenerse presente como una ayuda diagnóstica útil.

La selección de pruebas específicas debe basarse en la edad de inicio, apariencia general, estado neurológico, hallazgos oftalmológicos, deformaciones en el esqueleto, hallazgos en médula ósea (células de Gaucher o células espumosas), mucopolisacariduria y antecedentes étnicos. El diagnóstico definitivo se realiza por el estudio de sustancias (esfingomielinas, cerebrósidos) por técnicas cromatográficas y la determinación de enzimas tisulares, generalmente en biopsia hepática. Un diagnóstico preciso es necesario para poder dar el correspondiente consejo genético.

Tratamiento: no existe tratamiento específico para estas enfermedades. La suplementación por diferentes medios de la enzima afectada, está bajo intensa labor experimental, pero todavía no es aplicable a nivel clínico.

ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS

El concepto de errores congénitos del metabolismo, fue desarrollado por Garrod en 1908, con cuatro trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos, el albinismo, la alcaptonuria, la cistinuria y la pentosuria.

La fenilcetonuria ha sido el ECM de los aminoácidos más conocido. Otros trastornos como la enfermedad de la orina de jarabe de arce, fueron posteriormente

descritas, siendo consideradas como enfermedades aisladas y sumamente raras. En la actualidad, con la incorporación de la cromatografía de intercambio iónico y de gases, así como la espectrometría de masas al estudio de los ECM, se han descubierto muchos nuevos ECM de los aminoácidos. En la Figura 2 se muestra la frecuencia acumulativa de aminoacidurias hereditarias descubiertas en las dos décadas del 50 al 70. Obsérvese que el incremento se expresa en las ordenadas en forma logarítmica. Actualmente se conocen cerca de 100 ECM de los aminoácidos y es lógico suponer que se descubrirán muchos más.

Muchos ECM de los aminoácidos se acompañan de retraso mental, siendo este un rasgo prominente y reconocido desde hace mucho tiempo. Sin embargo, es menos reconocido el hecho de que los ECM de los aminoácidos, puedan presentarse como un problema agudo grave en el neonato. El bloqueo enzimático lleva a la acumulación de aquellos aminoácidos que no pueden ser degradados, así como ácidos orgánicos y amoníaco. Estas sustancias provocan profundas alteraciones metabólicas.

El retraso mental puede ser resultado de un efecto más o menos directo de estas sustancias en el SNC, pero también puede resultar de un efecto indirecto de ellas a través de provocar cetoacidosis, hipoglicemia o hiperamonemia.

Otro grupo de ECM de los aminoácidos, incluye defectos en el transporte de estas sustancias en la membrana celular, ya sea a nivel renal o de intestino (1). En estos casos, se presentan pocas alteraciones metabólicas sistémicas. Se incluyen en este grupo la cistinuria con formación de cálculos renales, la iminoglicinuria con un fenotipo normal y la enfermedad de Hartnup con anomalías dermatológicas, neurológicas y gastrointestinales. En estos casos, el defecto tubular renal (o intestinal) se debe a una mutación en las proteínas transportadoras específicas de la membrana celular (mutación a nivel de P_A); Figura 1. Existen otros ECM en que se afecta la reabsorción de sustancias por la acumulación de algunos intermediarios del metabolismo en las células tubulares renales, provocando defectos múltiples de reabsorción tubular, con glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia, orina alcalina, lo que se conoce como el Síndrome de Fanconi. En este grupo se incluyen a la cistinosis, la galactosemia, la tirosinemia, la intolerancia hereditaria a la fructosa y otros.

El síndrome de Fanconi puede presentarse sin asociarse con otras entidades, lo que corresponde a la variedad idiopática.

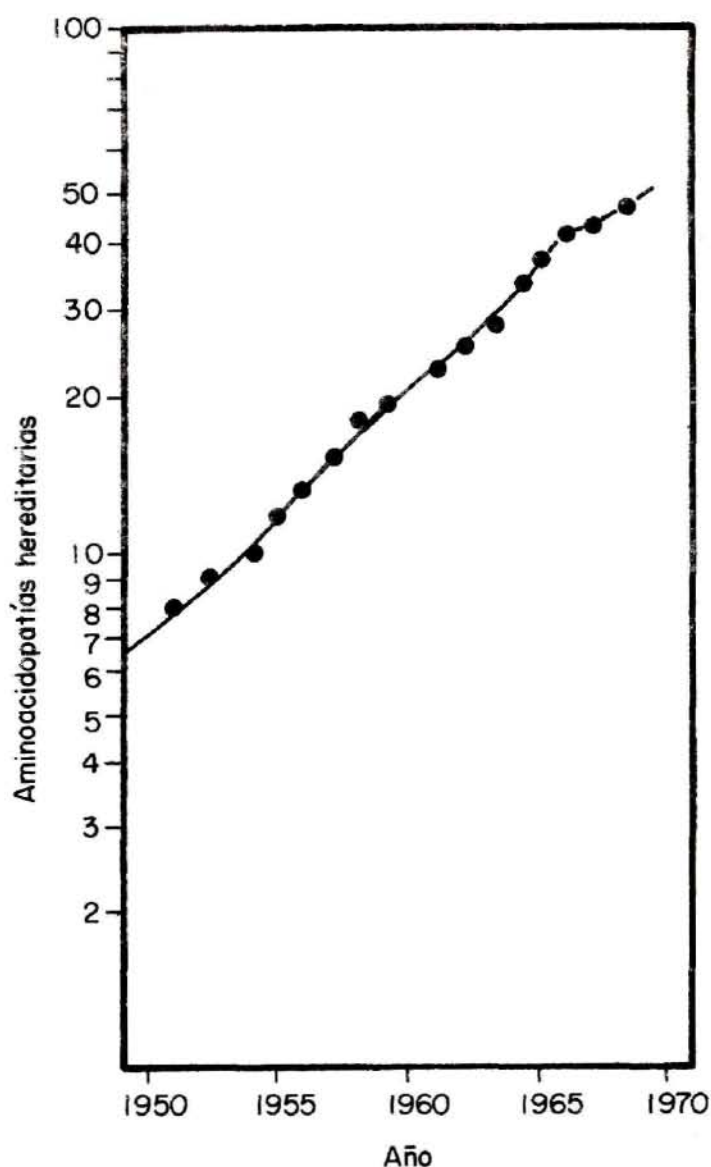
MELITURIAS

Es conveniente incluir aquí las meliturias, ya que la sospecha diagnóstica y el esquema de exploración son similares a los de ECM de los aminoácidos. Melituria es la excreción en cantidades aumentadas de azúcares simples. La prueba de Benedict (clinitest) tiene en este caso la ventaja de ser inespecífica, lo que permite detectar los diferentes monosacáridos que pueden encontrarse en la orina, mientras que una prueba específica para glucosa (glucosa oxidasa, ortotoluidina, clinitix) no detectaría otros azúcares importantes como galactosa y fructosa; la presencia de cataratas debe orientar al diagnóstico de galactosemia. Vómitos repetidos al ingerir frutas o sacarosa en presencia de hepatomegalia, debe sugerir intolerancia hereditaria a la fructosa.

Diagnóstico. Se debe sospechar un ECM de los aminoácidos, cuando se tenga una o más de las situaciones resumidas en el Cuadro 1.

La investigación de laboratorio de un ECM de los aminoácidos o de monosacáridos, se inicia con pruebas químicas simples de detección o "screening" ("Pruebas Metabólicas"). Se debe hacer en cada uno de estos casos al menos: cloruro férrico, Benedict, 2,4 dinitrofenilhidrazina, cianuro nitroprusiato y cromatografía o electroforesis en una dimensión. Nunca debe hacerse un diagnóstico, basándose únicamente en estas pruebas. Cualquier resultado anormal con ellas, debe confirmarse con métodos cuantitativos. En el Cuadro 2 se muestra la secuencia para el estudio de un ECM de los aminoácidos o de los monosacáridos.

Figura 2



CUADRO 1**Situaciones en que debe sospecharse un error congénito del metabolismo**

- 1- **Antecedentes familiares:**
 - a) **Parientes que padecen un ECM**
 - b) **Hijos de matrimonios consanguíneos**
 - c) **Hermanos fallecidos antes del año de edad**

- 2- **Signos clínicos:**
 - a) **Alteraciones del Sistema Nervioso Central:**
Retraso mental; convulsiones; ataxia prolongada o recurrente; trastornos del desarrollo del lenguaje, especialmente pérdida progresiva del mismo y demencia (pérdida de funciones intelectuales previamente adquiridas).
 - b) **Retraso en el crecimiento y desarrollo**
 - c) **Intolerancia a las proteínas**
 - d) **Vómitos cíclicos**
 - e) **Cetoacidosis sin explicación aparente**
 - f) **Brote pelagroide**
 - g) **Luxación del cristalino**
 - h) **Cálculos renales**

En el Cuadro 3 se enumeran las situaciones en que se pueden encontrar positivas las "Pruebas Metabólicas" básicas y otras.

Tratamiento. El tratamiento se describe al final de esta sección al discutir el problema en el neonato.

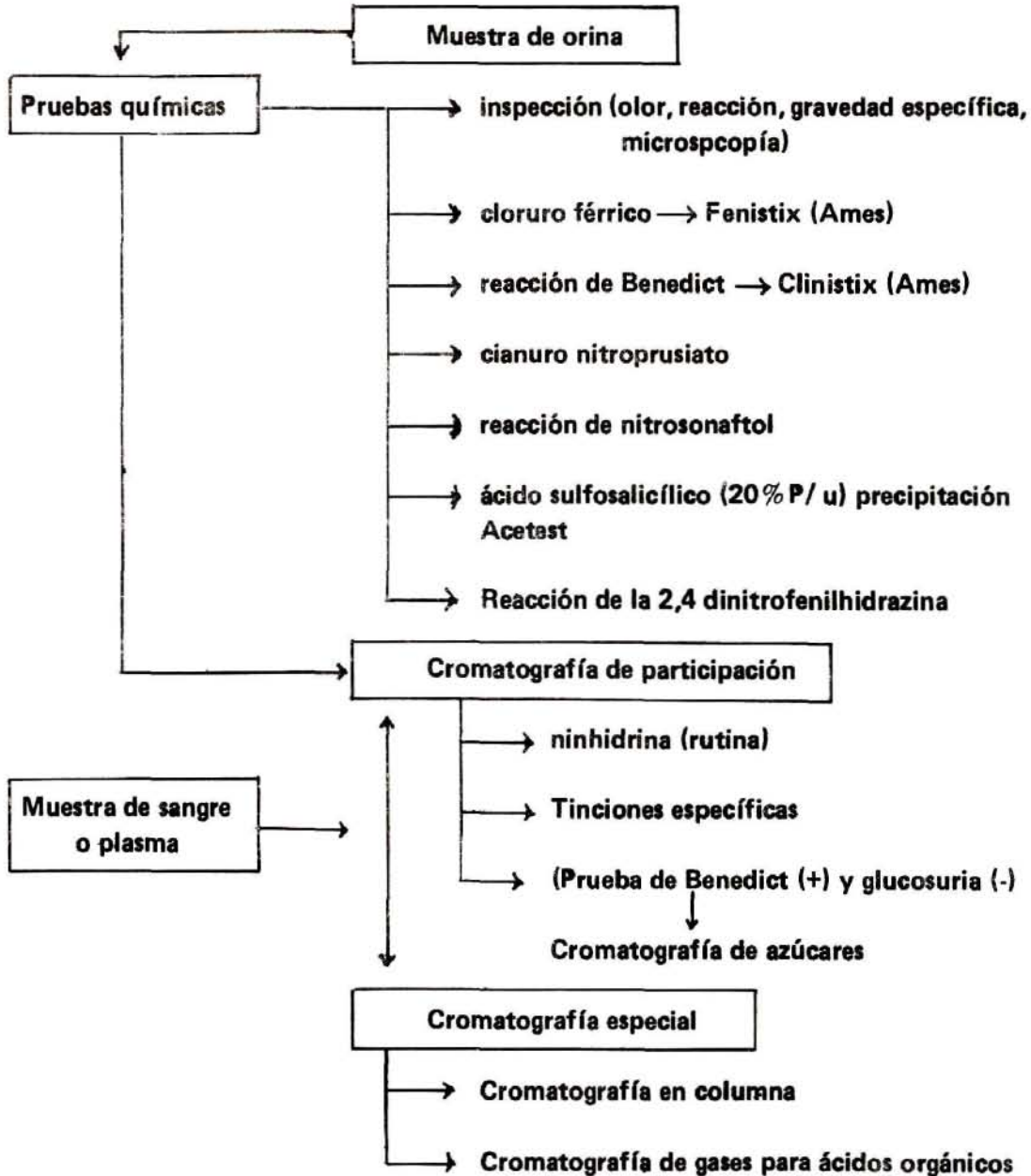
PRESENTACION AGUDA DE ECM EN EL PERIODO NEONATAL Y EN LA INFANCIA TEMPRANA

Muchos ECM de los aminoácidos, carbohidratos y otros, pueden presentarse en la forma de un cuadro súbito, severo, que puede incluir anorexia, letargia, convulsiones y eventualmente coma y muerte. Estos problemas son raros individualmente, pero en conjunto vale la pena saber reconocerlos, ya que pueden diagnosticarse en forma rápida y poco costosa, y lo que es más importante, generalmente pueden tratarse con éxito. La acidosis metabólica rebelde es otro signo de alerta, así como la alcalosis respiratoria. Hipoglicemia, cetosis —por lo demás rara en el recién nacido— e hiperamonemia, solas o en combinación, pueden señalar una enfermedad de este tipo. ECM subyacentes, se diagnostican erróneamente como sepsis neonatal, hipoglicemia o tetania del recién nacido.

Vómitos repetidos deben ser un signo de alerta, especialmente si se presentan en los primeros días de la vida. El vómito en la estenosis pilórica se presenta generalmente más tarde, entre la primera y tercera semanas de vida, es poco frecuente en

CUADRO 2

Secuencia de análisis utilizados en la investigación de un paciente sospechoso de aminoacidopatía



mujeres y el estado ácido base de la sangre, muestra el bicarbonato aumentado. En el Cuadro 4 se resumen datos importantes en relación con entidades que se present como enfermedad aguda severa en el neonato.

Los signos son muchas veces inespecíficos, pero en algunos casos otros signos físicos adicionales orientan hacia un diagnóstico más preciso. Algunos ECM de los aminoácidos presentan olor característico en la orina o aún en el paciente: ("maple"

CUADRO 3

Resumen de pruebas químicas urinarias de "Screening"

Sustancias reductoras que no son glucosa	Prueba de la 2,4 dinitrofenilhidrazina
Prueba de benedict positiva (Clinitest) con prueba de glucosa oxidasa negativa (Clinistix)	Fenilcetonuria
Pentosuria	Enf. de la orina jarabe de arce
Galactosemia	Enf. de la orina de Oasthouse
Deficiencia de galactoquinasa	Tirosinosis
Fructosuria esencial	Tirosinemia
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Cetosis
Intolerancia a la lactosa	
Alcaptonuria	Prueba del cloruro férrico
Atonía intestinal	Fenilcetonuria
	Enf. de la orina de jarabe de arce
	Enf. de la orina Oasthouse
	Tirosinemia, incluyendo la transitoria
	Tirosinosis
	Histidinemia
	Alcaptonuria
	Daño hepático
	Ictericia
Glucosuria	
Prueba de glucosa oxidasa positiva (Clinis-tix) y prueba de Benedic positiva (Clinitest)	Cetosis
Diabetes mellitus	Feocromocitoma
Malabsorción de glucosa galactosa	Carcinoide
Glucosuria renal	Salicatos
Síndrome de Fanconi	Fenotiazinas
Cistinosis	Otras drogas
Galactosemia	
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Prueba del nitrosonaftol
otros	Tirosinemia, incluyendo la transitoria
	Tirosinosis
	Daño hepático
	Síndrome de Fanconi

Continuación Cuadro 3

Cetosis

Acetest positivo o Ketostix

Glucogenosis tipo I y III

Diabetes mellitus

Acidemia isovalérica

Acidemia propiónica

Acidemia metilmalónica

Deficiencia de fructosa 1,6

difosfatasa

Deficiencia de piruvato carboxilasa

Deficiencia de piruvato deshidrogenasa

Posiblemente otras acidemias orgánicas

Ayuno

Prueba del cianuro nitroprusiato

Cistinuria

Homocistinuria

Beta-mercaptolactato-cisteína
disulfiduria

Síndrome de Fanconi

Mucomist

en la enfermedad de la orina del jarabe de arce; a ratón mojado en la fenilcetonuria; a queso o pies sudorosos en la acidemia isovalérica). Más adelante, la dilución de la pigmentación de la piel y del cabello se presentan además de en el albinismo, en la fenilcetonuria y en la homocistinuria. Muchos pacientes con ECM a.a. presentan cabello escaso y seco. Edema neonatal severo con hipoproteinemia, puede sugerir fibrosis quística; un corazón grande y macroglosia, deficiencia de maltasa ácida (enf. de Pompe); ictericia y hepatomegalia, galactosemia; trastornos electrolíticos en varones, una hiperplasia suprarrenal congénita (6).

Diagnóstico. La investigación en un neonato con sospecha de un ECM, debe incluir, además de las pruebas del Cuadro 2, hemocultivos y análisis químicos en sangre de: glucosa, cetonas, pH, gases, amonio, calcio y electrolitos.

Tratamiento. Si el cuadro clínico y las pruebas iniciales de laboratorio sugieren fuertemente un ECM de los aminoácidos, se debe iniciar el tratamiento de emergencia aun cuando no se haya confirmado el diagnóstico específico con métodos cuantitativos. El tratamiento consiste en:

1. Restricción de la ingesta de proteína. En este aspecto debe dársele al paciente el mínimo para sus necesidades anabólicas (entre 1,5 y 2 g/kg de peso/día) y debe proporcionarse un aporte calórico suficiente para prevenir el catabolismo tisular.
2. Vitaminoterapia. Algunos de estos trastornos responden a dosis masivas de vitaminas, (5 a 1000 veces mayores que el requerimiento). Este tipo de tratamiento debe intentarse inmediatamente en cualquier circunstancia en que se sospeche una entidad de este grupo (vitamina B12 en acidemia metilmalónica, biotina en acidemia propiónica, tiamina en la enfermedad de jarabe de arce, etc.). Sin embargo, la definición de que se trata de una entidad que responda a vitaminoterapia, generalmente sólo se puede hacer con pruebas especializadas.
3. Algunos pacientes con un cuadro severo, con acumulación importante de ácidos orgánicos y acidosis, pueden requerir exanguinotransfusión.

CUADRO 4

Enfermedades metabólicas que pueden presentarse como enfermedad severa aguda en el período neonatal

Trastorno	Hallazgos clínicos	Laboratorio (detección)
Síndrome adrenogenital	Ambigüedad sexual, desequilibrio hidroelectrolítico	17-cetosteroides
Intolerancia a la fructosa	Anorexia, obnubilación, falla del crecimiento y coma	Hipoglicemia; sustancia reductora en orina (fructosuria); hipofosfatemia; hipomagnesiemia
Galactosemia	Vómito y diarrea; hepatomegalia; ictericia	Sustancia reductora en orina (galactosuria)
Tirosinemia	Cirrosis; raquitismo	Tirosinemia; tirosinuria; hipofosfatemia; aminoaciduria generalizada
Hiperamonemia	Rechazo de fórmula; obnubilación	Alcalosis respiratoria; hiperamonemia
Hiperglicemia no cetósica	Convulsiones; falla del crecimiento	Hiperglicemia-uria
Acidemia láctica	Más tarde, retraso del crecimiento, ataxia	Hipoglicemia
Acidemia isovalérica	Disfunción neurológica progresiva olor a "pies sudorosos"	Acidosis metabólica
Cetonuria de cadena ramificada (enfermedad de la orina de jarabe de arce)	Olor a "jarabe de arce"; rechazo de la fórmula; obnubilación y coma	Acidosis metabólica hipoglicemia; cetoaciduria de cadena ramificada (prueba de la 2,4 dinitrofenildrazina positiva); leucina isoleucina y valina aumentados en sangre y orina
Acidemia metilmalónica	Rechazo de la fórmula; vómito obnubilación	Cetoacidosis metabólica, hipoglicemia; hiperamonemia, hiperglicemia-uria; cetonuria de cadena larga
Acidemia propiónica (hiperglicemia cetósica)	Rechazo de la fórmula, vómito, obnubilación, convulsiones	Igual que acidemia metilmalónica

BIBLIOGRAFIA

1. Beaudet, A.
Genetic diagnostic studies for mental retardation
Curr. Prob. in Pediat., Year Book Med. Publish., 1978.
2. Clow, C., T. Reade & C. Scriver.
Management of hereditary metabolic disease
Role of allied health personnel
New Eng. J. Med., 284: 1292, 1971.
3. Davidson, A., L. Wong, L. Kirby, W. Tze, M. Rigg & D. Applegarth.
Glycogen storage disease Type I. Effect of **continuous nocturnal sanogastric**
feeding.
Human heredity, 27: 172, 1977. Abstracts I International Symposium on
Inborn Errors of Metabolism in Man, Tel Aviv, Israel.
4. Kaback, M.
Heterozygote screening and prenatal diagnosis in the control of Tay Sachs
Disease
Human Heredity, 27: 186, 1977. Abstracts I International Symposium on
Inborn Errors of Metabolism in Man, Tel Aviv, Israel.
5. Mohs, E.
Evaluation of nutrition in a transitional society: Costa Rica, in Nutrition in
Transition. Proc. West Hemisph. Nutr. Congr. V. White and Salivey, eds.,
Amer. Med. Assn. Chicago, 1978.
6. O'Brien, D. & S. Goodman.
The critically ill child. acute metabolic disease in infancy and early childhood.
Pediatrics. 46: 620, 1970.
7. Omenn, G.
Prenatal diagnosis of genetic disorders
Science, 200: 952, 1978.
8. Scriver, C., C. Laberge, C. Clow & F. Fraser.
Genetics and Medicine: An Evolving Relationship.
Science, 200: 946, 1978.
9. Sidbury, J.
The glycogenosis, in Endocrine and genetic diseases of childhood and
adolescence.
L.I. Gardner, Ed. W. B. Saunders Company, 1975.
10. Velázquez, A.
El Diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo.
Neurol. Neuroc. Neurops. (México). 14: 7, 1973.