



Servicio de Errores Congénitos  
del Metabolismo



# Sospecha y tratamiento de emergencia de la enfermedad congénita metabólica

**Dra. Ana Clara Bernal**

4° Congreso Argentino de Neonatología



# SAP

Sociedad Argentina de Pediatría  
*Por un niño sano en un mundo mejor.*



Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo

# ¿Qué son los ECM?

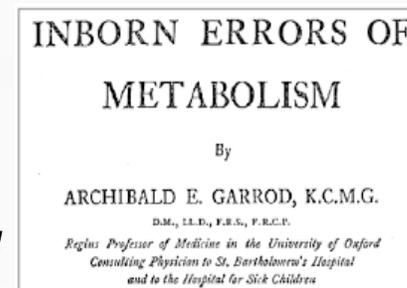


1902:  
Sir Archibald Garrod

*“Nosotros hemos concebido la patología en términos de ‘célula’, pero ahora empezamos a pensar en términos de ‘molécula’”*

*The Incidence of Alkaptonuria: a Study in Chemical Individuality.*

1908: bautizo a grupo de enfermedades como *inborn error of metabolism*



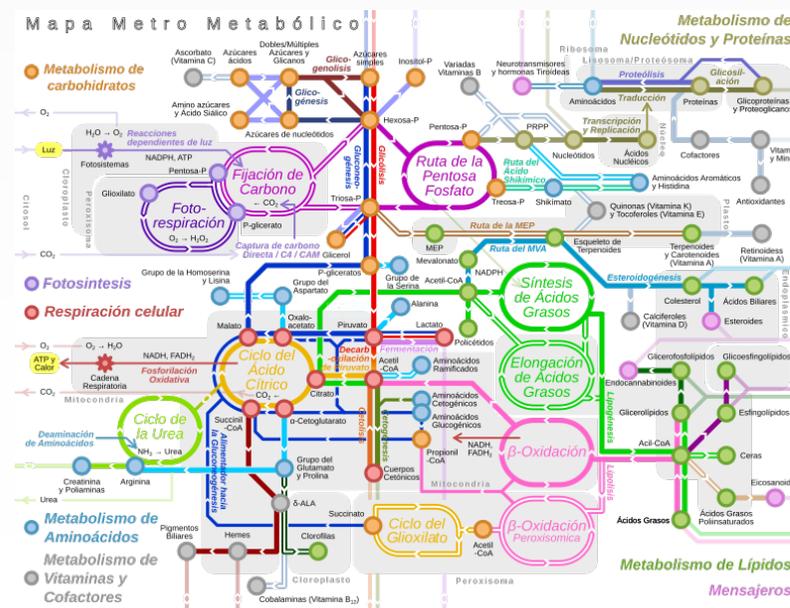
Sir Archibald Garrod

ECM:

Forman un amplio grupo de enfermedades genéticas incluidas dentro de

las denominadas enfermedades poco frecuentes, (1:2.000 a 300.000)

Las mutaciones que dan origen a estas enfermedades dan como resultado



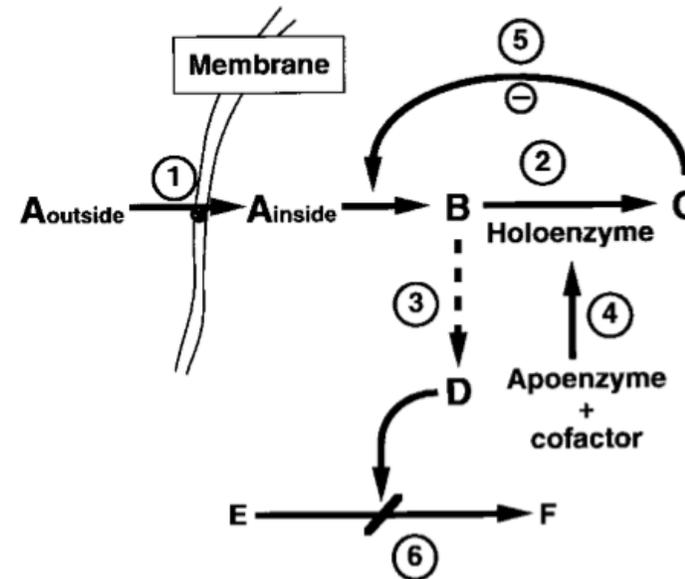


## Posibles sitios donde puede llegar a existir una mutación que luego se traduzca a una enfermedad.

- 1: Defecto en un transportador.
- 2: Defecto en la conversión de B a C
- 3: Aumento de B (SUSTRATO), mediante vías metabólicas alternativas: aumenta la conversión de B a D.
- 4: Defecto en la interacción entre un cofactor y/o apoenzima;
- 5: Disminución de C (producto): disminución de la retroalimentación negativa respecto a la conversión de A a B.
- 6: Debido a la acumulación de D (metabolito alternativo) inhibición secundaria de la conversión de E a F.

3

### Disease results from point defects in metabolism



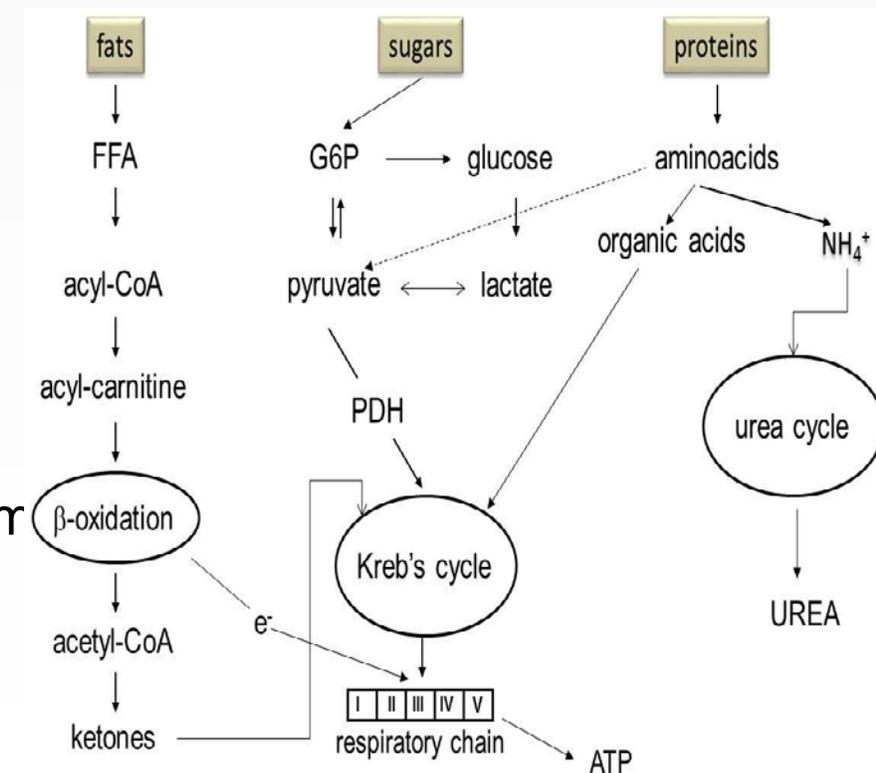


# Clasificación

## Grupo I: Síntomas de Intoxicación: metabolismo intermedio

- A. No hay interferencia en el desarrollo embrio fetal
- B. Periodo libre de enfermedad
- C. Signos clínicos de intoxicación/sospecha de sepsis:
- D. Evitar catabolismo
- E. Tratamiento específico

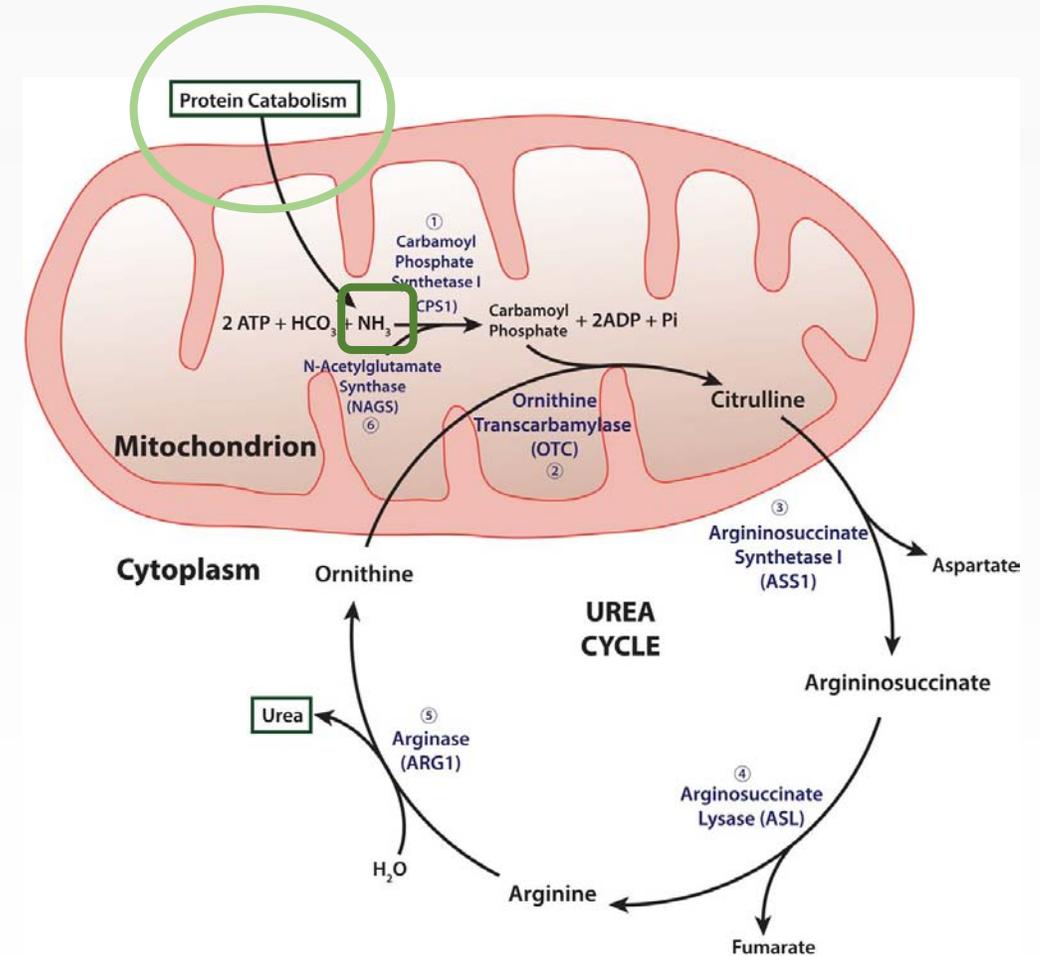
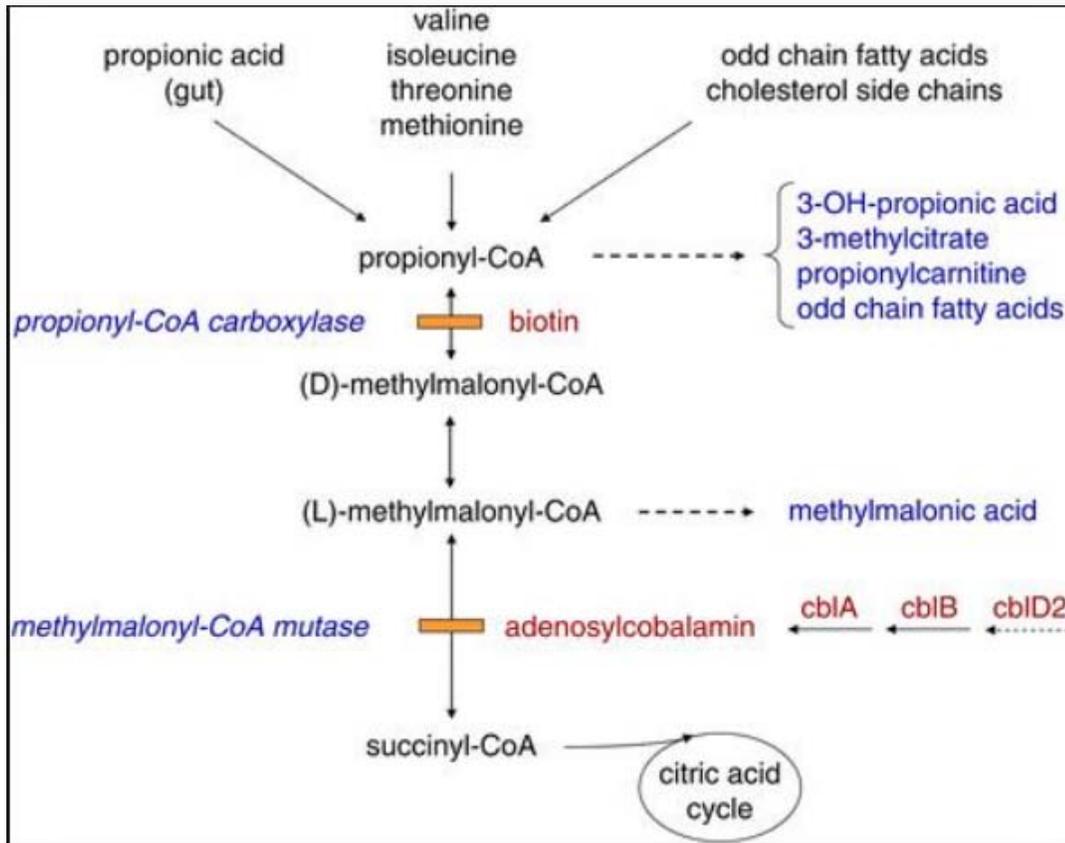
- **Acidurias Orgánicas:** A. Propiónica, A. Metilmalónica
- **Aminoacidopatías:** Fenilcetonuria, MSUD, Tirosinemia
- **Trastornos del Ciclo de la Urea:** déficit de OTC, citrulinemia
- **Intolerancia a azúcares:** Galactosemia, Fructosemia





# Clasificación

## Grupo I: Síntomas de Intoxicación: metabolismo intermedio

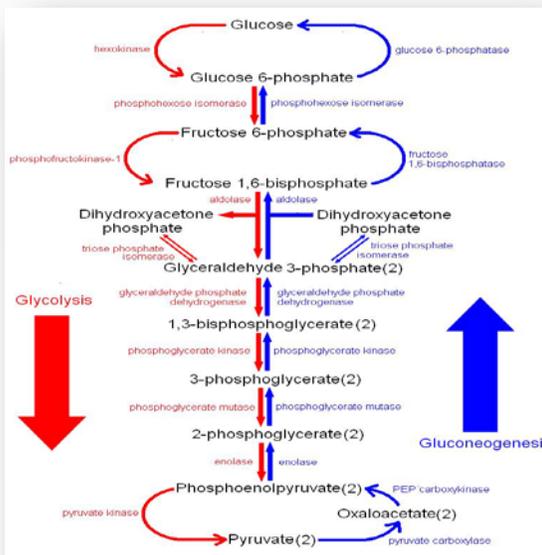




# Clasificación:

## Grupo 2: déficit de energía

- Síntomas que involucran la deficiencia respecto a la producción de energía o su utilización por el hígado, miocardio, musculo, cerebro u otros tejidos.
- Se divide defectos mitocondriales y plasmáticos.
  1. MITOCONDRIALES, incluye **Defectos de  $\beta$  oxidación ( $D\beta O_x$ )**
  2. CITOPLASMÁTICOS, incluye **Glucogenosis (GSD), Hiperinsulinismo**



TRATAMIENTO: no todas

Sintomático

Evitar el catabolismo

Manejo de la hipoglucemia



# Clasificación:

## Grupo 3: compromiso de moléculas complejas

- Trastorno en la síntesis, catabolismo, remodelación, tráfico, reciclado de moléculas complejas.
- Síntomas suelen ser permanentes, progresivos, **independientes a interurrencias o al aumento del catabolismo.**
- Hepatoesplenomegalia, hidrops fetalis, ascitis, edema, disostosis múltiple, macrocefalia, alteraciones en miembros, facies toscas, macroglosia, encías engrosadas, linfocitos vacuolados.

Enfermedades lisosomales  
Enfermedades peroxisomales  
Síndrome de deficiencia de glicosilación  
proteica (CDG)  
Defectos en la síntesis del colesterol

Sialidosis  
Galactosialidosis  
GM 1  
Mucopolisidosis  
MPS VII  
“Espectro Zellweger”  
Defectos en la síntesis de colesterol (Smith–Lemli– Opitz)  
Condrodisplasia punctata,  
Aciduria Mevalónica



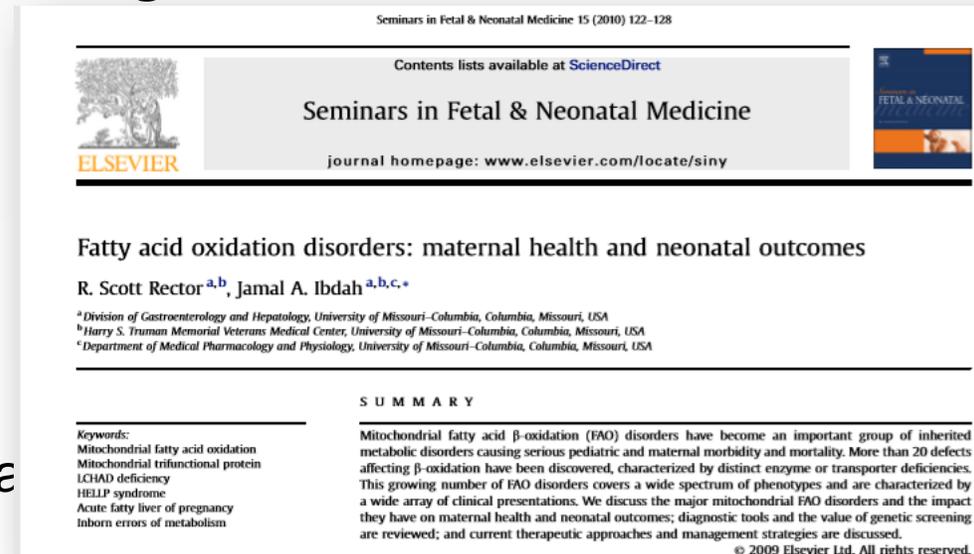
No se debe perder la oportunidad de diagnosticar una enfermedad que tenga un tratamiento.



# Cuándo debemos sospecharlos

## Anamnesis:

- Antecedentes familiares, consanguineidad, hermanos fallecidos por causa dudosa, **muerte súbita o con diagnóstico de sepsis sin rescate de germen**, abortos
- **Síndrome de HELLP, hígado graso materno**
- Olor (piel y orina)
- Pesquisa neonatal, cómo fue tomada? Hrs? Exposición a tóxico (leche)
- Signos clínicos incongruentes, compromiso sistémico





# Algunos signos clínicos y del laboratorio sospechosos

**Atando cabos...**

**Rechazo al alimento**  
**Síntomas neurológicos intermitentes**  
**Convulsiones**  
**Encefalopatía**  
**Apneas**  
**Hiperventilación**  
**Hepatomegalia o esplenomegalia.**  
**Insuficiencia hepática**  
**Trastornos del tono muscular**  
**Dismorfias**  
**Macrocefalia – microcefalia adquirida**  
**Hidrops fetal**  
**Afección multisistémica**  
**Miocardopatía**  
**HTA**  
**Sepsis E.Coli**  
**Olor peculiar en orina o piel**

**Anemia, neutropenia, plaquetopenia.**  
**Ac. Met. o al. resp compensada**  
**Anión GAP elevado**  
**Hipoglucemia o hiperglucemia**  
**Valor anormal de insulina**  
**Hipertransaminasemia**  
**Hiperamonemia**  
**Signos bioquímicos de insuficiencia hepática.**  
**Hiperlactacidemia**  
**Aumento de CPK**  
**Colesterol elevado o bajo.**  
**Ácido úrico elevado o bajo.**  
**Análisis de Cetonuria (RN: siempre  
patológica)**



# Primero considerar la enfermedad con tratamiento

Encefalopatía

Hipoglucemia

Ictericia  
Insuficiencia hepática

Convulsiones

Insuficiencia cardíaca  
Trastornos de conducción

Hipotonía severa

MSUD  
MMA  
PA  
IVA  
MCD  
TCU  
CAVA

HIPERINSULINISMO  
GSD  
FAO

GALACTOSEMIA  
TIROSINEMIA  
(3 semanas)  
CDG Ib

RESPONDEN  
PIRIDOXINA  
MCD  
DEF  
BIOTINIDASA  
DEF.SERINA

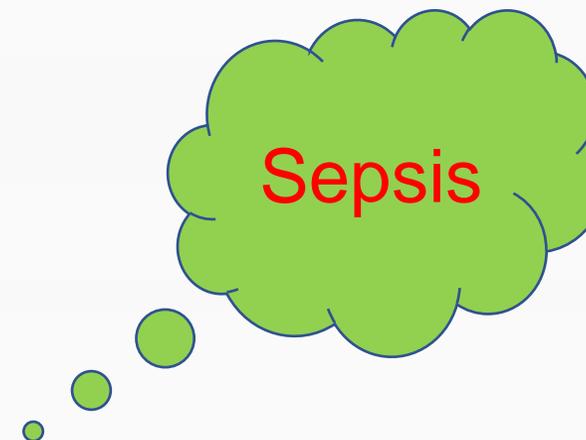
D $\beta$ Ox

FAO  
CoQ  
T. Riboflavina



Neonato

Reflejo de succión disminuido  
Rechazo alimento  
Vómitos  
Mal estado general  
Fiebre  
Agitación  
Hipotónia  
Encefalopatía  
Coagulopatía  
Distres Respiratorio  
Convulsiones



Laboratorio  
Cultivo  
Antibióticos  
Hidratación parenteral



Energía  
Calorías  
Anabolismo

Sin rescate de germen, ausencia de respuesta al tto inicial



# LABORATORIO

1. HMG
2. EAB
3. Ionograma
4. Glucemia
5. Láctico
6. Hepatograma
7. Función hepática
8. Amonio
9. Función renal
10. CPK
11. Insulina, cortisol, GH

**Cetonas en orina?**

1. Pancitopenia, freno medular (A.O)
2. Acidosis o alcalosis  
Calcular el GAP
3. Defectos de gluconeogénesis, de energía,  
GSD
4. Hiperlactacidemias primarias, o  
secundarias.
5. Relación con la glucemia y el EAB
6. Trastornos del ciclo de la urea
7. Hipoglucemia/hiperinsulinismo

**CETONAS!**



# LABORATORIO DE SEGUNDA LÍNEA

## Laboratorio diferido: Muestra crítica

1. 3 - 5 ml de sangre (enviar al lab. de guardia para centrifugar y guardar **plasma congelado**) aa, hormonas, etc.
2. **Orina** (espontánea o con sonda vesical) congelar 5 ml. Pero primero hacer una tira reactiva para saber si tiene o no tiene cetonas.
3. **Papel de Filtro:** dejar secar y colocar en un sobre de papel con la HC del paciente. Acylcarnitinas y AA
4. **LCR** 1 ml → congelar.



# TRATAMIENTO

## 1. **SUSPENDER LA EXPOSICIÓN AL T**

Galactosa, proteínas, fructosa, grasas. (

## 2. **PREVENIR EL CATABOLISMO:**

★ **Flujo de glucosa** de 7 a 10 mg/kg/min

Glucosa 10% + concentración salina nor

(calorías mayores a 100 kcal/k/d)

10 a 12 mg/kg/min (Defectos de  $\beta$  oxidación)

★ **Goteo de insulina** 0.01 – 0.05 UI/K/Hr

**Neonatos con severa cetoacidosis:**  
deshidratación intracelular que suele subestimarse.

La rehidratación agresiva con fluidos hipotónicos pueden EXACERBAR el EDEMA CEREBRAL.

Planear a la rehidratación en 48 hrs, menos de

150ml/k/d electrolitos:

75 a 150 mmol/l Na+

30 a 40 mmol/l K+

Glucosa 5%

Acidosis se puede corregir con bicarbonato, especialmente si no mejoró con el tratamiento específico de remoción del tóxico.

**OJO: TRATAMIENTO AGRESIVO EN BOLO CON BICARBONATO, PUEDE GENERAR HIPERNATREMIA, EDEMA CEREBRAL, HEMORRAGIA CEREBRAL.**

En caso de usa corrección IV con bicarbonato disminuir las primeras 6 a 12 horas el aporte de sodio a la mitad.



# TRATAMIENTO DE EMERGENCIA

## 3. REMOCIÓN DEL TÓXICO

HIPERAMONEMIA: AMONIO MAYOR A 110  $\mu\text{cg/dl}$  o 65  $\mu\text{mol/L}$

**Benzoato de sodio:**

**Fenilbutirato de sodio:**

Dosis carga:

IV: 250 mg/kg a pasar en 90 minutos,

Dosis de mantenimiento: (6 hs después de la  
carga):

250 mg/kg/día cada 6 horas

1g de benzoato de sodio: 7 mmol de Na +  
1 g de fenilbutirato de sodio: 5,4 mmol de Na +



# TRATAMIENTO DE EMERGENCIA

## 3. REMOCIÓN DEL TÓXICO

HIPERAMONEMIA: MAYOR A 110  $\mu\text{cg/dl}$  o 65  $\mu\text{mol/L}$

### Arginina:

Dosis carga:

IV: 250 mg/kg a 600 mg/k/día pasar en 90 minutos,

Dosis de mantenimiento: (6 hs después de la carga):

250 mg/kg/día cada 6 horas

### Ácido carglúmico:

Dosis carga:

Vía oral: 100 mg/kg

Dosis de mantenimiento: (8 hs después de la carga):

100 mg/kg/día cada 6 horas



# TRATAMIENTO DE EMERGENCIA

Siempre que sea posible, agregar como tratamiento inicial:

- 1) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxicante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea).
- 2) Vitamina B12, 1 mg IM/día (coenzima: Acidemia Metilmalónica).
- 3) Biotina 20 mg/día hasta 40 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas).
- 4) Rivoflavina 50-200 mg/día (coenzima en trastornos de la cadena respiratoria).
- 5) Coenzima Q 10 dosis: 30-90 mg/día (enfermedad mitocondrial).

Reiniciar la alimentación (si es posible) luego de las primeras 24 horas:  
**0,5 g/kg/día proteínas y progresar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio ácido-básico y el amonio.**



# TRATAMIENTO DE EMERGENCIA

## 3. **REMOCIÓN DEL TÓXICO: DIÁLISIS**

AO

MSUD (cuando los niveles de leucina son mayores a 20 mg/dl o 1500  $\mu\text{mol/L}$  o según clínica)

Amonio: 300  $\mu\text{mol/L}$  o 550  $\mu\text{g/dl}$

Niveles de amonio que no disminuyan adecuadamente durante 4 a 6 hrs de tratamiento.

Falla multiorgánica

- HEMODIALISIS
- HEMOFILTRACION CONTINUA
- DIALISIS PERITONEAL: menos eficiente.

Los neonatos en que se encuentran bajo una situación de septicemia o sock séptico tienen menos flujo esplénico.



# ENCEFALOPATÍA con cetoacidosis

GRUPO I

CLINICA: sospecha de intoxicación

Período libre de enfermedad

## MSUD:

Olor a jarabe de arce (azúcar quemada), zona pañal, cera del oído.

Episodios de hipertonía y opistotonos, boxing o pedaleo. Movimientos oculares anormales

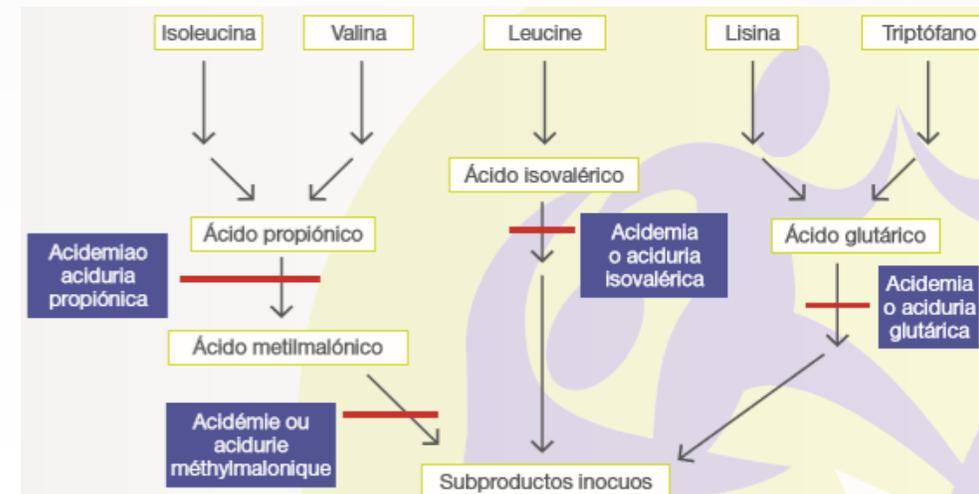


## AO:

Hipotonia axial con hipertonía de miembros.

Temblores y mioclonías (a veces se confunden con convulsiones)

IVA: olor a pie sudado



# ENCEFALOPATÍA con hiperamonemia

## Intoxicación (grupo 1)

TCU

Aminoacidopatías

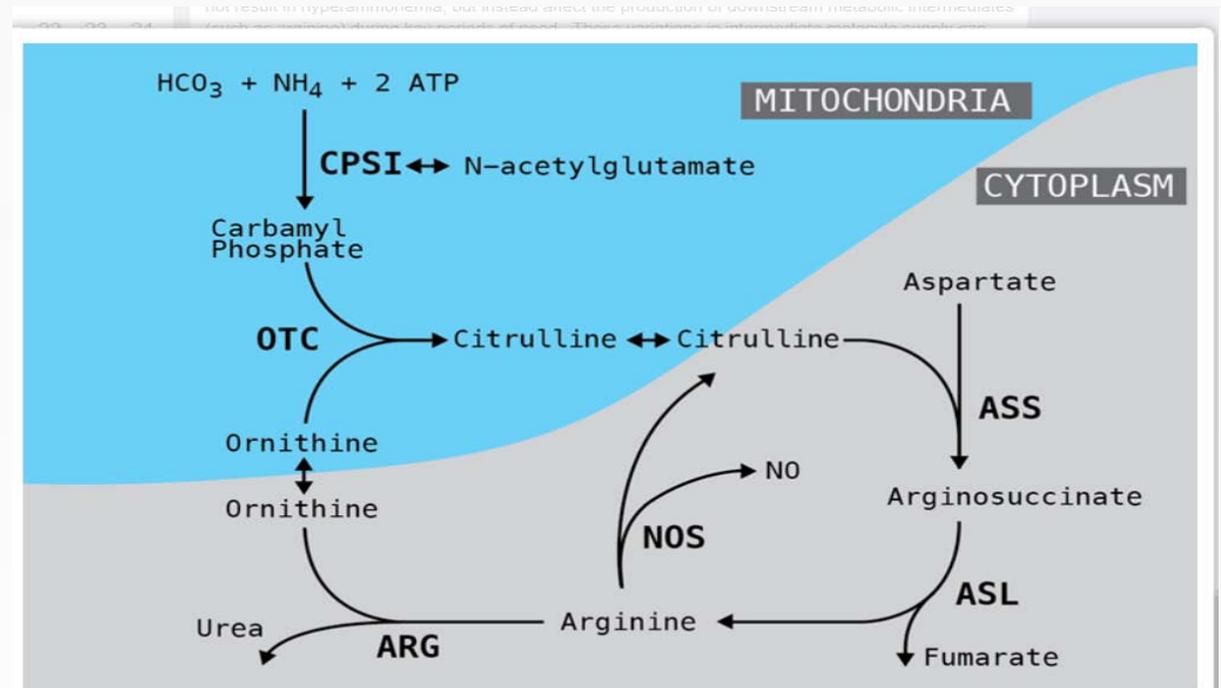
Acidurias orgánicas

## Déficit de energía (grupo 2)

Defectos de beta oxidación

Alteraciones de la cadena  
respiratoria

Déficit de piruvato carboxilasa



## Diagnósticos diferenciales:

- ✓ Sepsis neonatal (ver TA)
- ✓ Secundaria a una falla hepática o infección congénita
- ✓ Shunt vena porta
- ✓ Prematuros: HA transitoria



Servicio de Errores Congénitos  
del Metabolismo



# ENCEFALOPATÍA: Trastornos del Ciclo de la Urea

## TCU:

Hiperamoniemia  
Alcalosis respiratoria  
Aumento de las transaminasas  
Alteración coagulograma  
HTA

Teufel et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:80  
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1055-z>

Orphanet Journal of  
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

## High blood pressure, a red flag for the neonatal manifestation of urea cycle disorders



Ulrike Teufel<sup>1,2\*</sup>, Peter Burgard<sup>1</sup>, Jochen Meyburg<sup>1</sup>, Martin Lindner<sup>3</sup>, Johannes Poeschl<sup>4</sup>, Peter Ruef<sup>5</sup>, Georg F. Hoffmann<sup>1</sup> and Stefan Kölker<sup>1</sup>



# HIPOGLUCEMIA

- ✓  $<2.2$  mmol/L (40 mg/dL) primer día de vida
- ✓ 2.2–2.8 mmol/L (40–50 mg/dL) luego de 24 hs de vida
- ✓ Síntomas

Cordon umbilical, 80 – 60% glucosa materna.  
**Nacimiento**, pérdida de la placenta, **caída brusca de la glucemia a 2.2 mmol/L** en las primeras 2 horas  
**Estabilización entre las 4 – 6 horas** de 2.2–4.4 mmol/L (40–80 mg/dL)

Laboratorio central

ORINA:  
Cetonas  
Cuerpos reductores

Glucemia  
Láctico, EAB, ionograma  
Hepatograma - TG  
Amonio  
HMG

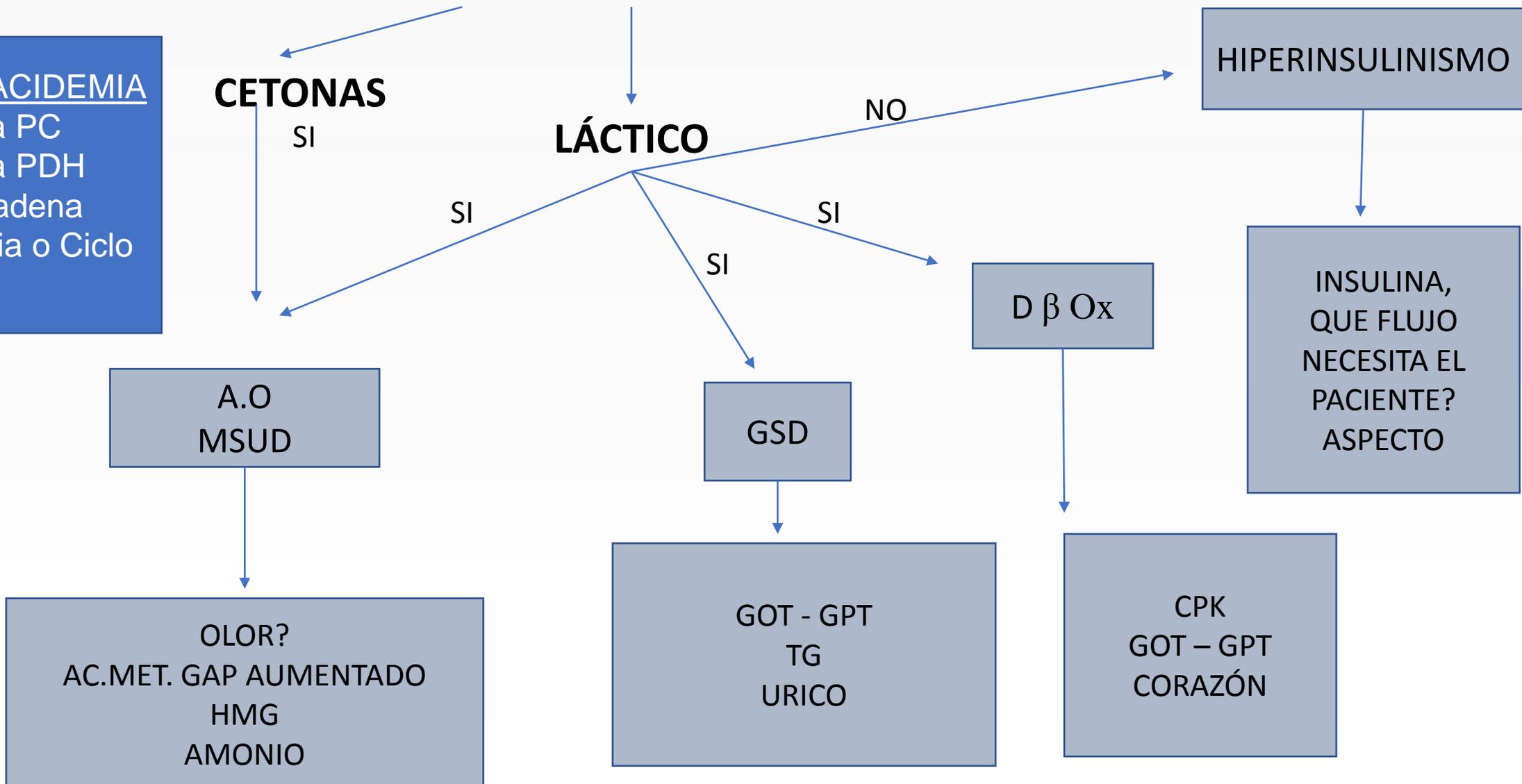
Úrico  
CPK  
Insulina  
GH  
Cortisol



# HIPOGLUCEMIA

**HIPERLACTACIDEMIA**

- Deficiencia PC
- Deficiencia PDH
- Defecto Cadena Respiratoria o Ciclo de Krebs





# HIPOGLUCEMIA

## CORRECCIÓN VÍA ORAL

### VIA PERIFÉRICA: AUMENTAR GOTEO

### LA CORRECCIÓN EN BOLO SIEMPRE VA SEGUIDA DE INFUSIÓN CONTÍNUA

### CORRECCIÓN RÁPIDA: glucosa 20% 1 ml/kg

Dosis de emergencia del glucagón: 0.3mg/K IM, IV, SC  
(cuando la glucemia permanece inestable a pesar de flujo de glucosa mayor a 17 mg/k/min)

FLUJO DE GLUCOSA 7 – 8 mg/k/min (glucosa 10%) aproximado 150 ml/k/día

- Mantener la glucemia por encima de 100 mg/dl.



# HIPOGLUCEMIA

## Hiperinsulinismo:

Macrosomia  
Peso mayor a 3.7 kg  
Convulsiones

EN HIPOGLUCEMIA TODO VALOR DE INSULINA MAYOR A 1 ES ANORMAL

## Glucogenosis I

Hiperlactacidemia +++  
Hipouricemia  
Aumento de transaminasas y triglicéridos

## Defectos de $\beta$ oxidación

Hiperlactacidemia+  
Aumento de transaminasas  
Aumento de CPK

Miocardiopatía hipertrófica, defectos de conducción,  
hepatomegalia, falla multisistémica rápido



# INSUFICIENCIA HEPÁTICA ICTERICIA

**Tirosinemia  
(3 semanas de  
vida)**

Grupo I: sospecha de intoxicación

## TRATAMIENTO DE EMERGENCIA:

Suspender el tóxico (proteínas)

Aporte calórico, flujo de glucosa 8 – 10 mg/k/min

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

NTBC 1 mg/k/d cada 12 hrs

Fórmula libre de tirosina baja en fenilalanina



# CONVULSIONES

Neonato con epilepsia refractaria o inexplicable

Convulsiones en los ECM:

Combinación entre mioclonías (cara y extremidades) y tónico clónicas generalizadas.

Algunas entidades de súbita aparición neonatal **tienen tratamiento:**

**Convulsiones respondedoras a piridoxina**, (Deficiencia antiquitin) Convulsiones ceden con la administración de 100 mg de piridoxina (apnea)

**Epilepsia respondedora al ácido fólico**, 60 mg Fólico

**Defectos en el metabolismo de la serina** ( asocia microcefalia, dificultades para alimentarse, llanto incontrolable), L serina 500 – 700 mg/k/d en seis dosis

**Déficit de Holocarboxilasa sintetasa**, Biotina 20 – 200 mg

**Déficit de biotinidasa**, Biotina 20 mg

**GLUT 1**, dieta cetogénica



# INSUFICIENCIA CARDÍACA TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN

Es inusual la presentación aislada, suele asociarse a:  
Hipotonía, debilidad muscular, retraso pondoestatural.

**Defectos de  $\beta$  oxidación**

**Alteraciones de la cadena respiratoria**

**Aciduria metilglutacónica (síndrome de Barth)**



# HIPOTONÍA

Descartando las situaciones donde la hipotonía se incluye dentro de un grupo síntomas (dismorfias, alteraciones óseas, malformaciones viscerales) las formas de hipotonía de mayor severidad se observan en:

**Hiperlactacidemias hereditarias**

**Defectos de cadena respiratoria**

**TCU**

**NKC**

**Deficiencia de sulfito oxidasa**

**CDG**

**Defectos de  $\beta$  oxidación**

**Defectos en el transportador de riboflavina**

**Defectos CoQ**



# ALERTA

**HIPERAMONEMIA**  
ALCALOSIS RESPIRATORIA

Trastornos del ciclo de  
la urea

Encefalopatía

**AC. METABOLICA**  
**GAP AUMENTADO**  
**HIPERLACTACIDEMIA**  
HIPO O HIPERGLUCEMIA  
NEUTROPENIA O  
PANCITOPENIA  
**CETONAS ORINA**  
HIPERAMONEMIA

Acidurias orgánicas  
/MSUD

Encefalopatía

INSUFICIENCIA  
HEPÁTICA

Tirosinemia  
(3 semanas)  
Galactosemia  
(pesquisa?)  
Defectos de  $\beta$ -  
oxidación

Vómitos, Ictericia  
hepatomegalia

HIPOGLUCEMIA

Hiperinsulinismo  
Defectos de  $\beta$ -  
oxidación  
Glucogenosis  
Enf. mitocondrial

Macrosomia,  
hepatomegalia

**AUMENTO CPK**  
**HIPOGLUCEMIA**  
**AC.METABOLICA**  
**HIPERLACTACIDEMIA**  
HIPERAMONEMIA  
HEPATITIS

Defectos de  $\beta$ -  
oxidación

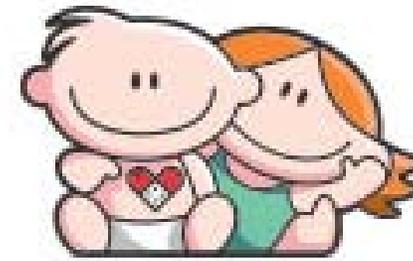
Miocardipatia  
Defectos  
conducción  
Antc maternos!

# Bibliografía

- JTR Clarke: A clinical guide to inherited metabolic disease, cambrige, 2004
- J.-M. Saudubray et al. (Eds.), Inborn Metabolic Diseases, DOI 10.1007/978-3-662-49771-5\_1 , © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016
- Hoffmann GF ea (Eds). Inherited metabolic diseases – a clinical approach. 2010.
- Guia para pediatras: Sospecha de Errores Congenitos del Metabolismo: Arch Argent Pediatr 2007; 105(3):262-270
- From H Ogler, in Saudubray JM et al. Inborn Metabolic Diseases. 2012
- Dr. Hernan Eiroa, Dra. Luisa Bay. Curso ECM virtual
- Scriver and col. The Metabolic and Molecular Bases of Inhered Diseases. 8th Ed, New York: Mc Graw Hill, 2001.



Servicio de Errores Congénitos  
del Metabolismo



Hospital de Pediatría  
***Garrahan***

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

Ana Clara Bernal  
anaclarabernal@Gmail.com

# HIPERAMONEMIA

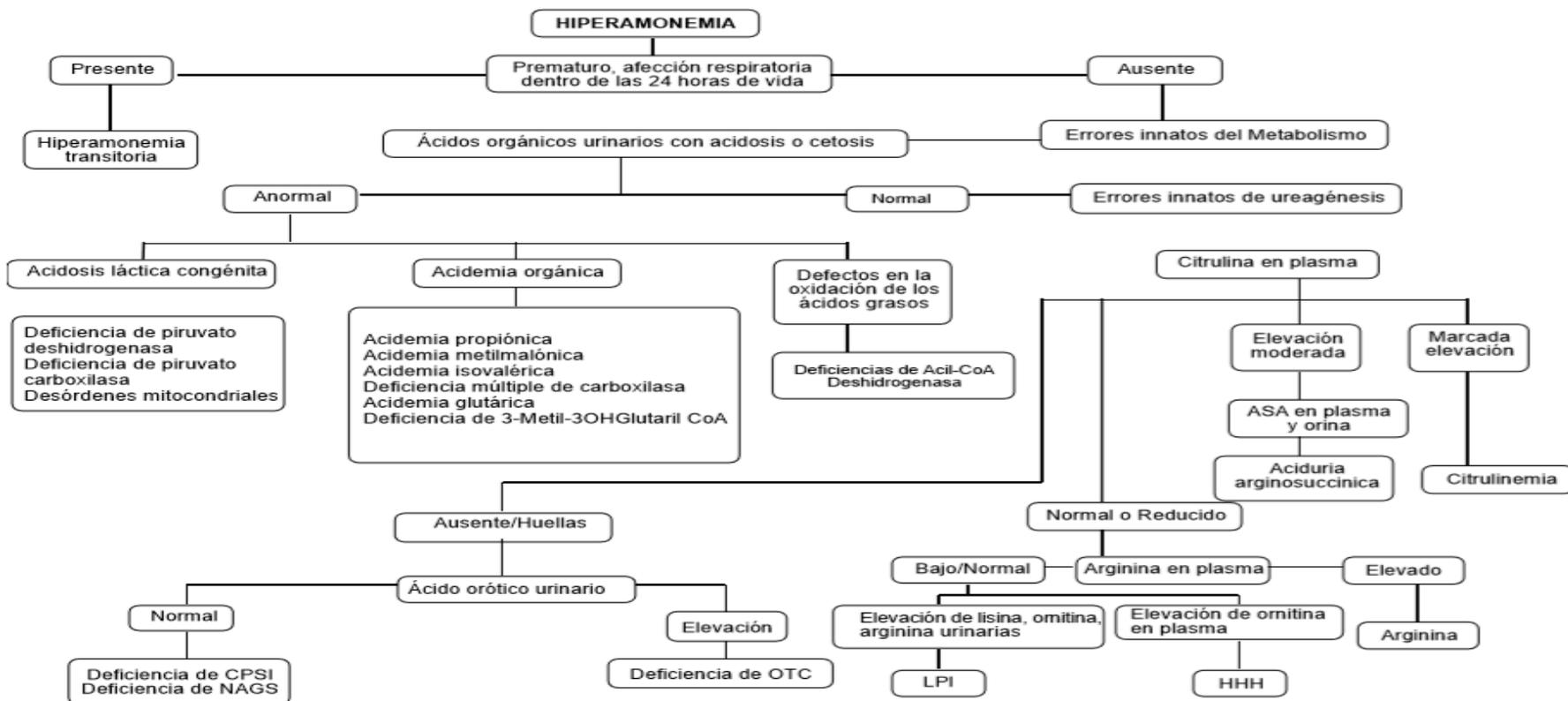


Figura 2. Diagnóstico diferencial de hiperamonemia.

AS: argininosuccinato sintetasa; CPS: carbamilofosfato sintetasa; NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; OTC: ornitina transcarbamilasa; LPI:intolerancia a la proteína lisinúrica; HHH: síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperammonemia.



**Table 2 Bedside differential diagnosis of inborn errors of metabolism presenting with hyperammonemia**

Parameter	Condition				
	UCDs	Organic acidurias	$\beta$ -Oxidation defects	Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome	Pyruvate carboxylase deficiency <sup>9</sup>
<b>Acidosis</b>	+/-	+ <sup>e</sup>	+/-	-	+
<b>Ketonuria<sup>a</sup></b>	-	+	-	-	++
<b>Hypoglycemia<sup>b</sup></b>	-	+/-	+	+	+
<b>↑ Lactic acid<sup>c</sup></b>	-	+	+/-	-	+
<b>↑ AST &amp; ALT</b>	(+) <sup>d</sup>	-	+	-	+/-
<b>↑ CPK</b>	-	-	+	-	-
<b>↑ Uric acid</b>	-	+	+	-	-
<b>↓ WBC/RBC/Plt</b>	-	+	-	-	-
<b>Weight loss</b>	-	+ <sup>f</sup>	-	-	+

In addition to the conditions indicated in the table, mitochondrial oxidative phosphorylation defects, citrin deficiency, lysinuric protein intolerance or ornithine aminotransferase deficiency can also cause hyperammonemia.

*Grade of recommendation, D.*

<sup>a</sup> In neonates ketonuria (++ or +++) suggests organic aciduria.

<sup>b</sup> Hypoglycemia and hyperammonemia ("pseudo-Reye") can be predominant manifestations of the organic aciduria due to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency.

<sup>c</sup> Blood lactate >6mmol/L, since lower high lactate levels (2-6mM) may be due to violent crying or to extensive muscle activity.

<sup>d</sup> AST & ALT elevations can be found but are not constant in UCDs.

<sup>e</sup> Can be absent in neonates.

<sup>f</sup> Occurrence only in neonates.

<sup>9</sup> Only type B is associated with hyperammonemia but not types A and C.