

# APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL: ACIDOSIS METABÓLICA, HIPERAMONEMIA E HIPOGLICEMIA

Lina Mora-Barreto<sup>1</sup>  
Fernando Suárez-Obando<sup>2</sup>

## RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo del neonato son enfermedades que requieren una intervención temprana, dado que el manejo oportuno permite la prevención de secuelas severas o desenlaces fatales. Sin embargo, su diagnóstico se dificulta debido a las múltiples manifestaciones clínicas inespecíficas que lo acompañan y a las diversas alteraciones metabólicas que afectan la lectura de los estudios paraclínicos de rutina; sin embargo, una aproximación sistemática que tenga en cuenta las variaciones del metabolismo intermedio, interpretadas a través de pruebas básicas de laboratorio, permite alcanzar en la mayoría de los casos, un diagnóstico certero. La aproximación aquí propuesta se basa en la interpretación de tres estados metabólicos: acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia, y su relación con los resultados de tests de laboratorio que están a la mano en la mayoría de unidades de neonatología. Se plantean diversas recomendaciones en relación a valores normales, flujogramas diagnósticos y recomendaciones sobre toma y conservación de muestras.

**Palabras clave:** vitamina D, investigación clínica, metabolitos de vitamina D, ergocalciferol, colecalciferol.

## DIAGNOSTIC APPROACH OF INBORN METABOLISM ERRORS IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: METABOLIC ACIDOSIS, HYPERAMMONEMIA AND HYPOGLYCEMIA

### ABSTRACT

Inborn metabolism errors of newborn babies are diseases that require early intervention since timely management allows the prevention of severe or fatal consequences. However, its diagnosis is difficult due to multiple non-specific clinical manifestations that accompany it and to various metabolic alterations that affect the reading of routine clinical laboratory studies. However, a systematic approach that takes into account the variations of the intermediate metabolism interpreted through basic laboratory tests allows reaching, in most cases, a correct diagnosis. The approach proposed here is based on the interpretation of three metabolic states: metabolic acidosis, hyperammonemia, and hypoglycemia and their relation to the results of laboratory tests that are available in most neonatal units. Various recommendations are presented regarding normal values, diagnostic flowcharts, and recommendations on taking and conservation of the samples.

**Key words:** acidosis, hyperammonemia, hypoglycemia, brain diseases, metabolic, inborn, neonatology.

<sup>1</sup> MD, Médica genetista. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Servicio de genética y clínica de errores innatos del metabolismo. E-mail: l.morab@javeriana.edu.co

<sup>2</sup> MD, Médico genetista. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Servicio de Genética Hospital Universitario San Ignacio. E-mail: fernando.suarez@javeriana.edu.co

## INTRODUCCIÓN

La descripción original de los EIM (errores innatos del metabolismo) se debe al trabajo de Sir Archibald Garrod, quien acuñó el concepto a principios del siglo XX, al integrar los patrones de herencia mendeliana con la manifestación familiar de la enfermedad metabólica (1). Garrod, a través de la descripción de la alcaptonuria, estableció el reconocimiento clínico de la herencia recesiva y la relación entre bioquímica y signos y síntomas específicos. Desarrolló, además, el concepto de individualidad bioquímica (2), en el cual se establece que el metabolismo de cada persona atañe a características particulares que influyen el proceso salud enfermedad (3). Estos conceptos, pioneros en su tiempo, constituyen la definición fundamental de los EIM, los cuales comprenden un grupo de trastornos heterogéneos cuya base molecular consiste en la presencia de mutaciones en genes que se expresan como enzimas, proteínas activadoras, cofactores de enzimas, proteínas de transporte, sistemas portadores o marcadores de reconocimiento metabólico (4). La alteración de la función enzimática conlleva a la acumulación anormal de un sustrato bioquímico, a la producción anormal de metabolitos y a la reducción de un producto. En algunos casos el cambio estructural anormal de la proteína puede implicar el incremento de la actividad enzimática y exceso de producto (5-7). La mayoría de estas enfermedades se heredan a través de un mecanismo de herencia autosómico recesivo, lo que implica que ambos padres biológicos deben ser portadores de al menos una de las alteraciones genéticas (mutaciones), las cuales, al presentarse en estado homocigoto en uno de sus hijos, condicionan la insuficiencia enzimática que originará la enfermedad (8).

El presente artículo tiene como propósito describir una serie de recomendaciones clínicas, para alcanzar oportunamente el diagnóstico de las enfermedades metabólicas en el periodo neonatal, enfatizando en la presentación aguda y su asociación con tres manifestaciones

clínicas de máxima relevancia, como son la **acidosis metabólica**, la **hiperamoniemia** y la **hipoglicemia**, las cuales requieren manejo urgente en la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN).

### Presentación clínica

Las características clínicas de los EIM de presentación aguda son secundarias al efecto de toxicidad por acumulación del sustrato, déficit energético por disminución del producto o por compromiso funcional de moléculas complejas (9). Sin embargo, muchas de ellas pueden ser inespecíficas clínicamente durante la edad neonatal, de tal modo que la historia del embarazo y los antecedentes familiares como abortos espontáneos, muerte súbita en un hermano, inmunodeficiencias, fallas en el crecimiento, malformaciones o consanguinidad de los padres, son factores de alarma que hacen sospechar un EIM (10, 11).

Los neonatos a término, con antropometría adecuada para la edad gestacional, parto sin complicaciones y adaptación neonatal adecuada, que presentan súbitamente deterioro del estado general, en quienes se hayan descartado otras causas que expliquen el deterioro, como por ejemplo infección de sistema nervioso central (SNC), sepsis o pobre succión secundaria a alteraciones neurológicas no metabólicas, tienen indicación para realizar estudios de EIM. Las principales manifestaciones que hacen sospechar una EIM se resumen en la tabla 1.

Las manifestaciones neurológicas pueden ser muy variadas y es usual que la sospecha de EIM se retrase hasta descartar otras etiologías. De tal modo que es preferible que los EIM deban considerarse desde un principio, en el trabajo diagnóstico de alteraciones neurológicas del neonato (12). El déficit sensorial, usualmente no se detecta de manera temprana en la UCIN, pero podría acompañar el cuadro tóxico, en un menor de un mes que reingresa a la unidad (13, 14); sin embargo, es importante recalcar que

las manifestaciones oculares como la catarata congénita, la mancha rojo cereza e incluso la retinitis pigmentosa, son aspectos que se deben investigar durante el examen físico completo del neonato, especialmente, si hay sospecha de EIM (15-17).

**Tabla 1.** Signos y síntomas sugestivos de EIM en el neonato divididas por sistemas.

<b>Neurológicos</b>	Coma	<b>Respiratorios</b>	Apena	
	Convulsiones		Taquipnea	
	Microcefalia/Macrocefalia		Hipoventilación	
	Hipotonía/Hipertonía		Estridor	
	Letargia		Arritmias	
	Irritabilidad	Defectos de conducción	<b>Cardiacos</b>	Dilatación de cavidades
	Déficit sensorial	Miocardopatía		
	Leucodistrofia (imágenes)	Esteatosis hepática		
	<b>Oculares</b>	Cataratas	<b>Tracto Gastrointestinal</b>	Hepatomegalia
		Atrofia óptica		Insuficiencia hepática
Mancha rojo cereza		Insuficiencia pancreática		
Retinitis pigmentosa		Colestasis		
Estrabismo		Cirrosis		
<i>Ectopia lentis</i>		Litiasis biliar		
Ptosis		Tubulopatía		
<b>Endocrinológicos</b>	Hipotiroidismo	<b>Renales</b>	Falla renal	
	Hipogonadismo		Litiasis	
	Hipoglicemia		Quistes renales	
	Hiperglicemia		Síndrome nefrótico	
	Ambigüedad sexual		Hiperqueratosis	
<b>Hematológicas</b>	Citopenias	<b>Cutáneas</b>	Ictiosis	
	Trombosis		Pigmentación anormal	
	Hemorragias		Dermatitis	
	Anemia		Mancha mongólica extensa	
	Esplenomegalia			

En relación a la **encefalopatía aguda metabólica**, esta es el resultado de la acción tóxica de metabolitos anormales en el SNC. Los principales hallazgos clínicos son letargia, pobre succión o intolerancia a la vía oral (18). El vómito es una característica importante de los EIM, especialmente el asociado a la intolerancia a la proteína, aunque es un signo de mayor relevancia en lactantes mayores y no en el neonato (19). Al descartar infección o sepsis, como diagnóstico

diferencial, los EIM son la primera línea diagnóstica; sin embargo, los pacientes afectados por EIM rápidamente pueden desarrollar sepsis, luego de cuadros infecciosos que de otra forma se resolverían, por tanto, el diagnóstico de patología infecciosa complicada no descarta el diagnóstico de EIM (20).

Si la causa de la letargia no es tratada rápidamente, esta progresa velozmente a coma

y muerte (18, 21). La letargia del paciente puede acompañarse de otros signos de disfunción de SNC como convulsiones, alteraciones del tono muscular, edema cerebral y hemorragias intracraneales (22). También se debe tener en cuenta que en relación al cuadro encefalopático, se presentan alteraciones del ritmo respiratorio, que incluso pueden ser el motivo de consulta, como son la apnea y la dificultad respiratoria (23). Las apneas de origen metabólico son típicamente de origen central, sin embargo la taquipnea puede ser un síntoma de la acidosis subyacente de una acidemia orgánica (24). Los pacientes con defectos del ciclo de la urea, presentan inicialmente hiperventilación central que conduce a alcalosis respiratoria (19, 23). Las manifestaciones cardíacas también tienen un amplio rango de presentación, lo que incluye arritmias secundarias a la acumulación de metabolitos arritmogénicos (25), cardiomiopatía secundaria a déficit energético de las enfermedades mitocondriales o secundaria a trastornos del metabolismo de lípidos (26).

Las manifestaciones del tracto gastrointestinal abarcan desde la fibrosis hepática congénita, la hepatomegalia en las enfermedades de depósito y la disfunción hepática en los desórdenes del ciclo de la urea (27). La ictericia puede ser una manifestación de EIM y se manifiesta en la mayoría de los casos por una elevación de la bilirrubina directa (28) (excepto por los EIM relacionados con metabolismo del eritrocito que conllevan a hemólisis, como la deficiencia de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa o la deficiencia de piruvato quinasa) (29, 30). El más conocido de los diagnósticos de EIM relacionado con ictericia es la galactosemia, en la que se genera toxicidad hepática por el galactitol y de galactosa 1-fosfato. La ictericia de la galactosemia se asocia a falla hepática progresiva, alrededor de la segunda semana de vida y se asocia a vómito, diarrea, pobre ganancia de peso, catarata e hipoglicemia (31). La ictericia prolongada puede ser una manifestación de otras patologías metabólicas,

que una vez se haya descartado la atresia biliar, deben tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial incluyendo la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Alagille o la enfermedad de Neimann Pick (32, 33).

La pléyade de manifestaciones clínicas se extiende a sistemas endocrinológicos, cutáneos y aspectos hematológicos, de donde cabe destacar las anormalidades en el control glicémico y las citopenias, las cuales son claves en el diagnóstico de EIM, en conjunto con la determinación del balance ácido básico, el estado de los electrolitos y determinación de la respuesta del paciente a su estado catabólico (34, 35). Este conjunto de manifestaciones, cuando se circunscribe a la urgencia metabólica del neonato, pueden agruparse inicialmente en tres grandes grupos, a partir de las cuales se puede dirigir el trabajo diagnóstico. Estos grupos son la **acidosis metabólica**, la **hiperamonemia** y la **hipoglicemia**, las cuales se relacionan con la presentación de encefalopatía aguda de origen metabólico.

### Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es la consecuencia de un proceso fisiopatológico en el que se añade ácido o se elimina álcali de los líquidos corporales (36, 37) y puede suceder como resultado de la acumulación endógena de ácidos que consumen el bicarbonato (acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada) o por la pérdida de bicarbonato del tracto gastrointestinal o renal (hiperclorémica o acidosis metabólica de brecha aniónica normal) (38). El cálculo de la brecha aniónica es fundamental en el estudio de la acidosis y los EIM. El incremento en la brecha (>16) se observa en múltiples EIM; sin embargo, la acidosis con brecha aniónica normal, se limita a dos etiologías, la diarrea o la acidosis tubular renal (ver valores de referencia en la tabla 2) (39, 40).

**Tabla 2.** Valores de referencia. Gases arteriales, amonio, glicemia central.

Gases arteriales / brecha aniónica		Amonio (Neonatos)		Glicemia
pH: 7,37 - 7,43				
PaO <sub>2</sub> : 70 - 100 mmHg (9,3 - 13,3 kPa)		Normal	>110 µmol/l	
PaCO <sub>2</sub> : 27-40 mmHg (3,6 - 5,3 kPa)		Enfermedad	110 -180 µmol/l	<2,6 mmol/l (45 mg/dl)
HCO <sub>3</sub> (arterial) 21 - 28 mmol/l				
Brecha aniónica [Na <sup>+</sup> ] -Cl <sup>-</sup> + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 7 - 16 mmol/l		Sospecha de EIM	>200 µmol/l	
Lactato		Piruvato		
Sangre: <2,1 mmol/l (<19 mg/dl)	LCR*: <1,8 mmol/l (<16 mg/dl)	Sangre: 0,08-0,16 mmol/l (0,7-1,4 mg/dl)	LCR: 0,06-0,19 mmol/l	
<b>Relación Lactato/Piruvato (L/R): Normal &lt;20</b>				
Elevada:		Disminuida:		
L/R >25: desórdenes de cadena respiratoria, desórdenes del ciclo de Krebs, defectos de piruvato carboxilasa		L/R <10: defecto de la piruvato deshidrogenasa		
<b>Nivel de alanina en plasma: &lt;450 µmol/l.</b>				
<b>Relación alanina/lisina: &lt;3</b>				

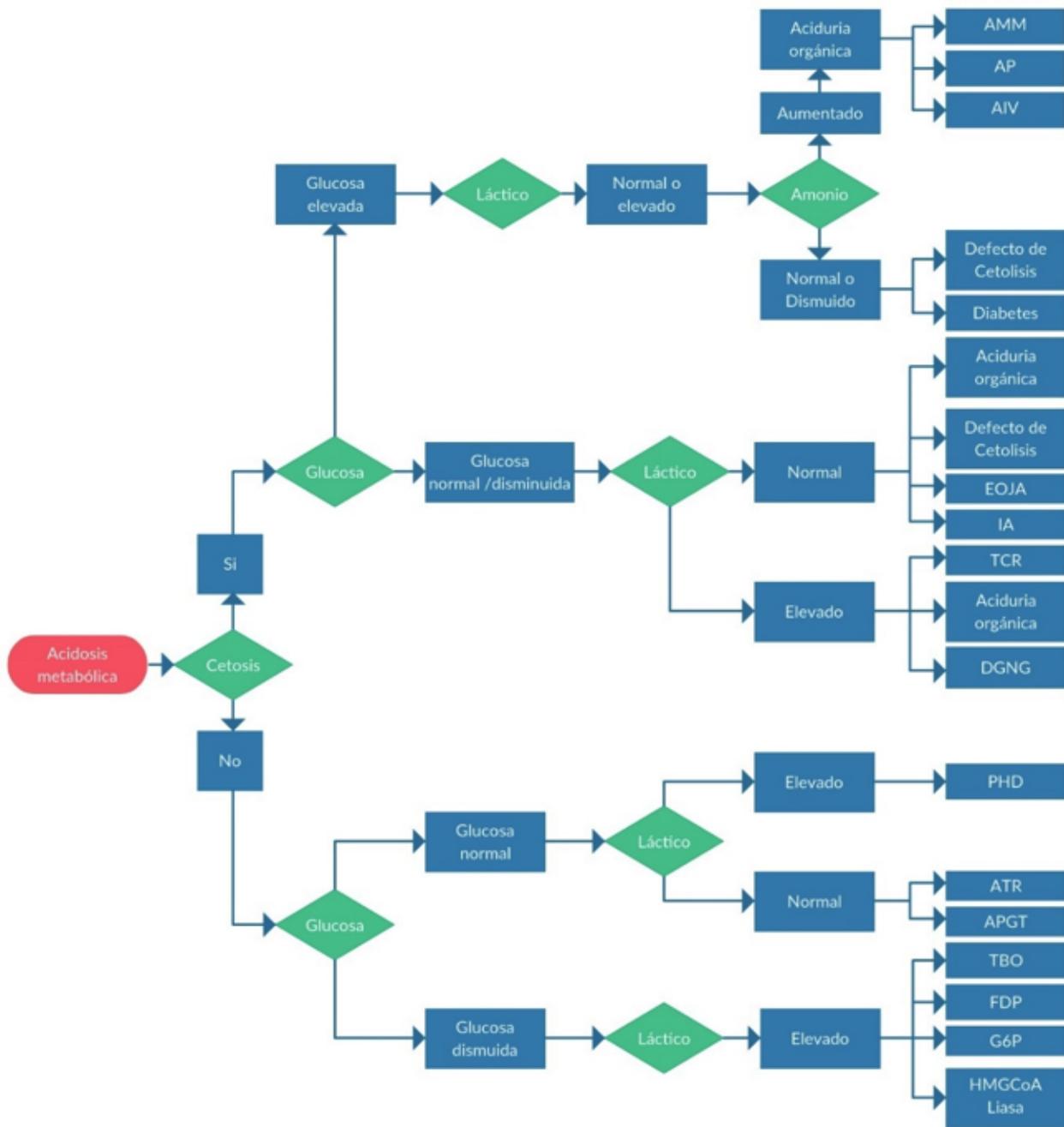
\* LCR: líquido cefalorraquídeo.

El incremento de la brecha aniónica indica la presencia de una sustancia que 'separa' los cationes de los aniones, es decir, se incrementa la brecha o diferencia entre ambos grupos de electrolitos. Para el caso de los EIM de presentación aguda, asociados a la acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada, se deben tener en cuenta principalmente, los valores de los cuerpos cetónicos (Acetoacetato, 3-hidroxi butarato y acetona) y el ácido láctico (40, 41).

En los estados deficientes de glucosa, el metabolismo de los ácidos grasos estimula la acumulación del acetoacetato, el cual se reduce en la mitocondria produciendo 3-hidroxi butarato, ambas sustancias transportan energía desde el hígado hacia los tejidos periféricos [42]. La acetona se forma de la descarboxilación espontánea del acetoacetato. Los cuerpos cetónicos son una fuente alterna de energía

para el SNC durante periodos prolongados de ayuno o desnutrición, su presencia indica por tanto que la β-oxidación responde ante la ausencia de fuentes de energía derivadas de los carbohidratos (43); sin embargo, si persiste la cetosis, una vez sea corregida la deficiencia de carbohidratos, esta se debe usualmente a desórdenes del catabolismo de los cetonas como la deficiencia de la succinil-CoA 3-cetoacido CoA transferasa y de la acetoacetyl-CoA tiolasa (44).

Entre las acidemias orgánicas con brecha aniónica aumentada, se destacan las acidemias metilmalónica, propiónica e isovalérica (45, 46), las cuales se relacionan con estado de hiperglicemia, ácido láctico normal o elevado e hiperamonemia (figura 1), lo que demuestra cómo deben correlacionarse los diversos estados de las vías metabólicas para orientar el diagnóstico (47).



**Figura 1.** Flujograma diagnóstico a partir de la determinación clínica y paraclínica de la acidosis orgánica. **AMM:** acidemia metilmalónica. **AP:** acidemia propiónica. **AIV:** acidemia isovalérica. **EOJA:** enfermedad orina con olor a jarabe de arce. **IA:** insuficiencia adrenal **TCR:** Trastornos de cadena respiratoria. **DGNG:** Defectos de gluconeogénesis. **PHD:** déficit de piruvato deshidrogenasa **ATR:** acidemia tubular renal. **APGT:** acidemia piroglutámica **TBO:** trastornos de la  $\beta$ -oxidación **FDP:** déficit de fructosa difosfatasa. **G6P:** déficit de glucosa 6-fosfatsa **HMGCoA Liasa:** deficiencia de hidroximetilglutaril coenzima A liasa. En el caso de glucosa normal o disminuida con ácido láctico elevado, diversas acidemias orgánicas pueden explicar el cuadro.

Además de las alteraciones de los cuerpos cetónicos, el lactato en plasma está elevado en diversos EIM, que incluyen desde trastornos de la cadena respiratoria (enfermedades mitocondriales) hasta algunas acidemias orgánicas en donde se presenta interferencia con el metabolismo de la coenzima A (48, 49). El lactato elevado es una señal de hipoxia y compromiso del metabolismo energético y puede ser una causa de acidosis metabólica. La interpretación del lactato elevado debe ser cautelosa, dado que diversas maniobras, asociadas al manejo del neonato en estado agudo o complicaciones del estado encefalopático, pueden ser causa secundaria de su elevación, como por ejemplo el uso del torniquete para toma de muestra de sangre (tabla 3), ventilación asistida, actividad muscular (convulsiones),

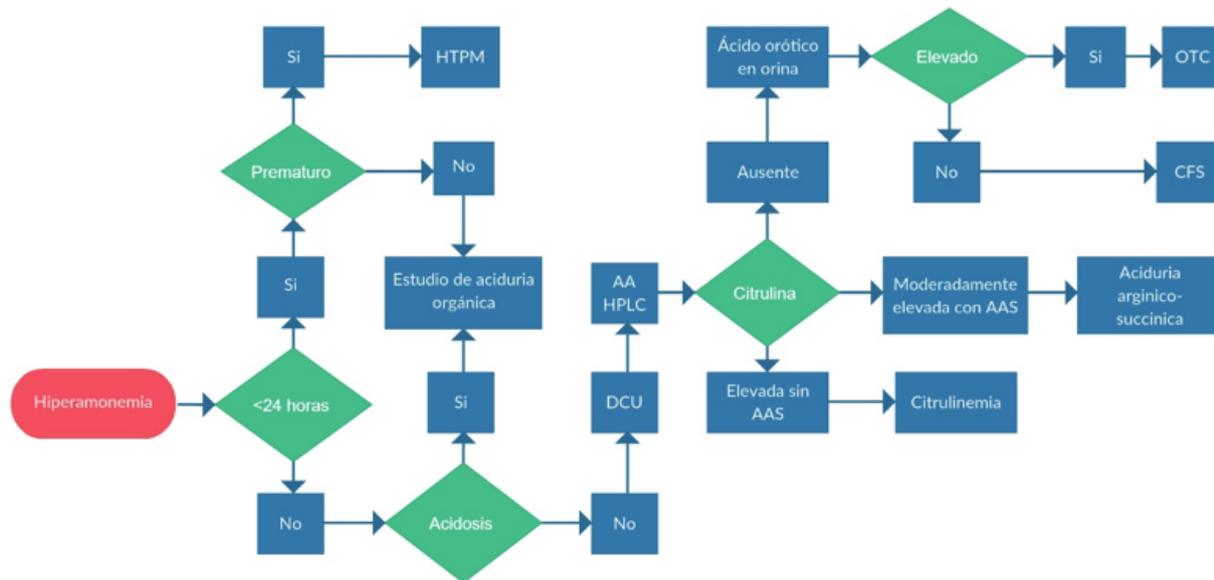
hipoxia central o periférica, falla renal, falla hepática, sepsis, cardiomiopatía, síndrome tubular renal, hipercloremia, infecciones urinarias y deficiencia de tiamina, entre otras (48, 50-53). La elevación del lactato tiene relevancia si se relaciona con el piruvato, dado que permite evaluar el estado de óxido-reducción; sin embargo, dados los falsos positivos por manipulación del tejido en la toma de muestra, es posible utilizar los niveles de alanina en plasma para evaluar directamente la concentración del piruvato (e indirectamente del lactato), dado que los niveles de alanina no se afectan por el torniquete (tabla 3). La figura 1 ofrece un flujograma que relaciona la acidosis con el estado de la glucosa, el ácido láctico y el amonio. Un mayor detalle frente al diagnóstico de hiperamonemia se aprecia en la figura 2.

**Tabla 3.** Ayudas diagnósticas para el manejo de los EIM. Se especifican recomendaciones para la toma y manejo de la muestra y el tiempo de respuesta máximo para casos de emergencia como es el caso de la UCIN. Se indica un tiempo de reporte estimado, varía de laboratorio en laboratorio.

<b>Laboratorios esenciales</b>		
<b>Prueba</b>	<b>Recomendaciones</b>	<b>Tiempo de reporte</b>
Gases arteriales	Jeringa heparinizada - Tubo heparinizado	Inmediato
Glucosa	Tubo de glucosa. Tubo gris (Oxalato de potasio/ fluoruro sódico)	1 hora
Amonio	Sangre: Tomar muestra SIN TORNIQUETE. Tubo lila con EDTA. Transportar en hielo y separar plasma antes de 15 minutos de tomada la muestra.	1 hora
Cuerpos cetónicos en orina	Recolectar orina en frasco estéril, previo lavado genital (sin talcos ni cremas)	1 hora
Lactato	Sangre total: Tomar muestra SIN TORNIQUETE. Tubo gris (Oxalato de potasio/ fluoruro sódico)	1 hora
Piruvato	Sangre total: Tomar muestra SIN TORNIQUETE. Tubo gris (Oxalato de potasio/ fluoruro sódico)	1 hora
Lactato	LCR: Tubo estéril	2 horas
<b>Laboratorios diagnósticos</b>		
<b>Prueba</b>	<b>Recomendaciones</b>	<b>Tiempo de reporte</b>
Cuantificación de aminoácidos (HPLC*)	Sangre: tubo heparinizado, separar el plasma y congelarlo. Orina: recolectar y congelar en frasco estéril la primera orina de la mañana, previo lavado genital (sin talcos ni cremas) LCR†: Tubo estéril congelado	24 horas
Ácidos orgánicos	Recolectar orina en frasco estéril, previo lavado genital (sin talcos ni cremas). Mínimo 4 ml y congelar	6 horas

\*Líquido cefalorraquídeo

† High Performance Liquid Chromatography



**Figura 2.** Flujograma diagnóstico a partir de la hiperamonemia. **HTPM:** Hiperamonemia transitoria de la prematurez. **AA HPLC:** Cuantificación de aminoácidos por HPLC (*High Performance Liquid chromatography*) **DCU:** defectos del ciclo de la Urea. **AAS:** ácido arginino-succínico **OTC:** ornitina transcarbamiliasa **CFS:** carbamoil fosfato sintetasa.

## Hiperamonemia

La **hiperamonemia** es la elevación sintomática del amonio en sangre como resultado de diversas alteraciones bioquímicas, en algunos de los múltiples pasos del catabolismo de los aminoácidos, hacia su producto final, la urea (defectos del ciclo de la urea) (19). También puede deberse a inhibición secundaria del ciclo de la urea en ciertas acidemias orgánicas, desórdenes de la oxidación de ácidos grasos, deficiencia de piruvato carboxilasa y ciertos casos de hiperinsulinismo (54). Su reconocimiento y tratamiento, especialmente en el período neonatal es una emergencia clínica, dado que el efecto neurotóxico es directamente proporcional al tiempo de exposición tisular a niveles elevados de amonio (55), por lo que se debe proceder a su medición en todo neonato encefalopático (19).

Ante niveles elevados de amonio en el neonato (incluso mayores a 1.000 mmol/l), el diagnóstico

más importante a tener en cuenta es un defecto del ciclo de la urea y como segunda opción alguna de las acidemias orgánicas, así como el diagnóstico diferencial de la HTPM (hiperamonemia transitoria del prematuro) (56), mientras que la presencia de hiperamonemia en lactantes mayores puede indicar desórdenes de la oxidación de ácidos grasos (57, 58). El tiempo del inicio de los síntomas puede ser importante, los pacientes que presentan síntomas antes de las 24 horas de vida se relacionan con academia glutárica tipo II o deficiencia de piruvatocarboxilasa. Los síntomas antes de las 24 horas también son característicos de la HTPM, mientras que los síntomas después de las 24 se relacionan con defectos del ciclo de la urea u otras acidemias orgánicas (59). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la dificultad de determinar el inicio de los síntomas y la dificultad de determinar con precisión el inicio del incremento de los niveles de amonio en las primeras horas de vida, obliga a que el trabajo diagnóstico tenga en cuenta los tres grupos

diagnósticos en todo momento. De otra parte, se debe tener en cuenta que la acidosis metabólica no es un hallazgo típico de los defectos del ciclo de la urea, mientras que la cuantificación de aminoácidos en plasma es muy útil en clasificarlos (59, 60). En la figura 2 se aprecia como la medición de ácido orótico y citrulina determinan el principal defecto enzimático.

### Hipoglicemia

La hipoglicemia o disminución de los niveles plasmáticos de glucosa es el desorden metabólico más frecuente del neonato (61), se relaciona con EIM en casos de desorden de la oxidación de ácidos grasos, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, galactosemia, acidemias orgánicas, desórdenes de depósito de glucógeno y desórdenes de la gluconeogénesis (62). La sospecha clínica y la definición de acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia, permite orientar la solicitud e interpretación de las ayudas diagnósticas, las cuales incluyen desde análisis de laboratorio de rutina hasta estudios de mayor complejidad.

Los desórdenes metabólicos más conocidos, con que se relaciona la hipoglicemia, son los desórdenes del metabolismo de carbohidratos y los desórdenes de la  $\beta$ -oxidación. La hipoglicemia en los desórdenes del metabolismo del glucógeno se debe principalmente a la incapacidad de hepática de liberar glucosa a partir del glucógeno, la cual se hace crítica en los periodos de ayuno (63). Tanto la hepatomegalia y la hipoglicemia así como la acidosis láctica, son características de este tipo de desórdenes de presentación aguda como la glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke (deficiencia de glucosa 6-fosfatasa); sin embargo, es de resaltar que la hipotonía, la cardiomegalia y la hepatomegalia sin hipoglicemia sugieren otro tipo de trastorno del metabolismo del glucógeno, tal como es glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe causada por deficiencia de la alfa-glucosidasa ácida (63). No se deben descartar otros trastornos como la galactosemia

y la intolerancia hereditaria la fructosa, aunque los síntomas de esta última solo se presentan luego de la introducción de fructosa en la dieta (64).

### Ayudas diagnósticas

Los valores normales de las pruebas de laboratorio que definen la acidosis, la hiperamonemia y la hipoglicemia se aprecian en la tabla 2. Algunas características de las pruebas que contribuyen al definir el diagnóstico y evolución de un paciente con EIM, se describen en la tabla 3, incluyendo recomendaciones para la toma de muestra. Estos laboratorios esenciales permiten establecer el estado metabólico del paciente y orientan la solicitud e interpretación de estudios que definen la etiología del trastorno. En la misma tabla se describen estudios de orden diagnóstico; sin embargo, la lista no es exhaustiva dado que no se consideran algunos tests adicionales como las pruebas moleculares o las pruebas de actividad enzimática. Los tests esenciales están disponibles en la mayoría de hospitales que tienen la complejidad para albergar una UCIN y su interpretación orienta el siguiente nivel de estudio. En la figura 1 se aprecia al flujograma diagnóstico general a partir del diagnóstico de acidemias metabólicas. En la figura 2 se aprecia en detalle el flujograma de estudio de la hiperamonemia.

### Manejo de muestras en casos de fallecimiento y sospecha de EIM

Es frecuente que el desenlace clínico de los pacientes sea letal, debido a la presentación aguda y severa de estas enfermedades, la cual no permite alcanzar en una gran proporción de los sujetos afectados, un diagnóstico definitivo [65, 66]; sin embargo, esa situación no impide que las investigaciones diagnósticas no puedan realizarse *post mortem*, lo cual es imperativo para alcanzar un diagnóstico que conlleve a una asesoría genética apropiada, a la planeación de un próximo embarazo y la atención de un neonato que no tenga la incertidumbre de la

falta de diagnóstico, en un caso familiar previo (67). En caso de fallecimiento del paciente y ante la sospecha de EIM, se deben guardar muestras biológicas que pueden ser usadas para diversos análisis bioquímicos y genéticos (68). Las recomendaciones de toma de muestra

se muestran en la tabla 4. Cabe recalcar que la toma de muestras debe hacer con previo consentimiento de los padres, explicando las razones para su necesidad y la importancia de hacer todo lo posible por un diagnóstico definitivo.

**Tabla 4.** Recomendaciones para la toma de muestras *post mortem*. Se recomienda tomar las muestras de manera inmediata, no más allá de una hora después del fallecimiento.

	Muestra	Manejo de la muestra
<b>Análisis bioquímicos</b>	Al menos 5 ml de sangre heparinizada (punción cardiaca)	Congelar plasma a -20°C
	Al menos 10 ml de orina (sonda o punción supra-púbica)	Congelar orina a -20°C
	Entre 1 a 3 ml de humor acuoso (punción globo ocular en caso de no obtener orina)	Congelar humor acuoso a -20°C
	Máximo volumen posible de líquido cefalorraquídeo	Temperatura ambiente
<b>Análisis de ADN</b>	10-20 ml de sangre total en EDTA (punción cardiaca)	Temperatura ambiente
	Sangre seca en papel filtro	Temperatura ambiente

\*ADN: Ácido desoxirribonucleico

## CONCLUSIONES

Los EIM en la UCIN deben hacer parte del trabajo diagnóstico de todo neonato con manifestaciones neurológicas o manifestaciones atípicas en otros sistemas, en quienes se hayan descartado noxas infecciosas o hipóxicas; sin embargo, la sospecha de EIM debe ser temprana, debido a que el retraso en su diagnóstico y su posterior manejo tiene consecuencias devastadoras para

el paciente. Los paraclínicos para clasificar el tipo de trastorno se encuentran a disposición en la mayoría de centros en donde opera una UCIN, de tal modo que se deben interpretar en el contexto de la sospecha de EIM y teniendo en cuenta las precauciones para la toma de muestra. Así mismo, en caso de no alcanzar diagnóstico en vida, se deben tomar las medidas de toma de muestra luego del deceso.

## REFERENCIAS

1. Burgio GR. "Inborn errors of metabolism" and "chemical individuality", two ideas of Sir Archibald Garrod briefly revisited 50 years after his death. *European Journal of Pediatrics* 1986; 145(1-2): 2-5.
2. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article]. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 2002; 75(4): 221-31.
3. Garrod AE. *The Lancet*. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Nutrition Reviews* 1975; 33(3): 81-3.
4. Meng M, Zhang YP. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit: a 4-year report. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 2013; 26(7-8): 689-93.
5. Boneh A. Signal transduction in inherited metabolic disorders: a model for a possible pathogenetic mechanism. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(4): 729-40.
6. Chanprasert S, Scaglia F. Adult liver disorders caused by inborn errors of metabolism: review and update. *Mol Genet Metab* 2015; 114(1): 1-10.
7. Chaturvedi S et al. Human Metabolic Enzymes Deficiency: A Genetic Mutation Based Approach. *Scientifica (Cairo)*, 2016; 2016: 9828672.
8. Taybert J. Procreation in families with inborn error of metabolism--new challenges for medical care. *Developmental Period Medicine* 2015; 19(4): 519-22.
9. Endo F et al. *Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood*. *J Nutr* 2004; 134(6 Suppl): p. 1605S-1609S.
10. Al Bu Ali WH et al. Risk factors and birth prevalence of birth defects and inborn errors of metabolism in Al Ahsa, Saudi Arabia. *Pan Afr Med J* 2011; 8: 14.
11. Meyer BF. Strategies for the prevention of hereditary diseases in a highly consanguineous population. *Ann Hum Biol*, 2005; 32(2): 174-9.
12. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol* 2015; 42(2): 413-39.
13. Campistol J. Inborn errors of metabolism with neurological manifestations in the neonatal period. *Medicina (B Aires)*, 2007; 67(6 Pt 1): 561-8.
14. Campistol J et al. Inborn errors of metabolism with neurological symptomatology in the neonatal period. *Rev Neurol* 2005; 40(6): 321-6.
15. Padhi TR et al. Macular cherry-red spot helps diagnose rare storage disorder in an infant with repeated respiratory tract infections: case report. *Semin Ophthalmol* 2015; 30(3): 224-6.
16. Janzen N et al. *Early cataract formation due to galactokinase deficiency: impact of newborn screening*. *Arch Med Res* 2011; 42(7): 608-12.
17. Rajappa M, Goyal A, Kaur J. Inherited metabolic disorders involving the eye: a clinico-biochemical perspective. *Eye (Lond)*, 2010; 24(4): 507-18.
18. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102(6): E69.
19. Haberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32.
20. Kolker S et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(6): 1041-57.
21. Berisavac I et al. How to recognize and treat metabolic encephalopathy in Neurology intensive care unit. *Neurol India* 2017; 65(1): 123-128.
22. Hartung B et al. Ornithine transcarbamylase deficiency of a male newborn with fatal outcome. *Int J Legal Med* 2016; 130(3): 783-5.

23. Santamaria F et al. *Respiratory manifestations in patients with inherited metabolic diseases*. Eur Respir Rev 2013; 22(130): 437-53.
24. Barshes NR et al. *Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: a comprehensive review*. Pediatr Transplant 2006; 10(7): 773-81.
25. Bonnet D et al. Arrhythmias and Conduction Defects as Presenting Symptoms of Fatty Acid Oxidation Disorders in Children. Circulation 1999; 100(22): 2248-2253.
26. Byers SL Ficiocioglu C. Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? World J Cardiol 2014; 6(11): 1149-55.
27. De Las Heras J et al. An update on the use of benzoate, phenylacetate and phenylbutyrate ammonia scavengers for interrogating and modifying liver nitrogen metabolism and its implications in urea cycle disorders and liver disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016: 1-10.
28. Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. CMAJ 2015; 187(5): 335-43.
29. Del Orbe Barreto R et al. Severe neonatal jaundice due to a de novo glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient mutation. Int J Lab Hematol, 2016. 38(2): p. e27-9.
30. Minucci A et al. Co-inheritance of G6PD and PK deficiencies in a neonate carrying a Novel UGT1A1 genotype associated to Crigler-Najjar type II syndrome. Pediatr Blood Cancer 2015; 62(9): 1680-1.
31. Atik SU et al. Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children. Turk Pediatri Ars 2016; 51(4): 204-209.
32. Gotti G et al. Neonatal Jaundice with Splenomegaly: Not a Common Pick. Fetal Pediatr Pathol 2016; 35(2): 108-11.
33. Fraile PQ et al. Niemann-Pick type C disease: From neonatal cholestasis to neurological degeneration. Different phenotypes. An Pediatr (Barc), 2010; 73(5): 257-63.
34. Durand P. Management of metabolic acidosis in children, inherited metabolic disorders excluded. Arch Pediatr 2010; 17(6): 678-9.
35. Raghuveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update. Am Fam Physician 2006; 73(11): 1981-90.
36. Lim S. Metabolic acidosis. Acta Med Indones 2007; 39(3): 145-50.
37. Swenson ER. *Metabolic acidosis*. Respir Care 2001; 46(4): 342-53.
38. Andrade OV, Ihara FOE, Troster J. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. J Pediatr (Rio J), 2007; 83(2 Suppl): S11-21.
39. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. Anaesthesia 2008; 63(4): 396-411.
40. Mandell I. Serum anion gap in metabolic acidosis. Neonatal Netw 2009; 28(4): 252-4.
41. Forni LG. et al. Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. Crit Care 2005; 9(5): R591-5.
42. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. J Inherit Metab Dis 2012; 35(1): 23-8.
43. Fukao T et al. *Ketone body metabolism and its defects*. J Inherit Metab Dis 2014; 37(4): 541-51.
44. Hori T et al. Inborn errors of ketone body utilization. Pediatr Int 2015; 57(1): 41-8.
45. Christopher R, Sankaran BP. An insight into the biochemistry of inborn errors of metabolism for a clinical neurologist. Ann Indian Acad Neurol 2008; 11(2): 68-81.
46. Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. J Paediatr Child Health, 2002; 38(5): 511-7.

47. van Karnebeek CD et al. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4): 428-38.
48. Debray FG et al. Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem* 2007; 53(5): 916-21.
49. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti, C. Propionic Acidemia. In: *GeneReviews (R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
50. Haas RH, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94(1): 16-37.
51. Danhauser K et al. Fatal neonatal encephalopathy and lactic acidosis caused by a homozygous loss-of-function variant in COQ9. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(3): 450-4.
52. Palermo RA et al. Masquerading acidosis after cardiopulmonary bypass: a case of propionic acidemia and congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6(2): 291-4.
53. Simalti AK et al. An unusual cause of persisting hyperlactatemia in a neonate undergoing open heart surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6(1): 130-4.
54. Enns G, Cowan T. Hyperammonemia. In: *Signs and Symptoms of Genetic Conditions*, L. Hudgins, et al., Editors. 2015, Oxford University Press: New York.
55. Takanashi J et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(6): 1184-7.
56. Stojanovic VD et al. A case of transient hyperammonemia in the newborn transient neonatal hyperammonemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(4): 347-50.
57. Waterham HR Ferdinandusse S, Wanders RJ. *Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis*. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863(5): 922-33.
58. Baruteau J et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(5): 795-803.
59. Lichter-Konecki U et al. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. In: *GeneReviews (R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
60. Caldovic L. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics* 2015. 42(5): 181-94.
61. Vatas D, Packman S. Hypoglycemia. In: *Signs and Symptoms of Genetic Conditions*, L. Hudgins, et al., Editors. 2015, Oxford University Press: New York.
62. Ghosh A, Banerjee I, Morris AA. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch Dis Child* 2016; 101(6): 575-80.
63. Adeva-Andany MM et al. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin* 2016; 5: 85-100.
64. Donner MG, Erhardt A, Haussinger D. Metabolic disorders of the liver. Part 2: glycogen storage diseases, hereditary fructose intolerance, galactosemia and hepatic porphyrias. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135(50): 2540-7.
65. Goel H, Lusher A, Boneh A. Pediatric mortality due to inborn errors of metabolism in Victoria, Australia: a population-based study. *JAMA* 2010; 304(10): 1070-2.
66. Emery JL et al. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. *Lancet* 1988; 2(8601): 29-31.
67. Taybert J. Procreation in families with inborn error of metabolism--new challenges for medical care. *Dev Period Med* 2015; 19(4): 519-22.
68. Olpin SE. The metabolic investigation of sudden infant death. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt 4): 282-93.