

**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

## **PROTOCOLO DE SOSPECHA DE ENFERMEDAD METABÓLICA**

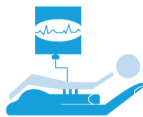
**Versión 2.2013**

**Dra. Alba Palacios Cuesta**

**Dr. Juan Ignacio Sánchez Díaz**

**Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos**

**Hospital 12 de Octubre, Madrid**



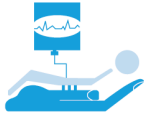
## **INTRODUCCIÓN:**

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son enfermedades raras de forma individual, pero frecuentes en su conjunto, y una gran mayoría inician las manifestaciones clínicas durante la época infantil. Niños ya diagnosticados pueden ingresar en la UCIP por un postoperatorio o durante una descompensación metabólica, requiriendo un manejo específico de su enfermedad. Más importante para nosotros es conocer cuándo debemos sospechar la presencia de un error congénito del metabolismo y cómo manejarlo hasta conocer el diagnóstico preciso. Tanto la forma de presentación como el manejo, dependen fundamentalmente de la fisiopatología implicada. Resulta de vital importancia orientar el cuadro clínico para instaurar un tratamiento precoz, que en el caso de enfermedades potencialmente tratables puede modificar el pronóstico. Por ello, este protocolo se centra en las enfermedades susceptibles de tratamiento eficaz.

En general la urgencia clínica tiene lugar en el periodo neonatal y del lactante pequeño, sin embargo situaciones de riesgo vital se describen también en pacientes de más edad e incluso adultos, en los que los síntomas subagudos o crónicos suelen ser la forma de presentación más habitual de los ECM.

Las formas clínicas de presentación más frecuentes y sus causas tratables se muestran a continuación (Tabla I):

1. Deterioro neurológico: es la presentación más frecuente, con frecuencia producida por enfermedad con orinas con olor a jarabe de arce (Mapple Syrup Urine Disease-MSUD), acidurias orgánicas y defectos del ciclo de la urea. El tratamiento debe iniciarse de forma inmediata para evitar secuelas neurológicas.
2. Fallo hepático: galactosemia, fructosemia, tirosinemia tipo I, defectos de la beta oxidación y las enfermedades del ciclo de la urea son susceptibles de tratamiento urgente.
3. Hipoglucemia: deben corregirse los niveles de glucosa rápidamente. Los tres grupos de trastornos comúnmente implicados son el hiperinsulinismo (neonatos), glucogenosis y trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos.



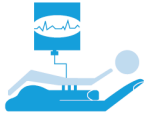
4. Fallo cardiaco: en neonatos los únicos trastornos susceptibles de tratamiento son los de la beta-oxidación de los ácidos grasos.
5. Hiperlactacidemia primaria: se asocia a un déficit general de energía celular y puede deberse a varios defectos enzimáticos. Algunos pacientes pueden beneficiarse de tratamiento con vitaminas a altas dosis. Muchas enfermedades cursan con acidosis metabólica sin aumento de láctico.
6. Convulsiones intratables: deben considerarse siempre las formas sensibles a vitaminas (piridoxina, piridoxal fosfato, folínico, biotina).

Cualquier tipo de coma o síntomas psiquiátricos agudos pueden constituir la forma de presentación de un trastorno metabólico. Además los niños pueden presentar episodios recurrentes de deshidratación, vómitos, dolor abdominal, coma sin focalidad neurológica, dolor muscular y miolisis o neuropatía periférica.

#### **PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO:**

##### **1. Tratamiento de soporte:**

- Estabilización cardiovascular y respiratoria.
- Obtención de muestras: Se debe canalizar una vía y extraer muestras de sangre y orina para las primeras determinaciones (preferiblemente antes de iniciar ningún tratamiento, puesto que los resultados pueden alterarse rápidamente) (ver anexo I). Si está indicada la realización de una punción lumbar (clínica neurológica, convulsiones intratables), se congelará inmediatamente una muestra de LCR. Si en algún momento el paciente fallece antes de tener el diagnóstico, se deben obtener muestras encaminadas a realizar estudios metabólicos y células para estudios enzimáticos y genéticos (ver anexo II).
- La mayoría necesitarán rehidratación y corrección de los trastornos electrolíticos y balance calcio/fósforo, pero estos tratamientos, no deben retrasar el inicio de medidas de tratamiento específico que veremos posteriormente. En general se iniciará una infusión de glucosa al 10%, 150 ml/kg/día (10 mg/kg/min, aprox. 60 Kcal/kg/día), con los electrolitos apropiados. Este aporte calórico puede no ser suficiente en enfermedades con un catabolismo exacerbado (acidurias orgánicas y defectos del ciclo de la urea) y ser potencialmente peligrosos en trastornos mitocondriales



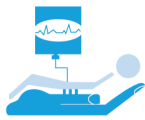
(déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) ya que los aportes elevados de glucosa pueden aumentar el láctico. Los beneficios de esta infusión son superiores a los riesgos, pero debe monitorizarse regularmente el láctico y el estado ácido-base. Posteriormente se continuará el tratamiento según los hallazgos iniciales. Si los resultados no son concluyentes, y continúa existiendo la posibilidad de una enfermedad metabólica:

- Continuar la infusión de glucosa
  - Revisar la historia y signos clínicos y consultar al especialista en enfermedades metabólicas
  - Monitorizar los electrolitos, glucosa, lactato y estado ácido-base (mantener el sodio por encima de 135 mmol/l para evitar el edema cerebral).
- Con frecuencia los pacientes con una descompensación metabólica están infectados, lo que puede conducir a un estado catabólico persistente y al fracaso del tratamiento. Deben prevenirse, e investigarse la presencia de infección, y tratarse precozmente, si procede.
  - La diuresis forzada con control adecuado del equilibrio electrolítico, no presenta contraindicaciones, aunque en ocasiones resulta poco efectiva.

## **2. Nutrición:**

Cualquiera que sea la enfermedad subyacente, la nutrición es un aspecto muy importante en el paciente metabólico ya que es esencial evitar un estado de catabolismo, con el fin de prevenir la aparición de posibles deficiencias energéticas y de evitar que pasen al torrente circulatorio metabolitos intermedios (aminoácidos, ácidos orgánicos, amonio, acilcarnitinas, etc). Además hay que asegurar un balance metabólico positivo, que permite la utilización de metabolitos para la síntesis (anabolismo) tisular. Estas medidas actúan como medidas de “depuración endógena”, retirando sustancias del torrente circulatorio.

Si el estado clínico lo permite, la vía de elección para la administración de nutrientes es la enteral (puede utilizarse nutrición enteral a débito continuo por sonda). Si está contraindicada la vía enteral (intolerancia digestiva, elevados requerimientos energéticos o de glucosa, técnicas de depuración invasivas), se utilizará la nutrición parenteral. No se conoce cuáles son los requerimientos



energéticos durante una descompensación metabólica, pero en teoría, se deben administrar los requerimientos diarios recomendados para la edad (ver tabla II).

Si la importancia de la situación lo exige se iniciará la nutrición mediante perfusión de glucosa por vía endovenosa y posteriormente se añadirá de un modo progresivo una emulsión intravenosa de lípidos, cuando los defectos de la beta oxidación estén razonablemente excluidos, con el fin de alcanzar el aporte energético deseado.

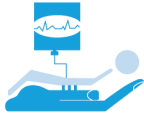
Se debe interrumpir la ingesta de productos potencialmente tóxicos (proteínas, grasas, galactosa, fructosa). Tras 48-72 horas de tratamiento se debe reiniciar la administración de proteínas con una solución de aminoácidos a una dosis de 0.3 g/kg/día, que debe aumentarse progresivamente si la situación clínica lo permite, pero sin pasar de 1.5 g por cada 100 Kcal, hasta que el diagnóstico no esté bien definido y puedan programarse a largo plazo las medidas de tratamiento nutricional.

En los recién nacidos y lactantes lo más adecuado es utilizar como base de la dieta la leche materna (o si ello no es posible una fórmula artificial), debidamente enriquecida energéticamente con módulos de polímeros de glucosa o con mezclas de hidratos de carbono y grasas y ofreciendo las proteínas a la concentración deseada. En niños más mayores el uso de hidratos de carbono de absorción lenta o semilenta permite un aporte energético que debe completarse en todos los casos con la ingesta de grasas (con la debida proporción de ácidos grasos esenciales) y de proteínas (a ser posible naturales) necesarias en cada caso y edad.

### **3. *Tratamientos específicos:***

Algunas enfermedades concretas pueden beneficiarse de tratamiento específico, fundamentalmente:

- Carnitina: detoxificador natural.
- Productos quelantes del amonio o que inducen su excreción de por vías alternativas .



- Suplementos vitamínicos: muchas enzimas las utilizan como coenzimas por lo que la administración de vitaminas a dosis farmacológicas puede aumentar la actividad del enzima deficiente.
  - Acidosis metabólica: vitamina B12 y biotina
  - Convulsiones resistentes en recién nacido: piridoxina, piridoxal fosfato, polínico, biotina.
  - Afectación neonatal grave: tiamina, biotina y riboflavina.

Se valorará su administración en función de la presentación clínica (ver más adelante).

#### **4. Procedimientos de depuración extrarrenal:**

Se utilizarán en aquellas enfermedades asociadas con toxicidad metabólica aguda como las acidurias orgánicas y los defectos del ciclo de la urea, para eliminar toxinas, cuando métodos menos invasivos son insuficientes. De las técnicas disponibles, la hemofiltración y la hemodiálisis son más eficaces que la exanguinotrasfusión y la diálisis peritoneal.

### **TRATAMIENTO SEGÚN PRESENTACIÓN CLÍNICA:**

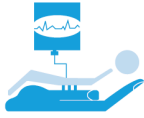
#### **1. Deterioro neurológico:**

La MSUD, las acidurias orgánicas y los defectos del ciclo de la urea son las enfermedades tratables que con más frecuencia causan encefalopatía tóxica aguda y deben ser consideradas siempre. En estos pacientes hay tres riesgos fundamentales: la sobrehidratación, el edema cerebral, y la malnutrición proteica aguda.

Ante todo cuadro de encefalopatía se debe valorar amonio en plasma y esperar resultados antes de hacer una punción lumbar.

Se puede establecer una clasificación desde el punto de vista práctico:

- **Deterioro neurológico con cetoacidosis:** acidurias orgánicas, MSUD. Desde un punto de vista práctico se deben considerar dos situaciones:
  - Algunos pacientes pueden no parecer muy graves al principio, tener acidosis leve ( $\text{pH} > 7.20$ ,  $\text{Bic} > 15$ ), deshidratación leve-moderada, y

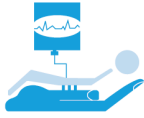


amonio normal o levemente aumentado (<400 micromol/l). La glucosa, láctico, calcio y recuento celular son normales. Esta es con frecuencia la forma de presentación precoz de la MSUD, y las acidemias metilmalónica, propiónica e isovalérica, cuando el diagnóstico es precoz.

- En otros pacientes, la situación es más grave, especialmente en el caso de las acidemias orgánicas cuando se retrasa el diagnóstico. Presentan cetoacidosis grave (pH<7.10, Bic<10), están gravemente deshidratados y pueden tener hiperamonemia (>400 micromol/l), hiperlactacidemia leve (<5 mmol/l), hipo o hiperglucemia, hipocalcemia, leucopenia y trombopenia.
- **Deterioro neurológico con hiperamonemia** (amonio >110 micromol/l en neonatos y de 50 micromol/l en niños): esto es más comúnmente debido a trastornos primarios del ciclo de la urea. La hiperamonemia es un cuadro tóxico de urgencia vital.
  - Los neonatos afectados tienen un deterioro neurológico agudo, con inestabilidad vascular, apneas y crisis. Bioquímicamente presentan alcalosis respiratoria, con amonio plasmático por encima de 400 micromol/l. El resto de pruebas de laboratorio son normales, y no presentan cetonuria. En líneas generales el tratamiento es similar al del grupo anterior, aunque los neonatos con trastornos del ciclo de la urea tienen un pronóstico malo a pesar del tratamiento y los que sobreviven tendrán secuelas.
  - Los niños más mayores que presentan esta clínica evolucionan mejor con el tratamiento, aunque pueden tener complicaciones graves. Algunos niños con acidemias orgánicas diagnosticadas tardíamente pueden tener una presentación similar con hiperamonemia grave sin cetoacidosis. La necesidad de tratamiento urgente y el pronóstico es el mismo que para los defectos del ciclo de la urea.

### 1.1. Tratamiento de soporte:

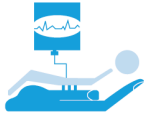
- Pacientes con afectación leve: Estos pacientes deben ser rehidratados a lo largo de un periodo de 24 horas, mientras se prepara un procedimiento



para depuración de toxinas. La hidratación puede llevarse a cabo mediante una solución glucosada 5-10% que contenga 70-85 mmol/l de sodio y 20 mmol/l de potasio. En paralelo debe iniciarse una dieta alta en calorías y sin proteínas utilizando carbohidratos y lípidos para conseguir 100 Kcal/kg/día. Inicialmente, durante las primeras 24-36 horas, para probar la tolerancia digestiva, se utilizan conjuntamente la nutrición enteral y parenteral. Para prevenir malnutrición proteica aguda, la dieta exenta en proteínas no debe durar más de dos días. Una vez que los niveles de metabolitos tóxicos han disminuido, se introducen las proteínas naturales utilizando medidas precisas de fórmulas infantiles.

- Pacientes con afectación grave: La hiperamoniemia grave puede ser rápidamente progresiva y asociada a depresión respiratoria por lo que está indicada la intubación electiva con niveles de amonio mayores de 500 micromol/l y las medidas de depuración exógena con cifras de amonio a partir de 350-400 micromol/l. Se debe canalizar una vía venosa central y una arterial. Los neonatos con cetoacidosis grave tienen deshidratación intracelular, con frecuencia subestimada. En esta situación la rehidratación agresiva con líquidos hipotónicos y alcalinización puede causar o exacerbar el edema cerebral pre-existente. Por esto, la rehidratación debe programarse más lenta, en 48 horas, con la infusión de menos de 150 ml/kg/día, que contenga una concentración media de sodio de 70-85 mmol/l, 30-40 mmol/l de potasio y glucosa al 5 -10%. Los quelantes del amonio, benzoato y fenilacetato iv contienen mucho sodio (1 g de benzoato contiene 7 mmol de sodio y 1 g de fenilacetato contiene 5,4 mmol de sodio); la dosis diaria de ambos es de 500 mg/kg/día. La acidosis puede corregirse parcialmente con bicarbonato iv, especialmente si no mejora con las primeras medidas de depuración de toxinas. La administración agresiva de bicarbonato puede inducir hipernatremia, edema cerebral, e incluso hemorragia cerebral. Para compensar el consumo de bicarbonato, se puede sustituir  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$  de los requerimientos de sodio por bicarbonato sódico. Estas medidas de soporte se aplican en paralelo con un procedimiento de depuración de sustancias tóxicas (de elección





hemodiafiltración) que, además de dializar los ácidos orgánicos tóxicos, puede facilitar el balance de líquidos y permitir el soporte nutricional.

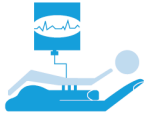
## **1.2. Nutrición: (ver recomendaciones previas)**

Inicialmente se debe interrumpir el aporte exógeno de proteínas y reducir el catabolismo (aporte calórico elevado). La nutrición parenteral es de elección en los pacientes graves con riesgo de intolerancia gástrica. Se administra una solución sin aminoácidos durante las primeras 48 horas. Después deben añadirse proteínas utilizando soluciones comerciales de aminoácidos. El aporte de sodio y potasio debe disminuirse progresivamente. Inicialmente se introducen aminoácidos en cantidad suficiente para conseguir los requerimientos diarios mínimos, titulando posteriormente según los hallazgos bioquímicos. Debe distribuirse el aporte de aminoácidos a lo largo de todo el día.

Tan pronto como se pueda se iniciará la nutrición enteral, utilizando débito continuo por sonda nasogástrica, aumentando progresivamente los aportes, y disminuyendo la nutrición parenteral.

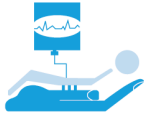
El primer paso es el aumento progresivo de proteínas para conseguir los aportes diarios deseados utilizando leche materna o fórmula. Después se van añadiendo calorías poco a poco añadiendo polímeros de glucosa o lípidos o fórmulas comerciales en polvo exentas en proteínas. También se administran minerales, vitaminas y micronutrientes. La adición de una mezcla de aminoácidos, si es necesaria, es el último paso, ya que aumenta la osmolaridad de la mezcla y puede inducir diarrea. Durante este proceso se va aumentando el volumen de agua para cubrir los requerimientos por edad y peso. En las descompensaciones leves la nutrición enteral puede ser suficiente para una recuperación clínica y bioquímica rápida. En esta situación la composición de la fórmula enteral inicial se basa en una mezcla glico-lipídica. De todas formas para prevenir malnutrición proteica aguda, no se debe mantener dieta sin proteínas más de dos días. La dieta debe aportar 130-150 Kcal/kg/día.

Se puede administrar ondansetrón (0.15 mg/kg en 15 min. iv. hasta 3 veces al día) para tratar los vómitos.



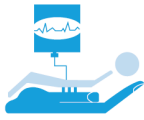
### 1.3. Tratamientos específicos: (ver dosis en anexo III)

- Promoción del anabolismo: Mediante insulina, debido a sus efectos anabólicos. La insulina se utiliza para suprimir el catabolismo grave, pero esto sólo se consigue si también se corrige la deshidratación y la acidosis. La infusión de insulina (0.05-0.2 UI/kg/h) en asociación con aportes elevados de glucosa puede ser útil. La dosis de insulina debe ser ajustada frecuentemente para controlar la glucemia. La normalización sostenida de los niveles de glucosa, que es un marcador indirecto de anabolismo efectivo, permite la retirada de la insulina.
- Estimulación de vías metabólicas alternativas: el daño neurológico se relaciona con la gravedad y duración de la hiperamonemia, por lo que el amonio debe ser eliminado lo antes posible. Niveles máximos de 180 micromol/l (en neonato) y 150 micromol/l (en >30 días), etiquetados como leves, van acompañados de un aumento de glutamina (>800 micromol/l) y ambos son lo suficientemente dañinos para la neurona como para utilizar todas las posibilidades de tratamiento que tenemos para intentar disminuirlos.
  - La L-arginina es un aminoácido esencial en todos los defectos del ciclo de la urea (excepto el déficit de arginasa) y se administra junto a benzoato sódico y/o fenilacetato sódico.
  - El N-carbamilglutamato es el tratamiento de elección en el déficit de N-acetilglutamato sintetasa y también es útil en las hiperamonemias en relación a ácido valproico, en los trastornos de la beta oxidación, en el síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia, en algunos déficits de CPS y en la hiperamonemia de las acidurias orgánicas. **Se debe emplear siempre en el enfermo sin diagnóstico, pues la respuesta nos puede orientar al diagnóstico.**
  - Se administra L-carnitina para compensar el déficit secundario de carnitina causado por la excreción urinaria de ácidos orgánicos unidos a carnitina. Como norma general, la suplementación de L-carnitina nunca está contraindicada en estas enfermedades. Sólo debería evitarse (al menos en bolo) si se sospecha un defecto de la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.



En caso de hiperamonemia se iniciará tratamiento empírico con carnitina, L-arginina, fenilbutirato, benzoato sódico y carbamilglutamato, que se irá ajustando posteriormente según el resultado de los estudios metabólicos especiales.

- Cofactores : megadosis de vitaminas deben ser probadas en los casos de enfermedades potencialmente vitamino-dependientes. Se deben poner inicialmente todos, e ir retirando según resultados. Esta respuesta es más probable en formas de inicio tardío que en las neonatales.
  - La biotina es el tratamiento de elección en el déficit de biotinidasa y de holocarboxilasa-sintetasa y también se emplea en la acidemia propiónica.
  - Hidroxicobalamina en los casos de aciduria metilmalónica
  - Riboflavina (B2) en la aciduria glutárica tipo I y II y en los defectos de la beta oxidación.
  - Piridoxina (B6) en Atrofia Gyrate.
  - Tiamina (B1) en MSUD. En cualquier descompensación metabólica grave, acompañada de aporte calórico insuficiente y acidosis láctica grave se debe hacer un ensayo terapéutico con tiamina.
- Otras drogas:
  - En la aciduria metilmalónica la diuresis forzada y la alcalinización de la orina ayuda a eliminar ácido metilmalónico.
  - En la aciduria propiónica y metilmalónica, el metronidazol suprime la producción bacteriana intestinal de propiónico.
  - En la aciduria isovalérica y déficit de metilcrotonil CoA-carboxilasa, se puede usar glicina combinada con carnitina para promover la excreción de conjugados de glicina y es particularmente útil para el tratamiento a largo plazo. En el tratamiento de emergencia la carnitina sola es adecuada y esencial para compensar el déficit secundario de carnitina.
- Medicamentos prohibidos en las hiperamonemias:
  - Totalmente: Valproato, midazolam, acetilsalicílico, pivampicilina y MCT (hasta diagnóstico).



- Con precaución si convulsiones: fenitoína, carbamazepina, topiramato. Si se utiliza fenobarbital vigilar niveles de amonio.

#### **1.4. Medidas de depuración extrarrenal:**

En algunos casos la situación se deteriora tan rápidamente que se hacen necesarios procedimientos de depuración extracorpórea. Se debe considerar este tratamiento si la concentración de amonio es superior a 350-400 micromol/l si los niveles no disminuyen significativamente con tratamiento conservador en las primeras 2 horas, o cuando no se dispone de la medicación para administrarla rápidamente. Este es habitualmente el caso del fallo multiorgánico, ya que las vías alternativas requieren una función renal y hepática intacta para la formación y excreción de conjugados. Es conveniente iniciar las actuaciones médicas y/o los trámites de traslado a los centros de referencia desde el momento inicial.

El tratamiento de elección depende de la experiencia y disponibilidad de cada centro. En el tratamiento de la hiperamoniemia, la hemodiálisis es la técnica de elección al conseguirse el mayor y más rápido aclaramiento de amonio. Sin embargo puede ser mal tolerada, especialmente en el periodo neonatal por inestabilidad hemodinámica. La hemofiltración y hemodiafiltración veno-venosas continuas han demostrado ser eficaces y seguras. La ECMO con hemodiafiltración es muy útil, sobre todo si el amonio es >1000 micromol/l. La exanguinotransfusión sólo está indicada como medida transitoria mientras se ponen en marcha otras medidas de depuración extrarrenal. La diálisis peritoneal no es efectiva en la depuración de amonio. Ver tabla III.

Una vez iniciadas, es aconsejable mantener estas técnicas hasta que las cifras de amonio se sitúen por debajo de 100 micromol/l. Algunos autores recomiendan retirar la diálisis, una vez que se compruebe que las cifras de amonio se mantienen estables, incluso una vez iniciada la alimentación.

Se han estudiado diferentes aspectos relacionados con el empleo de estas técnicas en pacientes con ECM. Un estudio reciente sugiere que los niveles de fenilacetato y fenilbutirato en plasma se mantienen en niveles terapéuticos, a pesar del empleo de técnicas de diálisis. Igualmente se ha estudiado el perfil de aminoácidos en pacientes con déficit de OTC sometidos a hemodiafiltración continua, señalándose niveles séricos disminuidos de varios aminoácidos



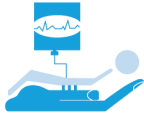
(leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina y tirosina), recalándose la importancia de su monitorización y suplementación, si fuese necesaria.

### **1.5. Resumen:**

- Hiperamoniemias 50-150 micromol/l (180 en neonato): L-arginina 700 mg/kg/día + Carbamilglutamato (si no mejora en 2 horas) 100 mg/kg/día + todos los cofactores.
- Hiperamoniemias 150-350 micromol/l: UVI + L-arginina 700 mg/kg/día + Carbamilglutamato 100 mg/kg/día + fenilbutirato 500 mg/kg/día + benzoato 500 mg/kg/día (prohibido en alteración o sospecha de afectación de la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos) + todos los cofactores.
- Hiperamoniemias > 350 micromol/l: lo anterior, y además aplicar medidas de depuración extrarrenal si no mejora en 3 horas. Valorar controlar presión intracraneal en UVI.

## **2. Fallo hepático:**

El fallo hepático es el hallazgo dominante en la galactosemia, fructosemia y tirosinemia tipo I. También puede aparecer en los defectos de la beta oxidación y trastornos del ciclo de la urea. Estas enfermedades requieren tratamiento urgente y específico. A veces el cuadro es difícil de diferenciar de causas infecciosas, y el tamaño del hígado puede ayudar. La hepatomegalia es más frecuente en las enfermedades metabólicas. Las formas neonatales y las de comienzo tardío pueden presentarse con un deterioro agudo, vómitos, convulsiones, deshidratación, hipoglucemia, fallo hepático y tubulopatía. La tirosinemia tipo I raramente se presenta antes de la tercera semana de vida. La galactosemia normalmente se presenta en el periodo neonatal pero la fructosemia puede no manifestarse hasta el destete ya que la fructosa no forma parte de las fórmulas infantiles.

**2.1. Tratamiento de soporte:** el del fallo hepático.**2.2. Nutrición:**

Tan pronto como se sospeche una de estas enfermedades se excluirán de la dieta la galactosa, la fructosa y las proteínas (manteniendo el resto de nutrientes) hasta la confirmación del diagnóstico.

**2.3. Tratamiento específico:**

Si se confirma una tirosinemia tipo I se iniciará tratamiento con NTBC (2 nitro 4 trifluorometilbenzoil 1,3 ciclohexanodina) y dieta baja en fenilalanina y tirosina para prevenir la producción de metabolitos tóxicos.

Muchas enfermedades metabólicas presentan algún tipo de afectación hepática, diferente del fallo hepático agudo, en general acompañando otros síntomas. Muchas de ellas no tienen tratamiento eficaz. La figura I representa el tipo de afectación más frecuente según la etiología.

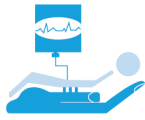
**3. Hipoglucemia:**

Se define como una concentración de glucosa en suero menor de 45 mg/dl en sangre a cualquier edad. Los niños con hipoglucemia pueden presentar sudoración, palidez, irritabilidad, escasa alimentación, nerviosismo, inestabilidad térmica, letargia, coma y convulsiones. En condiciones normales la hipoglucemia se acompaña de aumento de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres. La incapacidad para producir cuerpos cetónicos en hipoglucemia sugiere un defecto de la oxidación de los ácidos grasos, de la producción de cuerpos cetónicos o un hiperinsulinismo inapropiado. La tabla IV muestra el diagnóstico diferencial de los cuadros de hipoglucemia.

Considerar causas no metabólicas (neonatos), relación con las comidas, ingesta de drogas/fármacos, hallazgos en la exploración (hepatomegalia, fallo hepático, cirrosis, genitales pequeños, hiperpigmentación, talla baja....).

**3.1 Tratamiento de soporte:**

Cualquiera que sea la causa de la hipoglucemia, debe ser corregida inmediatamente con un bolo de glucosa (0.5-1 g/kg) seguido de una infusión

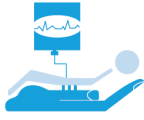


continua de glucosa a 7-10 mg/kg/min (glucosa al 10%: 110-150 ml/kg/día) para mantener la glucemia superior a 100 mg/dl, para prevenir el daño neurológico. De todas formas, como los metabolitos patológicos pueden normalizarse rápidamente, primero deben obtenerse muestras para estudios metabólicos (ácidos grasos libres y cetoácidos, acilcarnitinas, glucosa, láctico, insulina, ácidos orgánicos, cuerpos cetónicos en orina).

La observación de los requerimientos de glucosa del paciente es útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Normalmente un aporte de glucosa a un ritmo equivalente a la producción hepática (7-8 mg/kg/min) es suficiente para trastornos como la glucogenosis I y trastornos de la neoglucogénesis. Los pacientes con hiperinsulinismo congénito necesitan cantidades más elevadas (10-20 mg/kg/min).

### 3.2. Tratamientos específicos:

- **Glucogenosis tipo I y déficit de fructosa 1,6.bifosfatasa:** En estas enfermedades la hipoglucemia de ayuno se asocia con hiperlactacidemia y acidosis metabólica. En la **glucogenosis tipo III** se observa hiperlactacidemia moderada tras la administración de glucosa. Tan pronto como los valores sanguíneos vuelven a la normalidad, se sustituye la glucosa iv. por nutrición enteral a débito continuo. Se puede usar una fórmula que contenga dextrinomaltoza como fuente de carbohidratos. La administración del aporte calórico normal para la edad, conteniendo un 50-60% en forma de carbohidratos permite administrar glucosa a 10-12 mg/kg/min.
- **Hiperinsulinismo neonatal:** Se presenta con hipoglucemia recurrente sin cetoacidosis. El recién nacido requiere un aporte continuo de glucosa que excede la capacidad de una vía periférica y una nutrición enteral, precisando una vía central. En casos de hipoglucemia persistente se puede tratar con glucagón y/o diazóxido. En casos de hiperinsulinismo con hiperamoniemia acompañante, ésta responde al carbamilglutamato.
- **Defectos de la oxidación de los ácidos grasos:** Estos trastornos causan un déficit grave de energía y pueden sospecharse en neonatos y niños que se presentan con hipoglucemia de ayuno y/o deterioro agudo asociado a



letargia, hepatomegalia y fallo hepático, arritmias, aumento de CK, láctico y ácido úrico. Son enfermedades graves que suelen requieren medidas de estabilización cardiopulmonar.

Para suprimir la lipólisis es necesario al inicio aportar glucosa iv a 10-12 mg/kg/min (120-150 ml/kg/día de glucosa al 12-15%), preferentemente en combinación con insulina.

La dieta inicial debe ser sin grasas. Los triglicéridos de cadena media (MCT) (2-3 g/kg/día) pueden ser útiles en los defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, pero la suplementación se debe postponer hasta que se conozca el defecto exacto.

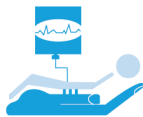
Normalmente hay hipocarnitinemia. La eficacia y seguridad de la suplementación con carnitina es controvertida, excepto en el defecto del transportador de carnitina, donde es fundamental. En los defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga hay riesgo de que se formen acilcarnitinas tóxicas, aunque el déficit grave secundario de carnitina puede requerir tratamiento oral. En otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos puede ser beneficioso la suplementación precoz con carnitina para compensar el déficit primario o secundario y promover la excreción de ésteres de acilcarnitinas. De todas formas, el pronóstico de los pacientes con trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena media (MCAD) es excelente sin este tratamiento.

#### **4. Fallo cardíaco:**

Las únicas enfermedades tratables que se presentan con fallo cardíaco en el periodo neonatal son los defectos mitocondriales de la oxidación de los ácidos grasos, que se asocian con miocardiopatía o trastornos de la conducción. Además del tratamiento habitual con drogas inotrópicas y tratamiento sintomático del fallo cardíaco, el tratamiento específico de emergencia es el descrito previamente: aporte de glucosa iv 10-12 mg/kg/min, preferentemente en combinación con insulina, inicialmente dieta sin grasas y suplementación con carnitina,

También pueden producir miocardiopatía (tanto dilatada como hipertrófica) los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial, la enfermedad de Pompe y de





Fabry, y los defectos de la glicosilación, aunque no se dispone de un tratamiento eficaz. Hay otras muchas enfermedades en las que puede ser un síntoma acompañante de otros muchos más prominentes. También pueden ser de causa metabólica pericarditis, alteraciones de las arterias coronarias, calcificaciones valvulares, trastornos del ritmo, etc.

### **5. Hiperlactacidemia primaria:**

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen el fallo de medro, letargia, cambios en el estado mental, crisis, hipotonía, ataxia, retraso mental, atrofia del nervio óptico, sordera, y disfunción de la mayoría de órganos que precisan energía (cerebro, corazón, músculo, riñón e hígado). Puede ser difícil distinguir entre una acidemia láctica primaria y secundaria (extracción dificultosa, actividad muscular, convulsiones, ventilación mecánica, enfermedad sistémica grave, cualquier enfermedad metabólica grave, tubulopatía, drogas, intoxicaciones...).

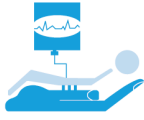
Existe acidosis láctica de causa metabólica en las siguientes enfermedades:

- defectos de la neoglucogénesis y glucogenosis
- defectos de la cadena respiratoria
- trastornos del ciclo de los ácidos tricarbóxicos
- déficit de PDH (piruvato deshidrogenasa) o de piruvato carboxilasa
- trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga
- acidurias orgánicas
- trastornos del metabolismo de la biotina.

Cualquiera que sea el defecto enzimático, la mayoría de los recién nacidos con hiperlactacidemia primaria, presentan cetoacidosis y deshidratación, requiriendo un tratamiento de soporte similar al de las acidurias orgánicas. Normalmente este tratamiento es suficiente para reducir el láctico a un nivel que no produzca acidosis metabólica grave.

En algunos casos la hiperlactacidemia mantenida se debe a una elevada infusión de glucosa y puede corregirse utilizando glucosa al 5% o incluso al 2.5%.

Ninguno de estos pacientes requiere procedimientos para la eliminación de toxinas. Pocas estrategias han demostrado eficacia en la acidosis láctica



congénita. Debe probarse la administración de tiamina (cofactor del complejo PDH), riboflavina (cofactor del complejo I) y biotina (cofactor de la piruvato carboxilasa). El déficit secundario de carnitina se trata con L-carnitina.

Es esencial corregir la acidosis metabólica con bicarbonato sódico (aunque esto no disminuirá la producción de láctico) o, si el sodio es mayor de 160 mmol/l, con trometamol.

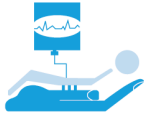
El dicloroacetato (50 mg/kg/día, dividido en 2 dosis), un inhibidor de la PDH kinasa, puede ser eficaz disminuyendo el acúmulo de lactato en PDH y trastornos de la cadena respiratoria. De todas formas, tiene poco efecto en el estado clínico, y se ha asociado a neuropatía tóxica.

#### **Acidosis metabólica sin aumento de láctico:**

Aunque cualquier enfermedad metabólica puede presentarse con una acidosis láctica moderada durante una descompensación aguda por el estado asociado de deshidratación e hipoperfusión, las acidemias orgánicas y las aminoacidopatías típicamente se presentan con acidosis y con aumento del anion gap debido a la acumulación de ácidos orgánicos anormales o cetoácidos, pero el anion gap no se debe predominantemente al lactato. La mayoría de estas enfermedades se presentan con síntomas de intoxicación (episodios de encefalopatía y vómitos, sobre todo en periodos de estrés catabólico). La tabla V muestra el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica.

#### **6. Convulsiones intratables:**

- El estudio etiológico de la epilepsia refractaria debe incluir el análisis de las proteínas, glucosa, láctico, aminoácidos y neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo.
- Cuando las convulsiones son el síntoma de presentación fundamental, se debe probar siempre el tratamiento con piridoxina, piridoxal-fosfato, biotina y folínico.
- Se debe considerar la hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria y si existe, tratar con suplementos orales de magnesio.

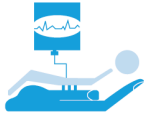


- El déficit de metiléntetrahidrofolato reductasa y trastornos del metabolismo de la cobalamina pueden requerir tratamiento con hidroxicobalamina, ácido fólico, piridoxina, betaína o metionina..
- Los déficits de GLUT1 pueden tratarse con dieta cetogénica.
- Cuando se sospechen trastornos metabólicos, las drogas que inhiben la función mitocondrial (valproato sódico e hidrato de cloral) sólo se deben utilizar en situación de urgencia, cuando no hay otro tratamiento disponible.

### **El enfermo metabólico ya diagnosticado en cuidados intensivos:**

Muchas veces, niños con enfermedades metabólicas ingresan en Cuidados intensivos por un motivo diferente a una descompensación metabólica. Los efectos sobre el hígado, el riñón, pulmón, corazón o la sangre tienen una gran importancia para el intensivista pediátrico.

- Cualquier enfermedad que produzca afectación hepática o renal, requiere un cuidadoso ajuste de las dosis de medicamentos que sean aclarados por estos órganos.
- No se deben administrar líquidos que contengan lactato a pacientes que no puedan metabolizar el lactato exógeno (enfermedades mitocondriales y defectos del complejo PDH).
- Aunque el propofol se ha utilizado con éxito en enfermedades mitocondriales, probablemente debe ser evitado en los defectos de la oxidación de los ácidos grasos.
- Los pacientes con glucogenosis (V-Mc Ardle y VII-Tauri), tienen un riesgo significativo de rabdomiolisis con el uso de relajantes musculares despolarizantes (la ausencia de acidosis diferencia este fenómeno de la hipertermia maligna).
- Las enfermedades mitocondriales predisponen a una verdadera hipertermia maligna tras el uso de relajantes despolarizantes y anestésicos volátiles.
- Se debe evitar el uso de fármacos que inhiban la función mitocondrial (valproico, hidrato de cloral) cuando exista sospecha de enfermedad mitocondrial.

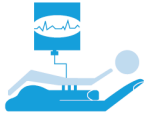


**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

- Los errores congénitos del metabolismo pueden afectar muchos aspectos del sistema cardiovascular, incluyendo los propios vasos, el miocardio, endocardio, pericardio y sistema de la coagulación.

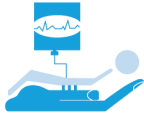


## ANEXO I. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- Hemograma
- Perfil hepático y renal, con calcio, glucosa, ácido úrico y CPK
- Coagulación
- Orina con pH, cuerpos cetónicos y cuerpos reductores
- Gasometría, láctico y amonio, anion gap
- Estudios metabólicos especiales:
  - Suero (tubo seco, centrifugado): aminoácidos, carnitinas (total/libre), acil-carnitinas, biotinidasa, CDT (transferrina deficiente en carbohidratos)
  - Orina: aminoácidos, ácidos orgánicos, SAICAR

Otras pruebas, según sospecha clínica:

- Enfermedades peroxisomales: ácidos grasos de cadena muy larga, fitánico y pristánico en suero.
- Enfermedades mitocondriales: puntos redox y biopsia muscular para estudio histológico, histoquímico, ultraestructural y enzimático.
- Metabolismo de los esteroides: colesterol, 7-DH-colesterol, 8-DH-colesterol.
- Galactosemia: galactosa-1-p y actividad de la galactosa-1-p-uridiltransferasa en eritrocitos.
- Enfermedades lisosomales: biopsia de piel para determinación de actividad enzimática en fibroblastos y muestra de orina para oligosacáridos y mucopolisacáridos.
- Encefalopatía de causa no aclarada con amonio normal, convulsiones sin respuesta al tratamiento: estudio de LCR (aminoácidos, láctico, neurotransmisores), sulfiteo (déficit sulfito oxidasa y cofactor molibdeno), creatina y guanidoacetato en orina (déficit de creatina cerebral), estudio de purinas y pirimidinas en orina y estudio de piperacólico en plasma y LCR en las convulsiones sensibles a vitamina B6.



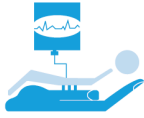
## **ANEXO 2. PROTOCOLO DE TOMA DE MUESTRAS EN POSTMORTEM INMEDIATO EN UN NIÑO SOSPECHOSO DE METABOLOPATÍA**

- Muestras de fluidos corporales:
  - Sangre: 10 ml de sangre total en tubo con EDTA o heparina (anotar en la historia clínica si ha sido trasfundido). Congelar si se prevé que la muestra no se va a utilizar en 48 horas.
  - Plasma: 3 ml en 1 tubo malva, separar plasma y congelar.
  - Suero: 3 ml en un tubo seco, separar suero y congelar.
  - LCR: 0,5.1 ml. Congelar.
- Muestras de tejidos y células (destinadas a estudios enzimáticos y genéticos): Deben realizarse lo antes posible tras la muerte (ideal menos de 30 min).
  - Hígado: mínimo 1 cm<sup>3</sup>
  - Músculo: mínimo 1 cm<sup>3</sup>

Las muestras se introducen en criotubos, se congelan en nitrógeno líquido y posteriormente se almacenan a -80° (nitrógeno líquido, nieve carbónica o congeladores especiales)

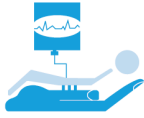
- Piel: la biopsia de piel debe realizarse en condiciones de máxima esterilidad. Se limpia la zona con alcohol, se coge un fragmento de 1x0.5 cm, se mete en frasco estéril y se rellena con suero fisiológico. Dura a temperatura ambiente 48 horas como máximo. Si fuera necesario más tiempo puede meterse en nevera, pero NUNCA congelar.

Lo ideal es obtener una necropsia completa, pero si no fuera posible, se debe intentar enviar muestras para estudio anatomopatológico (hígado, músculo).



### **ANEXO 3. BOTIQUÍN DE ENFERMEDADES METABÓLICAS**

- **Tiamina (vitamina B1):** Cofactor de las decarboxilasas.  
Dosis fase aguda: 150 mg/día (máximo 300 mg)  
Vía intramuscular o intravenosa lenta. Comprimidos vía oral.  
Nombre comercial Benerva® (Roche Farma)  
Presentación: ampollas 100mg/ml y comprimidos de 300 mg.
- **Riboflavina (vitamina B2):** Cofactor de las deshidrogenasas.  
Dosis fase aguda: 100-300 mg/día en 3-4 dosis  
Vía oral. Fórmula magistral en solución. Laboratorio Acofarma.
- **Piridoxina (vitamina B6):** Cofactor de transaminasas.  
Dosis fase aguda: 100 mg iv choque. Si no responde dar 100 mg cada 10 minutos hasta 500 mg de dosis total máxima (5 dosis en total)  
Dosis mantenimiento si hay respuesta: 30 mg/kg/día en dosis única durante 7 días. Posteriormente 5-15 mg/kg/día oral.  
Vía intramuscular o intravenosa.  
Nombre comercial: Benadón® (Roche Farma).  
Presentación: ampollas de 300mg/2ml y comprimidos de 300 mg.
- **Hidroxianocobalamina (vitamina B12):**  
Dosis fase aguda: 1 mg/día (máximo 5 mg).  
Vía intramuscular.  
Nombre comercial: Megamilbedoce® (Andrómaco)  
Presentación: ampollas 10 mg/2ml.
- **Biotina:** Cofactor de las carboxilasas.  
Dosis fase aguda: 30-80 mg/día.  
Vía intramuscular u oral.  
Nombre comercial: Medebiotín® (Medea)  
Presentaciones: ampollas 1 mg/ml, ampollas Forte 5 mg/ml, comprimidos Forte 5 mg.



- **Fólico:**

Dosis: 15 mg/kg/día dosis única

Vía oral.

Nombre comercial y presentación: Acfol® 5 mg comprimidos (Italfármaco).

- **Folínico:**

Dosis: 3 mg/kg en dosis de choque iv. Para convulsiones sensibles al folínico.

Dosis mantenimiento si hay respuesta: 3 mg/kg/día en 3 dosis oral.

Vía oral o intravenosa.

Nombres comerciales y presentaciones: Lederfolin® comp. 15 mg (Wyeth Farma), Folidan® vial 50 mg (Prasfarma).

- **Carnitina:**

Dosis habituales: 50 mg/kg/día (máx. 3 g/día) en 4 dosis. Dosis más altas en fase aguda (100-400 mg/kg/día) son controvertidas.

Vía intravenosa en fase aguda y oral entre comidas en mantenimiento.

Nombre comercial y presentaciones: Carnicor® viales 1g, viales bebibles de 1 g, jarabe 300 mg/ml. Sigma Tau.

- **L-Arginina:**

Dosis:

- Hiperamoniemia de causa desconocida y otras: 500-700 mg/kg/día.
- Deficiencia de OTC y CPS: 150-200 mg/kg/día.

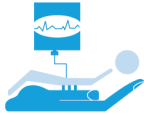
Oral:

- Polvo cristalizado: L-Arginina (SHS)®, sobres de 7 g de L-Arginina (NM)® y sobres de L-Arginina 0,5 g (VITAFLO)®.
- Botellitas de 10 ml(2 g de L-Arginina líquida acidificada al 20% (NM)®
- Sorbenor® (Cassen) ampollas bebibles 1g/10 ml.

Diluir la Arginina en polvo, al 10% en glucosado al 10% (mayor concentración precipita). Para dosis de 700 mg/kg/día:

- Diluir la L-arginina en polvo al 10% (SHS, NM, VITAFLO) en glucosado 10%, de aquí tomar 7 ml/kg y pasarlos por SNG en 24 horas.





- 7 ml de Sorbenor®/kg/día por SNG en 24 horas.
- L-arginina NM 20% acidificada: tomar 3,5 ml/kg y pasarlo por SNG en 24 horas.

Puede ponerse una primera dosis de carga de 250 mg/kg en 2 horas y seguir 450 mg/kg en 22 horas por SNG.

*Intravenosa:* Ampollas 5g/10 ml (SPKF). Uso compasivo. Para dosis de 700 mg/kg/día, en caso de utilizarla sola: Diluir 5 g de L-arginina (10 ml de SPKF) hasta 50 ml con glucosado 10%; tomar 7 ml/kg de esta dilución y pasarlos en 24 horas vía iv. En hiperamoniemia grave y en neonatos, poner una primera dosis de carga iv de arginina diluida 3,5 ml (350 mg)/kg en 2 h y seguir con 3,5 ml/kg en 22 horas. La arginina iv se pone con fenilacetato y benzoato iv.

- **Citrulina:**

Dosis: 150 mg/kg/día vía oral en dosis única.

Dosis mantenimiento: depende del diagnóstico, entre 100 y 600 mg/kg/día repartido en 4 tomas.

Nombre comercial: Citrulina SHS®, (compuesto químico, no medicamento)

- **Fenilbutirato sódico:**

- Oral :

- <20 Kg: 250-500 mg/kg/día, en 4 dosis.
- >20 Kg: 13 g/ m<sup>2</sup>/día. Dosis máxima 20 g/día.

Nombre comercial y presentaciones: polvo Ammonaps® (SwedishOrphan)

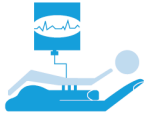
- Intravenosa:

- <20 Kg: 2,5 ml/kg/día mg/kg/día
- >20 Kg: 70 ml/ m<sup>2</sup>/día. Dosis máxima 100 ml/día.

Nombre comercial Fenilbutirato (SPKF). Uso compasivo. Ampollas 2g/10ml.

- **Fenilacetato:**

Nombre comercial: Ammonul® (Swedish Orphan) viales de 50 ml: 1 ml contiene 100 mg de fenilacetato de sodio y 100 mg de benzoato de sodio. Uso compasivo.



Dosis de carga, a pasar iv en 120 minutos:

- <20 Kg: 2,5 ml de Ammonul® /kg + 25 ml de glucosa 10%/kg iv.
- >20 Kg: 55 ml/m<sup>2</sup> de Ammonul® + 550 ml glucosa 10%/m<sup>2</sup> iv.

Mantenimiento, a pasar iv en 24 horas:

- <20 Kg: 2,5 ml de Ammonul® /kg + 25 ml de glucosa 10%/kg iv.
- >20 Kg: 55 ml/m<sup>2</sup> de Ammonul® + 550 ml glucosa 10%/m<sup>2</sup> iv.

Administrar por vía central (produce necrosis si se extravasa).

- **Benzoato sódico:**

Uso compasivo. No poner en trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos. Puede ser hepatotóxico y nefrotóxico.

Dosis: 250-500 mg/kg/día (añadir a la L-arginina oral si se diera, a pasar en 24 h).

Dosis mantenimiento: 250-500 mg/kg/día. En hiperglicemia no cetósica 250-750 mg/kg/día en 4 tomas vía oral (no disponible iv.)

Nombre comercial: Amzoate® (SPKF) en polvo y en dilución de 100 mg/ml para vía oral. También polvo cristalizado de benzoato sódico de laboratorios SIGMA, producto químico.

- **Ácido carglúmico (Carbamilglutamato):**

Dosis inicial: 100 mg/kg vía oral.

Dosis mantenimiento: 100-200 mg/kg/día, cada 6 horas, oral.

Nombre comercial y presentación: Carbaglu® comp. 200 mg (Orphan Europe).

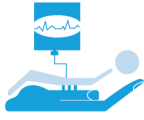
Diluir con suero glucosado 10%.

- **Dicloroacetato:**

Dosis: 50 mg/kg/día intravenoso en dos dosis.

Nombre comercial: Ceresine® (Cypros Pharmaceutical Corporation).

Uso compasivo.



**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

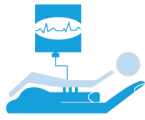
- **NTBC (nitisinona):**

Dosis: 1 mg/kg/día.

NTBC 2 mg cap, 5 mg cap, 10 mg cap. Orphan Europe.

- **Isoleucina:**

Dosis 100-250 mg/kg/día. SHS.



**Tabla I. Formas clínicas de presentación**

| Deterioro neurológico                      | Fallo hepático                                    | Hipoglucemia                                     | Fallo cardiaco | Hiperlactacidemia                 | Convulsiones intratables |
|--|---|--|----------------|-----------------------------------|--------------------------|
| EOOJA<br>AC. orgánicas<br>Ciclo de la urea | Galactosemia<br>Fructosemia<br>Tirosinemia tipo I | Hiperinsulinismo<br>Glucogenosis<br>Oxidación AG | Oxidación AG   | En general sin tratamiento eficaz | Sensibles a vitaminas    |

**Tabla II. Necesidades mínimas de glucosa y proteínas, e ingesta recomendada de proteínas y energía**

| Edad      | Ingesta recomendada  |                       | Mínimos requerimientos |                     |
|-----------|----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|
|           | Proteínas (g/kg/día) | Energía (Kcal/kg/día) | Proteínas (g/kg/día)   | Glucosa (mg/kg/min) |
| 0-1 año   | 2.2-1.6              | 108-98                | 1.99-0.78              | 9-7                 |
| 2-6 años  | 1.2-1.1              | 102-90                | 1-0.86                 | 7-6                 |
| 6-14 años | 1                    | 70-55                 | 0.86-0.84              | 6-5                 |
| >14 años  | 0.9-0.8              | 47-40                 | 0.86-0.74              | 5-3                 |

**Tabla III. Aclaramiento de amonio según diferentes técnicas**

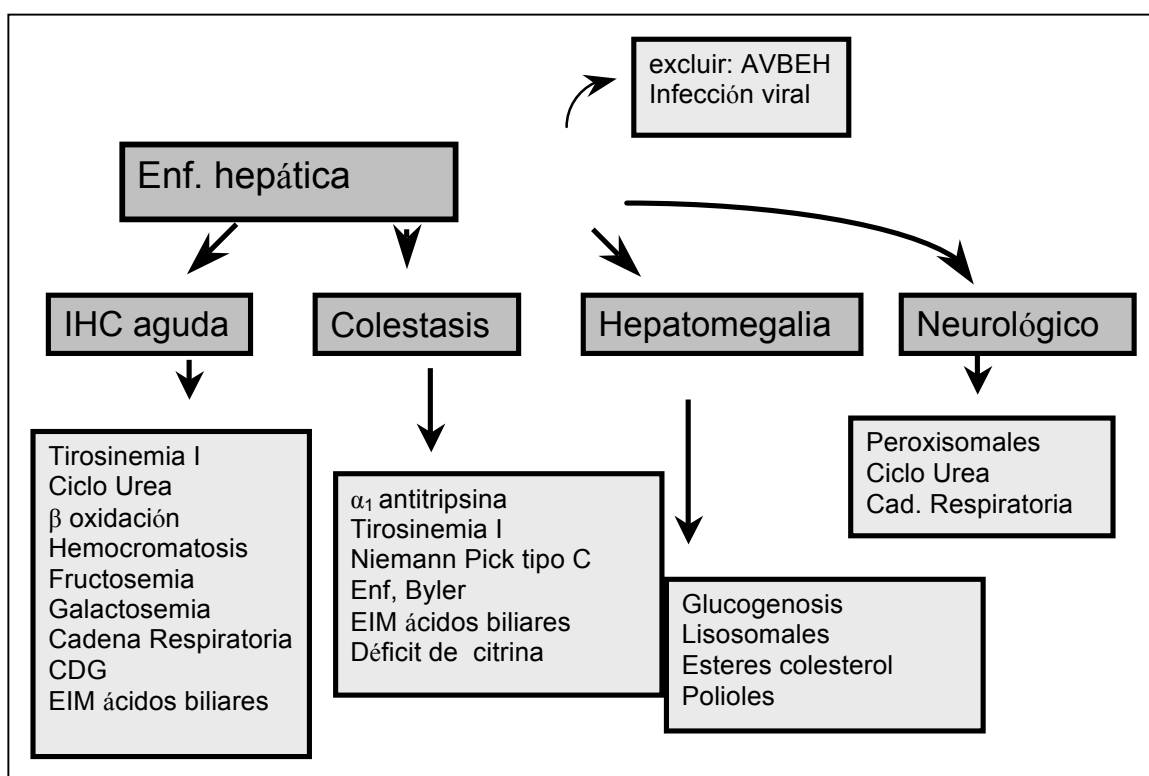
|                     | Aclaramiento de amonio (ml/min) | Tiempo medio (horas) |
|---------------------|---------------------------------|----------------------|
| Diálisis peritoneal | 3-5                             | >24                  |
| CVVH                | 8                               | 12-20                |
| CVVHD               | 20                              | 7                    |
| Hemodiálisis        | 30                              | 1-4                  |
| ECMO                | 220                             | <0,5                 |

**Tabla IV: Diagnóstico diferencial de las hipoglucemias**

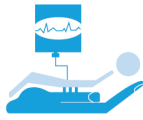
| Cuerpos cetónicos N/↓                                |  | Cuerpos cetónicos↑  | Hiperlactacidemia  |   | Enfermedad hepática  |
|--|--|---|--|---|--|
| AGL ↓  | AGL ↑                                  |   | Sin hepatomegalia  | Hepatomegalia aislada                     |  |
| - Hiperinsulinismo<br>- ↓hormonas contrarreguladoras | - Oxidación AG<br>- Trast. cetogénesis | - Hipoglucemia "cetótica"<br>- Acidurias orgánicas<br>- ↓ hormonas contrarreguladoras (>1 año)<br>- Glucogenosis tipo 0 y III | - Acidurias orgánicas<br>- Def. cetolisis<br>- Def.cadena respiratoria<br>- Trast. Oxidación AG cadena larga | - Glucogenosis<br>-Trast. gluconeogénesis | - Fructosemia<br>- Def. cadena respiratoria<br>- Oxidación AG cadena larga<br>- Tirosinemia tipo I |

**Tabla V. Diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica**

| C. cetónicos | Láctico | Otros ácidos orgánicos | Glucemia | Amonio | Posibles diagnósticos               |
|--------------|---------|------------------------|----------|--------|-------------------------------------|
| + / ++       | N / ++  | ++                     | Variable | N / ↑  | Acidurias orgánicas                 |
| +++          | N       | ++                     | Variable | N / ↑  | Déficit oxotiolasa                  |
| +++          | N / ↑   | ++                     | Elevada  | bajo   | Diabetes Mellitus                   |
| N / ++       | +++     | Variable               | Variable | N / ↑  | Déf. Cadena respiratoria, PDH       |
| N / ++       | ++      | Variable               | Baja     | N      | Trast. Gluconeogénesis/glicogenosis |
| bajos        | N / ++  | +                      | Baja     | N / ↑  | Trast. Oxidación AG                 |

**Figura I. Enfermedad hepática**


CDG: defectos congénitos de la glicosilación. AVBEH: atresia vía biliar extrahepática

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Calvo M, Artuch R, Macia E, et al. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16:405.
2. Fernandes J, Saudubray JM, van der Berghe G, Walter JH (Eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Springer 2006 (4<sup>th</sup> edition).
3. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006; 95:6
4. Palacios A, García O, García MT. Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *An Pediatr Contin*. 2008;6(6):347-352
5. Rogers. Inborn errors of metabolismo. En: *Pediatric Intensive Care*.
6. Sanjurjo P. Urgencias metabólicas en el periodo neonatal y del lactante. Madrid, Ergon 2004.
7. Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ediciones Ergon SA, Madrid 2006 (2<sup>a</sup> Edición).
8. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida (2<sup>a</sup> edición). Ergon 2009.