

ABORDAJE PRÁCTICO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Mireia del Toro Riera. Servei de Neurología Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

mdeltoro@vhebron.net

Guillem Pintos Morell. Servei de Pediatria. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

gpintos.germantrias@gencat.cat

Agustí Rodríguez-Palmero. Servei de Pediatria. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

INTRODUCCION

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son uno de los grupos de patologías en la edad pediátrica que, debido a su baja frecuencia individual y a su gran diversidad, determinan muchas veces una dificultad para su correcto diagnóstico y tratamiento a nivel de las consultas o centros de pediatría general. Sin embargo, el papel del pediatra es esencial para su diagnóstico ya que en muchas de ellas el pronóstico recae de forma significativa en la instauración precoz de un tratamiento específico.

El objetivo de esta sesión es revisar algunos síntomas y signos clínicos generales que pueden orientar hacia un posible EIM así como repasar el abordaje de las dos situaciones de descompensación más frecuentes en la edad pediátrica (acidosis láctica e hiperamonemia).

GENERALIDADES

Los EIM son un grupo de enfermedades debidas a un defecto genético que conlleva el fallo de una proteína que puede actuar como enzima, cofactor, transportador o receptor en una vía metabólica determinada.

Individualmente son consideradas como enfermedades raras o minoritarias (considerado como una incidencia menor de 1/5000 recién nacidos) pero, debido al gran número de entidades distintas, su incidencia acumulada es de 1/500 recién nacidos. Son enfermedades genéticamente determinadas, la mayoría con una herencia autosómico recesiva y de presentación frecuentemente multisistémica.

Los EIM se pueden clasificar desde diferentes aproximaciones:

- Según el tipo de presentación clínica:
 - Aguda o subaguda:
 - Tipo déficit energético
 - Tipo intoxicación
 - Crónica
 - Recurrente
- Según el tipo de vía metabólica que queda interrumpida:
 - enfermedades del metabolismo intermediario (hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos)
 - enfermedades de las organelas:
 - enfermedades mitocondriales
 - enfermedades lisosomales
 - enfermedades peroxisomales
 - enfermedades del aparato de Golgi.
 - otros: defectos de neurotransmisores...
- Según la edad de presentación:
 - Neonatal
 - Lactancia
 - Niño mayor
 - Adolescente-adulto

La fisiopatología de los EIM depende de la función y localización de la proteína que resulta comprometida:

- si es un enzima de las vías del metabolismo intermediario, se provoca la interrupción de una vía metabólica lo que conlleva, por un lado el acumulo de sustancias por encima del defecto y por otro el déficit del producto final de la vía.
- si es una proteína transportadora o de membrana se impide el correcto mantenimiento de la homeostasis celular
- si la proteína se encuentra en una organela celular la consecuencia principal será el acumulo de sustancias dentro de la célula
- si la alteración es a nivel de un receptor, aumentará la concentración de las sustancias dependientes de ese receptor y fallará el efecto deseado de su interacción

En función de la fisiopatología, existen diversas formas de presentación clínica:

a. Aguda o subaguda: Corresponde principalmente a los EIM que afectan a las vías del metabolismo de los principios inmediatos. Encontramos dos formas según la fisiopatología:

1. **Tipo Intoxicación**: se debe al acumulo de sustancias tóxicas que se encuentran anteriores al bloqueo metabólico. Se caracterizan por:
 - Periodo libre de síntomas
 - Clínica de vómitos, alteraciones neurológicas, fallo hepático, fallo renal... Con frecuencia estos síntomas pueden ser recurrentes.
 - Hallazgo de marcadores bioquímicos como la acidosis metabólica, la hiperamonemia u otras sustancias (ácidos orgánicos...).
 - Corresponden a las acidemias orgánicas, aminoacidopatías, alteraciones del ciclo de la urea y alteraciones de los hidratos de carbono.
2. **Tipo déficit energético**: los síntomas son debidos a un defecto en la obtención final de energía o en su utilización.
 - Suelen desencadenarse en situaciones de aumento de los requerimientos o en ayuno
 - Afectan a los órganos con mayor demanda energética (músculo, hígado, corazón y SNC): rechazo de aliemnto, hipotonía, fallo muscular, miocardiopatía.
 - Análíticamente predominan la hipoglucemia y la hiperlactacidemia.
 - Incluyen las glucogenosis y defectos de la neoglucogénesis, beta-oxidación de los ácidos grasos, alteraciones del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria mitocondrial.

b. Crónica: Corresponde a los defectos metabólicos relacionados con la síntesis y el catabolismo de **moléculas complejas** (enfermedades lisosomales y peroxisomales, alteraciones del metabolismo del colesterol, defectos de α 1-antitripsina y trastornos de la glicosilación de las proteínas).

El diagnóstico de los EIM se inicia con la sospecha clínica en la que reside la responsabilidad del pediatra general. El amplio número de síntomas y signos clínicos hace que en ocasiones se retrase el inicio de las exploraciones complementarias más específicas, por lo que se requiere un alto índice de sospecha. Algunos datos de la historia clínica (consanguinidad, antecedentes de muerte súbita) pueden alertar del diagnóstico. Posteriormente hay que completar el estudio con las exploraciones complementarias pertinentes según la afectación del paciente. En cuanto al laboratorio más específico, en caso de sospecha de alteración del metabolismo intermediario, un análisis de sangre y orina completo debe incluir siempre un perfil metabólico básico (amonio, estatus redox, aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina). En estos casos y dada la dificultad en la interpretación de los resultados cuando no son correctamente procesadas las muestras es recomendable realizarlo en centros especializados en el estudio de los EIM. El segundo nivel de estudio metabólico correspondería a los análisis más específicos en función de la sospecha diagnóstica (en sangre, orina o LCR) y por último los estudios enzimáticos y genéticos en diferentes tejidos que confirmarán el diagnóstico final.

Las distintas estrategias terapéuticas dependen del tipo de EIM. En grandes líneas las herramientas para el tratamiento de las que disponemos en la actualidad son:

- **medidas dietéticas:** dietas especializadas con restricción de algunos elementos y suplementos externos específicos. Son dietas en ocasiones complejas que requieren del aprendizaje por parte de la familia y de una supervisión estrecha desde el equipo de nutrición. Dadas las dificultades alimentarias de muchos pacientes en ocasiones es preciso recurrir a sondas nasogástricas o gastrostomías para asegurar el correcto cumplimiento.
- **fármacos:** existen diversos fármacos que tienen como objetivo la disminución de la cantidad de sustrato, de su toxicidad, o el estímulo potencial del enzima residual.
- **terapia de reposición enzimática:** se trata de la administración directa por vía endovenosa del enzima deficitario, con una determinada periodicidad (semanal o quincenal). Es una terapia efectiva para el tratamiento de algunas enfermedades lisosomales y su limitación principal es el no atravesar la barrera hematoencefálica y por lo tanto no mejorar el pronóstico neurológico.
- **trasplante: hepático, renal o medular.** Es una técnica con unas indicaciones muy precisas en el campo de los EIM. El trasplante hepático puede ser necesario en el caso de tirosinemias con hepatocarcinoma y en algunos defectos del metabolismo intermedio que no se controlan bien con las medidas habituales. El trasplante de médula ósea está indicado en algunas enfermedades lisosomales con poca afectación neurológica y el trasplante renal queda restringido a algunos EIM de manifestaciones renales exclusivas.

SINTOMAS CLÍNICOS

A pesar de que los EIM pueden afectar a cualquier órgano y por ello resulta imposible recoger todas las posibles formas de presentación o afectación, en la tabla 1 se recogen los síntomas y signos clínicos más frecuentes o característicos.

Tabla I. Síntomas y signos de los EIM

GENERALES	
Rasgos dismórficos	Alt. metabolismo del colesterol Trastornos de la glicosilación Enfermedades peroxisomales Enfermedades lisosomales Enfermedades mitocondriales
Olor especial	Acidemias orgánicas
Anomalías del cabello	Enfermedad de Menkes Mucopolisacaridosis Aciduria arginico-succinica
Anomalías de la piel	Déficit de biotinidasda Enfermedades lisosomales
Retraso pondoestatural y RCIU	Casi todos los EIM
CARDIOVASCULARES	
Arritmias	Déficit de vitamina B1 Enfermedades mitocondriales Trastornos endocrinos
Miocardopatía	Trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos Enfermedades lisosomales Enfermedades mitocondriales
Taponamiento	Trastornos de la glicosilación
GASTROINTESTINALES	
Dolor abdominal	Intolerancia a la lactosa

	Porfirias Tirosinemia tipo I
Diarrea	Déficit de sucrosa isomaltasa
Malabsorción	Alt. metabolismo de los ácidos biliares Enfermedad de Refsum Trastornos de la glicosilación Enfermedades mitocondriales
Pancreatitis	Acidemias orgánicas Intolerancia proteína lisinurica Enfermedades mitocondriales
HEPATICOS	
Hepatoesplenomegalia	Enfermedades lisosomales Glucogenosis T. ciclo de la urea Alt. metabolismo de los ácidos biliares
Ictericia colostática	Déficit de α 1-antitripsina Enfermedad de Byle Alt. metabolismo de los ácidos biliares Enfermedades peroxisomales Enfermedades lisosomales Trastornos de la glicosilación Trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos Alt. metabolismo del colesterol
Cirrosis	Galactosemia Glucogenosis Tirosinemia Alt. metabolismo de los ácidos biliares Enfermedades peroxisomales Enfermedades lisosomales Trastornos de la glicosilación Trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos Alt. metabolismo del colesterol
NEUROLÓGICOS	
Microcefalia	Enfermedades mitocondriales Déficit de sulfito-oxidasa Déficit de GLUT 1 Lipofuccinosis cerioidea neuronal Secuelas de hiperamonemia Secuelas de hipoglucemia Enfermedades peroxisomales
Macrocefalia	Aciduria glutárica tipo I Aciduria 2 hidroxiglutárica Enfermedad de Canavan Enfermedades lisosomales
Distonía	Enfermedades mitocondriales Acidemias orgánicas Aciduria glutárica tipo I Defectos del metabolismo de las pterinas
Hipotonía relevante	Enfermedades peroxisomales Enfermedades mitocondriales Enfermedades lisosomales (Pompe) T. metabolismo purinas/pirimidinas T. beta oxidación de los ácidos grasos Acidemias orgánicas

	T. neurotransmisores
Regresión neurológica	Enfermedades lisosomales Enfermedades mitocondriales Déficit de biotinidasa Lipofuccinosis ceroidea neuronal Acidemias orgánicas Argininemia
Retraso del lenguaje y/o rasgos autísticos	T. del metabolismo de la creatina Aciduria 4 OH butírica T. metabolismo de las purinas
Trastornos psiquiátricos	T. del ciclo de la urea Hiperhomocisteinemia Mucopolisacaridosis tipo III Enfermedad de Hartnup
Epilepsia	Déficit de sulfito-oxidasa Hiperglicinemia no cetósica atípica Déficit de piridoxina-piridoxal fosfato T. del metabolismo de la creatina Déficit de biotinidasa Lipofuccinosis ceroidea neuronal Enfermedades peroxisomales Enfermedad de Menkes
Signos de afectación cerebelosa	Enfermedades mitocondriales T. de la glicosilación de las proteínas T. metabolismo de purinas/pirimidinas Aciduria 4 hidroxibutírica
Accidente vascular cerebral	Enfermedades mitocondriales Enfermedad de Menkes Enfermedad de Fabry Homocistinuria
OFTALMOLÓGICOS	
Cataratas	Enfermedades mitocondriales Galactosemia Enfermedades lisosomales
Alteraciones corneales	Enfermedades lisosomales Cistinosis Tirosinemia Enfermedad de Wilson
Luxación del cristalino	Homocistinuria Alt. metabolismo del colesterol
Anomalías retinianas	Enfermedades mitocondriales Enfermedades peroxisomales Enfermedades lisosomales Trastornos de la glicosilación
Mancha rojo-cereza	Enfermedades lisosomales
RENALES	
Litiasis	Cistinuria Hiperoxaluria Alt. Metabolismo de las purinas
Síndrome hemolítico-urémico	Déficit de cobalamina C
Acidosis tubular renal	Academia metilmalónica Déficit de piruvato carboxilasa
Síndrome de Fanconi	Fructosemia Galactosemia Tirosinemia

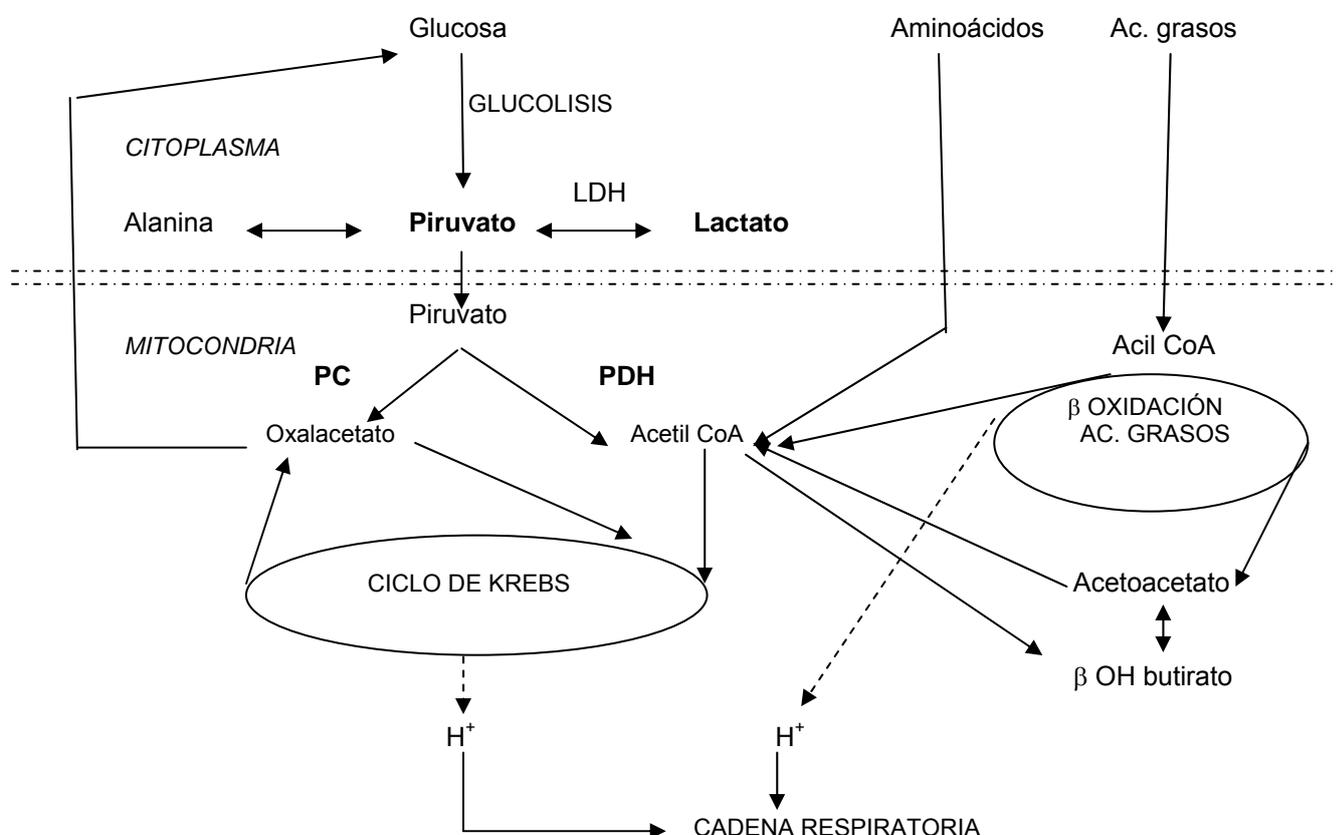
	Cistinosis Enfermedades mitocondriales Enfermedad de Fabry
HEMATOLOGICOS	
Pancitopenia	Enfermedad de Gaucher Déficit de cobalamina C Síndrome de Pearson Glucogenosis Ib Academia metilmalónica
Coagulopatía	Galactosemia Tirosinemia Déficit de alfa 1 antitripsina Hemocromatosis Glucogenosis I Enfermedad de Gaucher
EIM DE PRESENTACIÓN NEONATAL	
Hydrops fetal	Enfermedades lisosomales Alt. enzimáticas eritrocitarias Hemocromatosis Enfermedades mitocondriales T. de la glicosilación de las proteínas Glucogenosis IV
Deterioro neurológico	Aminoacidopatías Academias orgánicas Alteraciones ciclo de la urea
Convulsiones	Alteraciones de los neurotransmisores Hiperglicinemia no cetósica Déficit de cofactor molibdeno Hiperamonemias
Insuficiencia hepática	Galactosemia Tirosinemia T. de la glicosilación de las proteínas Alt. metabolismo de los ácidos biliares Enfermedades mitocondriales
Alteraciones cardíacas	T. beta oxidación de los ácidos grasos Enfermedades mitocondriales
Hipoglucemias persistentes	T. beta oxidación de los ácidos grasos Hiperinsulinismo Glucogenosis

ACIDOSIS LACTICA

Los términos de hiperlactacidemia y acidosis láctica se utilizan indistintamente para designar una situación en que los valores de ácido láctico en plasma son superiores a los considerados como normales. Siendo estrictos, la utilización del concepto de acidosis implicaría una disminución del pH sanguíneo por debajo de 7.35 acompañada por un aumento del anion gap por encima de 12 mEq/L. La ausencia de acidosis metabólica no descarta la existencia de una hiperlactacidemia moderada

El ácido láctico que circula en el organismo es el producto terminal del metabolismo anaerobio de la glucosa. El lactato se produce por reducción del piruvato mediante la deshidrogenasa láctica (LDH) y es siempre eliminado por el proceso inverso. La producción diaria de lactato en condiciones normales de vida aerobia es de 10-15 mEq/kg/24 h, equivalentes a unos 115 g/día en el adulto

Figura 1. PRINCIPALES VÍAS METABÓLICAS RELACIONADAS CON EL LACTATO.



A un pH tisular de 7.2 - 7.4, el ácido láctico se encuentra esencialmente en forma de lactato. En el individuo normal bien oxigenado y perfundido, el lactato sanguíneo oscila entre 0.4 y 1.8 mmol/L y no varía de forma apreciable con el ayuno, la alimentación o los procesos infecciosos intercurrentes. Sí que se ha comprobado que el llanto, en niños sin patología de base, puede aumentar significativamente los niveles de lactato.

Patogenia

Existen diversas causas por las que podemos encontrar un aumento de lactato en plasma.

1. En primer lugar se encuentran los errores congénitos de vías metabólicas relacionadas, directa o indirectamente, con el lactato. Existen cuatro grupos de problemas metabólicos principales a considerar: trastornos en la síntesis de glucógeno, trastornos en la neoglucogénesis, alteraciones en el metabolismo del piruvato y trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial. Además, podemos encontrar elevaciones de lactato de forma

secundaria en otros ECM: acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea y alteración en la β -oxidación de ácidos grasos.

2. En segundo lugar, en ausencia de ECM, se pueden producir aumentos de lactato en las situaciones que comportan una oxigenación insuficiente de los tejidos y, por lo tanto, la puesta en marcha de la catabolización anaerobia de la glucosa. Igualmente, se pueden presentar situaciones en las que existe un defecto en la utilización del ácido láctico.
3. No obstante, la causa más frecuente de un valor elevado de lactato en plasma es el aporte exógeno terapéutico (en particular en forma de Ringer lactato) o, con mayor frecuencia, el defecto en la extracción o procesamiento de la muestra.

Todo ello debe ser siempre considerado antes de dar valor a una determinación patológica de lactato en sangre y por tanto, es conveniente repasar las condiciones óptimas de obtención y manejo de las muestras:

- paciente en reposo, calmado, tranquilo y sin llanto
- extracción sin torniquete
- colocación inmediata de la muestra en fluoruro sódico y oxalato
- conservación rápida en frío (hielo) hasta su procesamiento con ácido perclórico

Tabla 2. CAUSAS DE HIPERLACTACIDEMIA EN LA INFANCIA

<p>1. Defecto de extracción o procesamiento de la muestra</p> <p>2. Aporte exógeno de lactato</p> <p>3. Errores congénitos del metabolismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial - trastornos de la glucogenosíntesis - trastornos de la neoglucogénesis y glucogenosis tipo I - trastornos del metabolismo del piruvato: <ul style="list-style-type: none"> . déficit de piruvato carboxilasa . déficit de piruvato deshidrogenasa . defectos del ciclo de Krebs - otros ECM que pueden cursar con hiperlactacidemia: <ul style="list-style-type: none"> - trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos - glucogenosis tipo III - acidurias orgánicas - trastornos del ciclo de la urea <p>4. Causas secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - situaciones que comportan un exceso de producción de ácido láctico: <ul style="list-style-type: none"> . glucolisis anaerobia rápida: <ul style="list-style-type: none"> ejercicio convulsiones . anoxia tisular: <ul style="list-style-type: none"> hipoxia anemia hipotensión intoxicaciones - situaciones que conllevan un defecto de utilización: <ul style="list-style-type: none"> fallo hepático fallo renal alteración en el transporte a hígado o riñón

Acidosis lácticas primarias

Los principales ECM que cursan con acidosis láctica son los que afectan al metabolismo energético. Los más comunes son los defectos relacionados con el metabolismo del piruvato y los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial y son, en general, en los que encontramos los niveles más elevados de lactato.

Manifestaciones clínicas

Podemos distinguir un conjunto de síntomas y signos comunes a los diferentes grupos patogénicos: retraso de desarrollo pondoestatural, hipotonía, retraso psicomotor y crisis de descompensación en forma de episodios de coma.

Por otro lado, existen otros síntomas que sin ser comunes, son muy sugestivos de un defecto enzimático específico: retinitis pigmentaria en los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial (CR); dismorfia facial, malformaciones cerebrales y episodios de ataxia en el déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) y los vómitos cíclicos son frecuentes en los trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos (β -OAG).

A semejanza de lo que sucede con otros errores ECM, la sintomatología puede aparecer o ponerse de manifiesto durante episodios de descompensación inducidos por distintas situaciones. Los trastornos de la CR suelen empeorar también con situaciones de aumento de los requerimientos energéticos o con sobrecargas de glúcidos. La sobrecarga lipídica descompensa los trastornos de la β -OAG y el ayuno los defectos de la gluconeogénesis, algunas glucogenosis y de nuevo, los trastornos de la β -OAG.

Tabla 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS ECM QUE CURSAN CON HIPERLACTACIDEMIA

	PC	PDH	CR	NGG	GIII	OAG
Generales						
Retraso de crecimiento	•	•	•	•		•
Crisis de hipoglucemia			•	•	•	•
Vómitos cíclicos						•
Apneas		•				
Muerte súbita			•	•		•
Dismorfias faciales		•				
Coma metabólico						
Neonatal	•	•	•			
Lactante	•	•	•	•		•
Afectación SNC						
Retraso psicomotor	•	•	•			
Encefalopatía progresiva	•	•				
Ataxia		•	•			
Crisis comiciales	•	•	•	•		
Malformaciones SNC		•				
Lesiones orgánicas SNC		•				
Accidentes vasculares SNC			•			
Afectación muscular						
Hipotonía	•	•	•	•	•	•
Miopatía		•	•		•	•
Crisis mioglobulinuria			•		•	•
Miocardopatía			•		•	•
Afectación multisitémica						
Hepatopatía	•		•	•	•	
Neuropatía periférica		•				
Síndrome de Reye			•	•		•
Tubulopatía renal			•			
Retinitis pigmentaria			•			

PC: déficit de piruvato carboxilasa

PDH: déficit de piruvato deshidrogenasa

CR: trastorno de la cadena respiratoria mitocondrial

NGG: trastornos de la neoglucogénesis (incluye la glucogenosis tipo I)

GIII: glucogenosis tipo III
 OAG: trastornos de la β oxidación de ácidos grasos

Aproximación diagnóstica

La sospecha diagnóstica de un ECM con afectación del metabolismo energético, se presenta ante todo niño con hiperlactacidemia, especialmente si se acompaña de síntomas neurológicos o de afectación multisistémica. Tras una primera aproximación clínica básica, el diagnóstico se basa principalmente en pruebas bioquímicas, pero debe complementarse con otras exploraciones (técnicas de neuroimagen, pruebas neurofisiológicas, estudios cardiológicos) dependientes del tipo de afectación clínica del paciente.

Estudios metabólicos básicos

En todos los pacientes en que se haya objetivado una elevación de ácido láctico en plasma, especialmente en aquellos en que la clínica no sea sugestiva de un trastorno metabólico, el primer paso para iniciar una correcta aproximación diagnóstica es la repetición de la determinación de la concentración de lactato en condiciones óptimas. La extracción debe ser en ayunas y, en la misma, puede procederse a determinar otros parámetros que ayudarán a la orientación inicial del problema.

Tabla 4. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN LAS ACIDEMIAS LÁCTICAS

1. Analítica basal:	<ul style="list-style-type: none"> - ác. láctico - ác. pirúvico - β hidroxibutirato - acetoacetato - equilibrio ácido-base - glucemia - función hepática y renal - electrolitos - creatincinasa - amonio
2. Estudio metabólico básico:	<ul style="list-style-type: none"> - aminoácidos en plasma - aminoácidos en orina - ácidos orgánicos en orina - carnitinas en plasma - acilcarnitinas en orina - acilglicinas en orina - ácido láctico y pirúvico (pre y postprandial)
3. Pruebas de provocación:	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrecarga oral de glucosa - Prueba de ayuno - Prueba de ejercicio
4. Confirmación diagnóstica:	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis enzimático: biopsia de piel para cultivo de fibroblastos biopsia muscular biopsia hepática - Análisis DNA: sangre y tejidos

Es importante tener en cuenta que una determinación basal de lactato extraída en condiciones óptimas y con resultado normal, no excluye la existencia de un problema metabólico. Existen diversos ECM en los que el valor de lactato es normal en ayunas pero aumenta, de forma significativa, tras la ingesta o el esfuerzo.

Es útil tener en cuenta dos criterios que ayudan a orientar inicialmente la vía metabólica afectada: el momento de máxima elevación del ácido láctico con relación a la ingesta y el estado de óxido-reducción citoplasmática (ratio láctico/pirúvico) y mitocondrial (ratio butírico/acetoacetato).

Tabla 5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL BIOQUÍMICO

Láctico Basal	Láctico postprandial	Ratio L/P	Ratio B/AA	Cuerpos cetónicos	Glicemia en ayunas	Defecto Metabólico
N / ↑↑↑	↑↑↑	N / ↑↑	N / ↑↑	↑↑	N	CR
N / ↑↑	↑↑↑	N/↓	N	N	N	PDH
N / ↑↑	↑	N	N	N	N	PC _A
N / ↑↑	↓	N / ↑	N / ↓	↑↑	↓	PC _B
N / ↑↑	N	N	N	N / ↑	↓↓	NGG, GN I
N	↑↑	N	N	↑↑	↓↓	GN III
N / ↑	↓	N	N	↓↓	↓↓	OAG
N / ↑↑	↑↑	N / ↑	N / ↑	↑↑	N	Ac. Org.

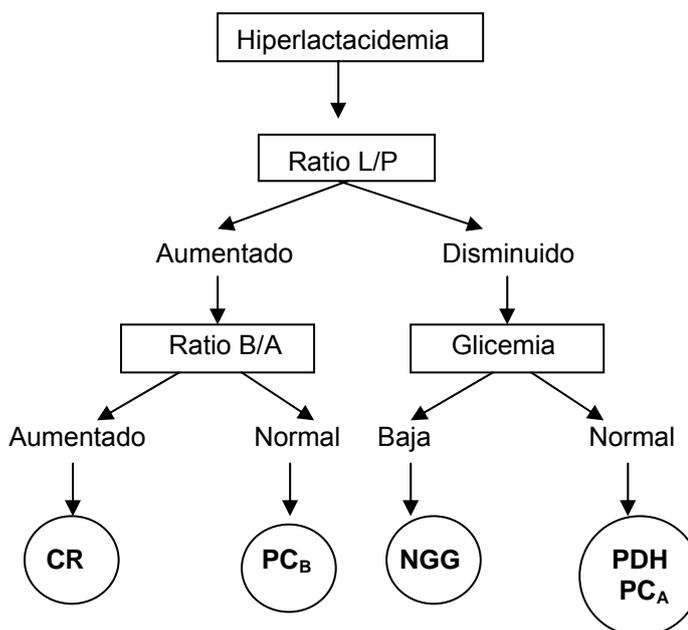
N: normal ↑: aumentado ↓: disminuido

Ac.Org: acidurias orgánicas

PCa: Déficit de piruvato deshidrogenasa tipo A

PCb: Déficit de piruvato deshidrogenasa tipo B

Figura 3. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON HIPERLACTACIDEMIA



En casos de hiperlactacidemia moderada con afectación neurológica es útil el estudio de lactato en líquido cefalorraquídeo, pudiendo encontrarse valores de lactato superiores a los plasmáticos en los déficits de PDH y cadena respiratoria.

Pruebas dinámicas

Consisten en diferentes pruebas que colocan al organismo en situaciones de estrés metabólico y que deben ser practicadas bajo estricto control médico. Son la prueba de sobrecarga oral de glucosa, el test de ayuno y el test de ejercicio.

Diagnóstico de confirmación

El diagnóstico de confirmación requiere el estudio enzimático o molecular en diferentes tejidos: cultivos de fibroblastos, muestras de tejido muscular o hepático y sangre de la que se extrae el DNA leucocitario. Si se sospecha una enfermedad que afecte al DNA mitocondrial puede ser necesario el estudio del músculo esquelético.

Aproximación terapéutica

Desde el punto de vista terapéutico, existen dos grupos de pacientes con hiperlactacidemia:

- en el primer grupo, es posible la intervención metabólica sobre el ECM que provoca el aumento de lactato: los defectos de la neoglucogénesis, glucogenolisis y de la β -OAG se benefician de un adecuado aporte de hidratos de carbono y unas pautas dietéticas y farmacológicas concretas.
- para el segundo grupo, que incluye el déficit de PDH y los trastornos de cadena respiratoria mitocondrial, no existe un tratamiento satisfactorio. En estos casos, el manejo se basa en intentar favorecer la vía energética deficitaria o potenciar las vías metabólicas alternativas para así disminuir los niveles de lactato.

En casos de descompensación metabólica se debe:

- cuidar los aportes de hidratos de carbono, valorando la posibilidad de utilizar sustratos energéticos alternativos (lípidos y aminoácidos) incluso por vía parenteral.
- administrar **bicarbonato** en función de las necesidades del paciente. No realizar correcciones excesivamente rápidas de la acidosis metabólica que comporten una acidosis paradójica a nivel del SNC. Es importante tener en cuenta la posibilidad de una deshidratación hipernatrémica que contribuya a un empeoramiento de la situación metabólica y del estado neurológico del niño.

En los ECM con hiperlactacidemia que no tienen un tratamiento de base satisfactorio, se han ensayado:

- **vitaminas y cofactores:** son un grupo de sustancias que actúan como cofactores en diferentes vías metabólicas. Debido a su bajo coste y riesgo y su potencial efecto benéfico se recomienda su uso en pacientes con debut de enfermedades metabólicas de forma más amplia si no se conoce el diagnóstico y más específica si ya existe una orientación clínica
- **dietas cetogénicas** que tienen como objetivo la obtención de energía derivada de las grasas, con aumento de los niveles de cuerpos cetónicos. Los resultados han sido desiguales y parece que puede ser beneficioso en algunos casos de defectos de PDH.
- **dicloroacetato:** Este fármaco es un inhibidor de la PDH kinasa, con lo que bloquea la inactivación de la PDH, estimulando su actividad catalítica. Existen muchos estudios que objetivan una disminución del lactato plasmático, pero la correlación con la mejoría clínica sigue siendo difícil de establecer.

HIPERAMONEMIA

Se considera como hiperamonemia un aumento de los niveles plasmáticos de amonio en plasma por encima de 50 micromol/L o 90 microg/dL. En el período neonatal puede considerarse normal hasta 110 micromol/L o 190 microg/dL. La extracción debe realizarse en reposo y procesarse en hielo y en menos de 1 hora.

Causas de hiperamoniemia

1. Hiperamoniemia primaria:

- Defectos de los enzimas del ciclo de la urea (NAGS, CPS, OCT, AS, AL y arginasa).
- Defectos de transporte intermediario del ciclo de la urea: lisinuria con intolerancia a proteínas y síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamoniemia (HHH), y déficit de Citrina (transportador de aspartato).

2. Hiperamoniemia secundaria:

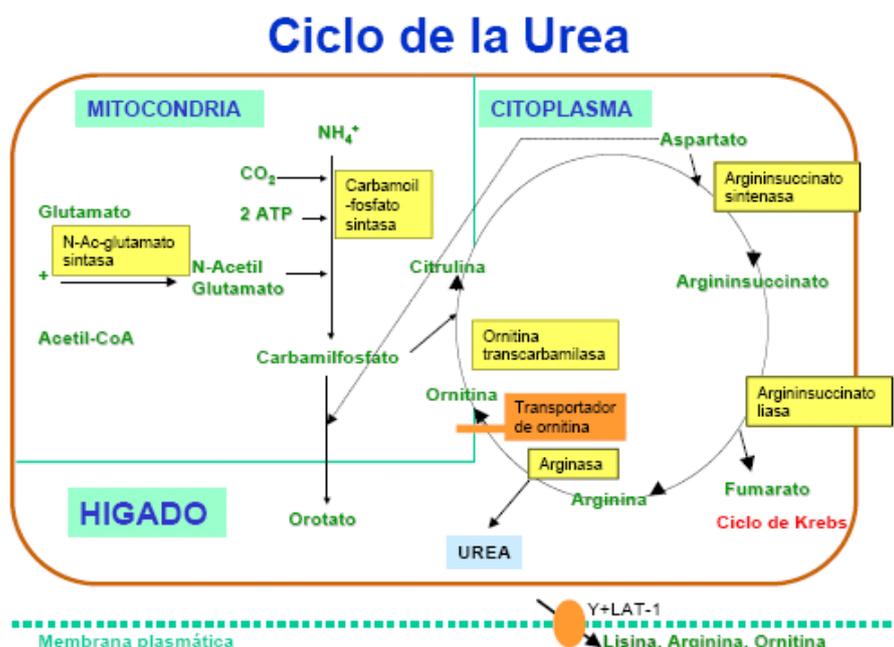
a. De causa hereditaria:

- Acidemias orgánicas: Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos ramificados. Defectos del metabolismo de la cobalamina. Deficiencias de biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa.
- Deficiencia de piruvato carboxilasa. Deficiencia de piruvato deshidrogenasa.
- Deficiencias de la B-oxidación de los ácidos grasos.
- Aciduria piroglutámica.

b. Adquiridas:

- Alimentación parenteral
- Síndrome de Reye.
- Tratamiento con valproato.
- Suministro de arginina insuficiente (malnutrición).
- Derivaciones hepáticas (malformaciones, cirrosis).
- Insuficiencia hepática (infección, intoxicación).
- Quimioterapia

Figura 4. CICLO DE LA UREA



Formas de presentación clínica

Consideramos hiperamoniemia significativa un valor de amonio plasmático $>150 \mu\text{mol/L}$ durante el periodo neonatal y $> 80 \mu\text{mol/L}$, posteriormente (aunque, evidentemente, depende de los valores de referencia de cada laboratorio).

Durante el período neonatal, los recién nacidos pueden presentarse, típicamente después de algunos días de aparente normalidad, pero dentro de la primera semana de vida, con un cuadro tipo intoxicación neurológica con obnubilación, rechazo del alimento, hiperventilación, letargia y coma.

Las presentaciones tardías son relativamente frecuentes durante la infancia con cuadros clínicos muy variados, desde fallo de medro, aversión a las proteínas, vómitos cíclicos, elevación de transaminasas, episodios intermitentes de ataxia, convulsiones y síntomas psiquiátricos, a un síndrome de Reye con fallo hepático fulminante y coma neurológico. Las formas de presentación tardías pueden verse incluso en adolescentes y adultos, sobre todo en forma de trastornos psiquiátricos, de comportamiento, y en forma de encefalopatía recurrente desencadenada por situaciones de estrés catabólico.

Diagnóstico

Una vez confirmada la hiperamonemia, el perfil de aminoácidos en plasma y de ácidos orgánicos en orina orientará hacia el defecto metabólico específico, aunque la confirmación final se obtendrá tras los estudios enzimáticos o genéticos.

Como regla general:

- hiperamonemia superior a 300 $\mu\text{mol/L}$, sin acidosis orienta a un posible trastorno del ciclo de la urea
- hiperamonemia inferior a 300 $\mu\text{mol/L}$, con acidosis metabólica orienta a una posible acidemia orgánica
-

El patrón bioquímico típico de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) es el de una presentación neonatal, durante la primera semana de vida, después de unos días de aparente normalidad, con cifras de amonio $>300 \mu\text{mol/L}$, sin acidosis metabólica, a veces con alcalosis respiratoria, y con una glutamina plasmática $>1000 \mu\text{mol/L}$. Los defectos enzimáticos intramitocondriales presentan citrulina plasmática disminuida, y aumento de orotato cuando el carbamil fosfato está incrementado. Los defectos enzimáticos citoplasmáticos presentan una citrulina plasmática elevada, y cuando se encuentra argininosuccínico en orina es diagnóstico de déficit de ASL. En general los TCU presentan unos valores de arginina plasmática disminuídos, excepto en el déficit de arginasa. La hiperornitinemia con homocitrulinuria es típica del síndrome HHH y, en cambio, la hipoornitinemia e hipoargininemia se presentan en la lisinuria con intolerancia a proteínas, donde existe un aumento de la excreción tubular renal de los aminoácidos dibásicos (arginina, ornitina y lisina). El perfil de aminoácidos en plasma puede ser diagnóstico en el déficit de OTC, ASS, ASL, LPI, y HHH, sin embargo para el diagnóstico de las deficiencias de NAGS y CPS1 se requieren estudios enzimáticos y moleculares.

Tratamiento

1. Medidas generales:

- Suspender el aporte proteico, como máximo durante 48 horas
- Asegurar el aporte calórico en forma de glucosa (10-15 mg/kg/min) con insulina si es preciso.
- Medidas de soporte según el estado del paciente.

2. Tratamiento específico de la hiperamonemia:

- arginina i.v. : 600 mg/kg
- benzoato sódico i.v: 500 mg/kg/día
- fenilbutirato sódico v.o o i.v: 500 mg/kg/día
- ácido carglúmico v.o: 100 mg/kg/día
- L-Carnitina i.v. a 100 mg/kg/día

3. Métodos de depuración extrarenal de amonio:

Valorarlo cuando el amonio inicial sea superior a 350 $\mu\text{mol/L}$ y no se consigue un descenso significativo de los niveles en 2 horas con el tratamiento farmacológico. Cuando el amonio inicial es superior a 500 $\mu\text{mol/L}$ debe considerarse de entrada e iniciar los pasos para su realización.

Los métodos de mayor rendimiento son la hemodiafiltración venovenosa continua, la hemodiálisis con ultrafiltración y la ECMO con hemodiafiltración en niveles por encima de 1000 $\mu\text{mol/L}$.

Debido a la urgencia que supone el tratamiento de la hiperamonemia para evitar el riesgo de secuelas neurológicas, es conveniente el traslado de los pacientes a los centros de referencia en el menor tiempo posible.

BIBLIOGRAFIA

1. J.-M. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006 29:261–274
2. Leonard JM, Morris AW. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Pædiatrica*, 2006; 95: 6- 14
3. Levy PA. Inborn errors of metabolism: overview. *Pediatr Rev* 2009; 30:131-137
4. Ruiz Pons M, Santana Vega C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Ped Esp* 1998; 56:39-52
5. Del Toro M, Roig M. Acidemias lácticas. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Madrid: Ergon.2009
6. Robinson BH. Lactic acidemia (disorders of pyruvate carboxilase, pyruvate dehydrogenase). En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th edn. New York: McGraw-Hill, 1995:1479-1499.
7. Robinson B.H. Lactic acidemia and mitochondrial disease. *Molec Genet Metab* 2006; 89: 3-13
8. Poggi-Travert F, Martin D, Billete de Villemeur T, Bonnefont JP, Vassault A, Rabier D, et al. Metabolic intermediates in lactic acidosis: compounds, samples and interpretation. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 478-488
9. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:407-414.
10. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:183-8