

## Algoritmo clínico-biológico para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo en neonatos enfermos

María Eugenia Vega Hernández,\* Raquel Chávez Torres,\*\*

### RESUMEN

La identificación de los errores innatos del metabolismo se facilita, en parte, con el desarrollo de programas de tamizaje y una actitud constante de sospecha clínica y acceso a un laboratorio especializado. Esto ha obligado a diseñar para los clínicos, métodos sencillos de tamizaje y guías para buscar en los pacientes marcadores biológicos, ordenando estas acciones conforme a un algoritmo clínico-biológico. De esta manera ha sido posible identificar errores innatos del metabolismo en la etapa neonatal. La complejidad de estas investigaciones requiere la estrecha colaboración de un equipo multidisciplinario para integrar de manera razonada los signos clínicos con los marcadores bioquímicos.

**Palabras clave:** Errores innatos del metabolismo, diagnóstico, neonatal tamiz metabólico selectivo.

### SUMMARY

*Detection of inborn errors of metabolism relies only in part on screening programs and depends primarily on a high index of clinical suspicion and coordinated access to expert laboratory services. This makes it absolutely necessary to teach primary care clinicians a simple method of clinical screening and a protocol for collecting biologic markers to apply the clinical-biological algorithm for the diagnosis of inborn errors of metabolism in critically ill newborns. The growing complexity of such investigations needs close collaboration within a multidisciplinary team to link clinical data with the biological findings.*

**Key words:** Error of metabolism, neonatal diagnosis, metabolic screening.

Las enfermedades genéticas se clasifican en monogénicas o mendelianas, mitocondriales o de herencia materna, cromosómicas y de origen multifactorial. Dentro de las monogénicas se encuentran los Errores Innatos del Metabolismo (EIM).<sup>1</sup>

La frecuencia de los EIM es variable y en países como México aún no se cuenta con estudios epidemiológicos en población abierta, con cobertura nacional, para conocer la incidencia de estas enfermedades.<sup>2,3</sup> Aunque se puede considerar que estas enfermedades son poco frecuentes y aisladas, aunque en conjunto puedan representar un problema de salud pública<sup>4-6</sup> (Cuadro 1).<sup>7</sup>

### El genoma humano

En el genoma humano se estiman, aproximadamente, 100 mil genes estructurales, considerando que hay un número aproximado de 400 mutaciones por gen, cabe considerar que hay 40 millones de posibles mutaciones. Hasta el momento existen 6,000 genes catalogados<sup>1</sup> y el número aproximado de síndromes monogénicos es de 4,500; de éstos se conocen sólo alrededor de 400 errores innatos del metabolismo (EIM), de los que es posible hacer el diagnóstico prenatal únicamente en 200.<sup>8</sup>

### Definición

Los EIM es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias causadas por alteraciones de origen genético, las que producen modificaciones en la estructura y función de moléculas proteicas específicas, con consecuencias clínicas y patológicas. Las enfermedades metabólicas resultan de la deficiencia de una enzima con la subsecuente acumulación de un compuesto eventualmente tóxico o

\* Departamento de Genética.

\*\* Servicio de Neonatología Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

**Cuadro 1. Errores innatos del metabolismo detectados por análisis espectrométrico de masa Tandem de acylcarnitinas y aminoácidos.<sup>7</sup>**

Defecto enzimático	Número McKusick	Incidencia
Dehidrogenasa acyl-CoA cadena corta	201470	?
Dehidrogenasa acyl-CoA cadena media	201450	1:8000
Dehidrogenasa acyl-CoA cadena muy larga	201475	?
Dehidrogenasa 3-hydroxyacyl-CoA cadena larga	143450	?
Reductasa 2,4-dienoyl-CoA cadena larga	222745	?
Glutaryl-CoA dehidrogenasa	231670	1:30,000
Dehidrogenasa múltiple acyl-CoA	305950	?
Propionyl-CoA carboxilasa	232050	1:50,000
Metilmalonil-CoA mutasa	251100	1:48,000
Isovaleryl-CoA dehidrogenasa	243500	1:50,000
Dehidrogenasa cetoácido cadena ramificada	248600	1:185,000
Fenilalanina hidroxilasa	261600	1:8,000
Tirosinemia tipo I	276700	1:100,000
Hiperglicinemia no cetósica	238300	1:55,000
3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa	246450	?
Citrulinemia	215700	1:250,000
B-Cetotilasa	203750	?
3-Metilcrotonil-CoA carboxilasa	210200	?
Enfermedad orina jarabe de maple	248600	1:290,000
Carnitin palmitoiltransferasa I	600528	?
Carnitin palmitoiltransferasa II	600650	?

el almacenamiento de un sustrato, con disminución de los metabolitos ulteriores al bloqueo e incremento de los producidos por vías metabólicas alternas.<sup>8</sup>

Noventa y cinco por ciento de ellos se transmiten con un patrón autosómico recesivo, es decir, cuando los padres son portadores del gen que ha mutado; en tal caso hay en cada embarazo 25% de probabilidad de que el feto resulte afectado.<sup>9</sup>

### Grupos para estudio clínico

Los estudios clínicos para la detección de EIM en la etapa perinatal se realizan en:

I. Población neonatal abierta cuando el tamizaje se hace de manera obligatoria en todo niño recién nacido, para hacer la detección oportuna del hipotiroidismo congénito.<sup>10</sup> Es posible incluir, también la detección de hiperplasia adrenal congénita, de galactosemia y de aminoacidopatías.<sup>3,11</sup> Actualmente en México se ha extendido el tamiz neonatal a 40 enfermedades metabólicas.<sup>7,12</sup>

II. Población neonatal seleccionada. Se realiza aplicando el tamiz metabólico de manera selectiva, en neonatos enfermos.<sup>13,14</sup>

III. Familias con un EIM confirmado. Tanto para la detección de heterocigotos como para el diagnóstico prenatal de fetos afectados.<sup>15</sup>

En esta revisión se hará especial referencia al abordaje clínico-biológico del grupo II para detectar los EIM en neonatos de alto riesgo.

### Clasificación de los EIM

Los EIM se clasifican en:<sup>8</sup>

**Categoría I:** se caracteriza por una alteración bioquímica en un órgano anatómico o un sistema funcional, con consecuencias sistémicas; los síntomas son uniformes y el diagnóstico fácil. Dentro de esta categoría se tiene por ejemplo, la hiperplasia adrenal congénita y las hemofilias.

**Categoría II:** se trata de alteraciones bioquímicas que afectan una vía metabólica que es común a varios órganos, o a un sólo órgano, con repercusión humoral y sistémica. Los síntomas son diversos, afectan al sistema nervioso central; el diagnóstico es difícil. Dentro de esta categoría hay tres grupos de EIM:

**Grupo I.** Caracterizado por la alteración en la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas. Los síntomas clínicos son permanentes, progresivos y sin relación con la ingesta de alimentos. Por ejemplo: los trastornos peroxisomales y lisosomales, las alteraciones del transporte intracelular y las alteraciones por procesamiento de proteínas secretoras.

**Grupo 2.** Cuando hay alteraciones en el metabolismo intermedio. Se presenta como intoxicación aguda o progresiva, por acúmulo de componentes tóxicos próximos al bloqueo metabólico. Existe un intervalo asintomático con expresión clínica de inicio tardío e intermitente. Estos errores frecuentemente se manifiestan con síntomas graves inespecíficos en el periodo neonatal. Entre los más frecuentes se encuentran las aminoacidopatías, las acidemias orgánicas y los trastornos del ciclo de la urea.

**Grupo 3.** Los errores de este grupo se caracterizan por afectación del metabolismo en el hígado, el miocardio, los músculos y el cerebro. Hay acumulación de componentes tóxicos y deficiencia en la producción de energía. Dentro de este grupo se encuentran las glucogenosis, los defectos en la oxidación de ácidos grasos y las alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial.

### Edad de presentación de los EIM

Cada EIM tiene una edad de inicio característico; los congénitos, presentes al nacimiento, se asocian con retardo del crecimiento intrauterino, y los posnatales. Estos últimos se presentan después de un periodo asintomático que puede ser: neonatal, cuando se manifiestan antes de los 30 días de vida del lactante del primer hasta los 12 meses de edad, del preescolar, de uno a cinco años, del escolar, de seis a 12 años y del adolescente, de 13 a 15 años de edad.<sup>16</sup>

### Diagnóstico clínico de los EIM de presentación aguda neonatal

Muchos EIM son mal identificados o no diagnosticados, por dos razones: porque los clínicos ignoran que existen síntomas y/o síndromes altamente específicos, que son excelentes indicadores para el diagnóstico, y porque, no se realizan los exámenes biológicos oportunos en relación al periodo crítico de la enfermedad.<sup>8</sup>

Hay tres formas de identificar a un neonato que tiene un riesgo alto de ser portador de algún EIM:

- I. El neonato críticamente enfermo tiene un repertorio limitado de respuestas clínicas. Así, la gama de signos inespecíficos, como la insuficiencia respiratoria, la hipotonía, la pobre succión, el vómito, la deshidratación, la letargia y las convulsiones, hace pensar en enfermedades frecuentes en la etapa neonatal, como la encefalopatía hipóxica isquémica, la hemorragia intracraneana, las cardiopatías congénitas y la septicemia, entre otras; de esta manera, se escapa de la mente sospechar en la presencia de algún EIM de presentación aguda neonatal.
- II. Cuadro clínico. El deterioro súbito, inesperado y misterioso de un recién nacido, después de un periodo inicial asintomático, obliga a sospechar fuer-

temente en un EIM de presentación aguda neonatal. Es decir, un neonato que nace sano, sin datos de asfixia perinatal, que inicia su alimentación láctea y después de un periodo asintomático, vómita, succiona debilmente, se deshidrata, tiene un deterioro neurológico con crisis convulsivas y cae en estado de coma, sugieren la presencia de un EIM que se caracteriza por intoxicación.

- III. Re-examinar al niño. Una exploración clínica propositiva, es decir, la búsqueda intencionada de datos clínicos que sugieran algún EIM es siempre recomendable. La historia clínica es de suma importancia; en los antecedentes familiares cabe investigar consanguinidad en los padres o endogamia, saber de los hermanos anteriores, que hayan fallecido de muerte súbita o de causa inexplicable. La presencia de un periodo clínico asintomático en el neonato a estudiar y algún factor que haya precipitado algún EIM, como es el aporte de proteínas de carbohidratos, de galactosa y de fructosa, con la ingesta de leche. Cualquier estado catabólico: ayuno, fiebre o infección, la cirugía y la anestesia, y la administración de alguna droga. Finalmente, re-explorar al neonato con especial énfasis en la esfera neurológica, gastrointestinal y la presencia de dismorfia.

La suma o combinación de los siguientes signos clínicos, con los marcadores bioquímicos, lleva a sospechar, con alta probabilidad, que se trate de un caso de EIM de presentación aguda neonatal.<sup>14</sup>

- Signos neurológicos: la presencia de un periodo asintomático corto, el deterioro súbito e inexplicable del niño, la pobre succión, la hipotonía, letargia, crisis convulsivas y el estado de coma.<sup>17</sup>
- Signos gastrointestinales: vómito, deshidratación, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis.<sup>18</sup>
- Signos y marcadores bioquímicos: la presencia de un olor de orina *sui-generis*, hipoglicemia, cetosis, acidosis metabólica, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) y renal, hiperamonemia, aumento de lactato y/o piruvato sérico y aminoaciduria generalizada o específica.<sup>13</sup>

Los EIM de presentación aguda neonatal se han clasificado en cinco síndromes básicos (*Cuadro 2*).<sup>8</sup> El tipo I o enfermedad de orina de jarabe de maple (MSUD), el tipo II (acidemias orgánicas), el tipo IVa (trastornos del ciclo de la urea) y el tipo IVb (hiperglicinemia no cetótica), que se presentan en más del 65% de los neonatos enfermos con algún EIM de presentación aguda.

El médico debe de interpretar los datos clínicos metabólicos, especialmente en relación a la toma de la muestra y los tratamientos que se hayan administrado al niño. Algunos síntomas, como la acidosis metabólica y la cetosis, pue-

**Cuadro 2. Enfermedades Metabólicas Hereditarias: presentación aguda neonatal.**

Tipo clínico	Clínica	Bioquímica	Dx más común
I Neurológica Tipo «Intoxicación»	4-5 días asintomático pobre succión hipertonía, opistótonos crisis convulsivas, coma	Olor de jarabe de maple Dinitrofenilhidrazina+++ Elevación de leucina, valina e isoleucina	Enfermedad de orina de jarabe de maple
II Neurológico Tipo «Intoxicación» Deshidratación	1-4 días pobre succión, hipotermia, deshidratación, acidótico, hipotonía de tronco con hipertonía periférica, coma	Olor a pie sudoroso Acidosis ++ Cuerpos cetónicos ++ Amonio +/++ Incremento del anión gap Neutropenia, trombocitopenia	Acidemias orgánicas
Neurológico Tipo «Deficiencia de energía» con signos hepáticos		Acidosis ++ Hipoglicemia	Aciduria glutárica tipo II Carnitinpalmitiltransferasa II
III Neurológico Tipo «Deficiencia de energía»	Polipnea, hipotonía, cardiomiopatía dilatada, deterioro neurológico rápido, insuficiencia respiratoria	Acidosis +++/+ Lactato +++/+	Acidosis láctica congénita Ciclo de Krebs Cadena respiratoria Deficiencia múltiple carboxilasa
IVa Neurológico Tipo «Intoxicación» Con signos hepáticos	Periodo corto asintomático Hipertonía, coma, colapso circulatorio, coagulopatía, hepatomegalia	No acidosis: Alcalosis No cuerpos cetónicos Amonio +/+++ Incremento de aminotransferasas	Ciclo de la Urea Síndrome Triple H: 1. Hiperamonemia 2. Hiperornitinemia 3. Homocitrulinemia Defectos de la oxidación de ácidos grasos
IVb Neurológico	Al nacimiento: coma, hipotonía, convulsiones mioclónicas, microcefalia, luxación del cristalino, dismorfia craneofacial	Amonio normal Lactato normal Glucosa normal	Hiperglicinemia no cetósica Enfermedades peroxisomales
IVc Enfermedades por Almacenamiento	Hidrops fetal, ascitis neonatal, edema, fascies tosca, hepatomegalia, es- plenomegalia, macroglo- sia, cambios óseos, manchas rojo cereza	Linfocitos vacuolados Pruebas de funcionamiento hepático anormal Disminución de enzimas específicas	Gangliosidosis GM1 Enfermedad de Niemann-Pick Mucopolisacaridosis tipo VII
Va Hipoglicemia con Hepatomegalia	Hipoglicemia, Convulsiones, hepatomegalia	Acidosis ++/+ Cuerpos cetónicos+ Hipoglicemia	Deficiencia glucosa-6 fosfatasa Glucogenosis tipo I y III Deficiencia fructuosa 1,6-difosfatasa
Vb	Hepatomegalia Ictericia Insuficiencia hepática	Lactato +/++ Glucosa normal o hipoglicemia moderada	Intolerancia hereditaria a la fructuosa Galactosemias Tirosinosis tipo I Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Alfa-1-Antitripsina Enfermedad en la cadena respiratoria

den ser moderados y transitorios, y su presencia depende de la terapia sintomática que se haya ofrecido al pequeño.

Por ello cabe proponer el empleo del algoritmo clínico, asociado con los marcadores bioquímicos, que aparece en la *figura 1*, que plantea cuatro niveles bioquímicos *Figura 2*; éste deberá usarse de manera simultánea con los diferentes protocolos de investigación diagnóstica en el neonato que ingresa a una unidad de terapia intensiva neonatal.

De no encontrar la presencia de los marcadores bioquímicos en el nivel correspondiente, quedará descartado algún EIM. En caso contrario, de ser positivo, deberá continuarse la pesquisa hasta realizar las pruebas confirmatorias (2° y 3° nivel bioquímico) y concluir en el 4° nivel, con estudios a la familia, con fines preventivos. El plan se realiza de manera conjunta entre los Departamentos de Genética y Neonatología del hospital en que laboran los autores y se esquematiza *Figura 3*.

### CONCLUSIÓN

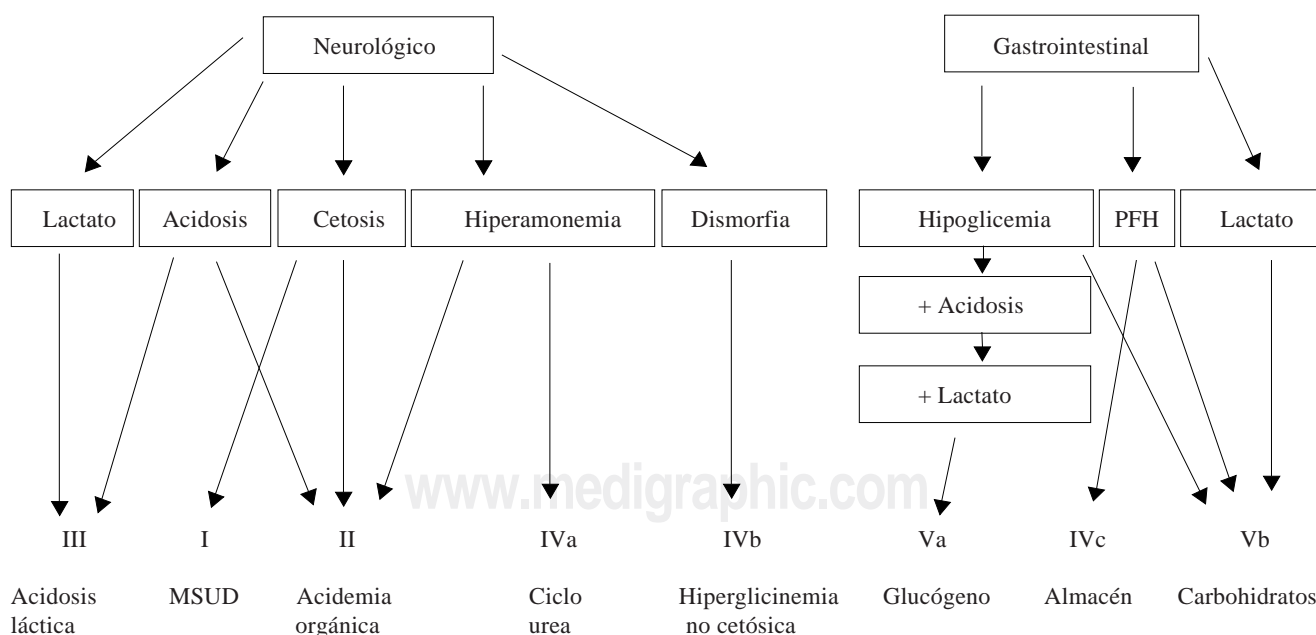
- Los clínicos: médicos generales, pediatras, neonatólogos y los genetistas, deben aplicar un método simple de tamiz, clínico y de laboratorio, en su práctica pediátrica diaria.

- La detección de un EIM de presentación aguda neonatal depende de la sospecha clínica precoz, del tamiz metabólico selectivo y de la labor coordinada con un laboratorio especializado.
- El avance en el estudio de los EIM requiere de la colaboración estrecha de un equipo multidisciplinario: biólogos, enfermeras, epidemiólogos, gastroenterólogos, genetistas, intensivistas, neonatólogas, neurólogos, nutriólogos, pediatras, químicos, trabajadoras sociales y terapeuta del neurodesarrollo, para conjuntar los hallazgos clínicos y con los biológicos.

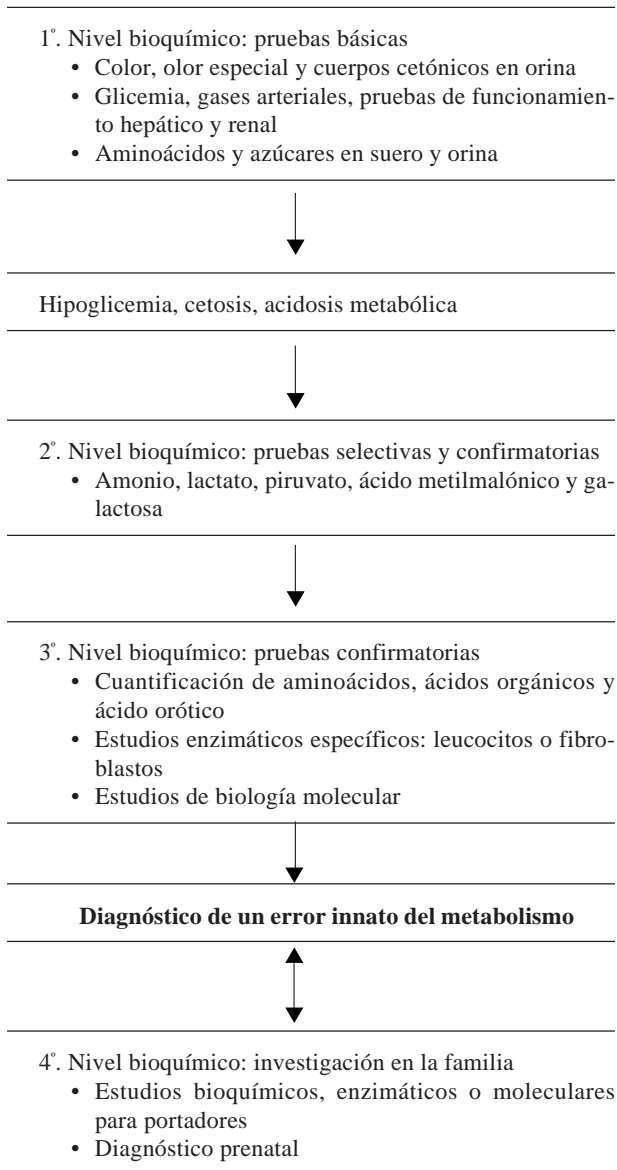
### Propuesta

• A todo recién nacido se le debe de realizar, de manera obligatoria, el tamiz neonatal básico para la detección oportuna del hipotiroidismo congénito. De ser posible, cabe extenderlo a la pesquisa de hiperplasia adrenal congénita, de toxoplasmosis congénita, de galactosemia y de aminoacidopatías.<sup>3</sup>

• A todo recién nacido que ingrese a terapia intensiva neonatal (población neonatal seleccionada o de alto riesgo),<sup>14</sup> deberá investigarse aplicando el algoritmo clínico-biológico para descartar la posibilidad de un EIM de presentación aguda neonatal.



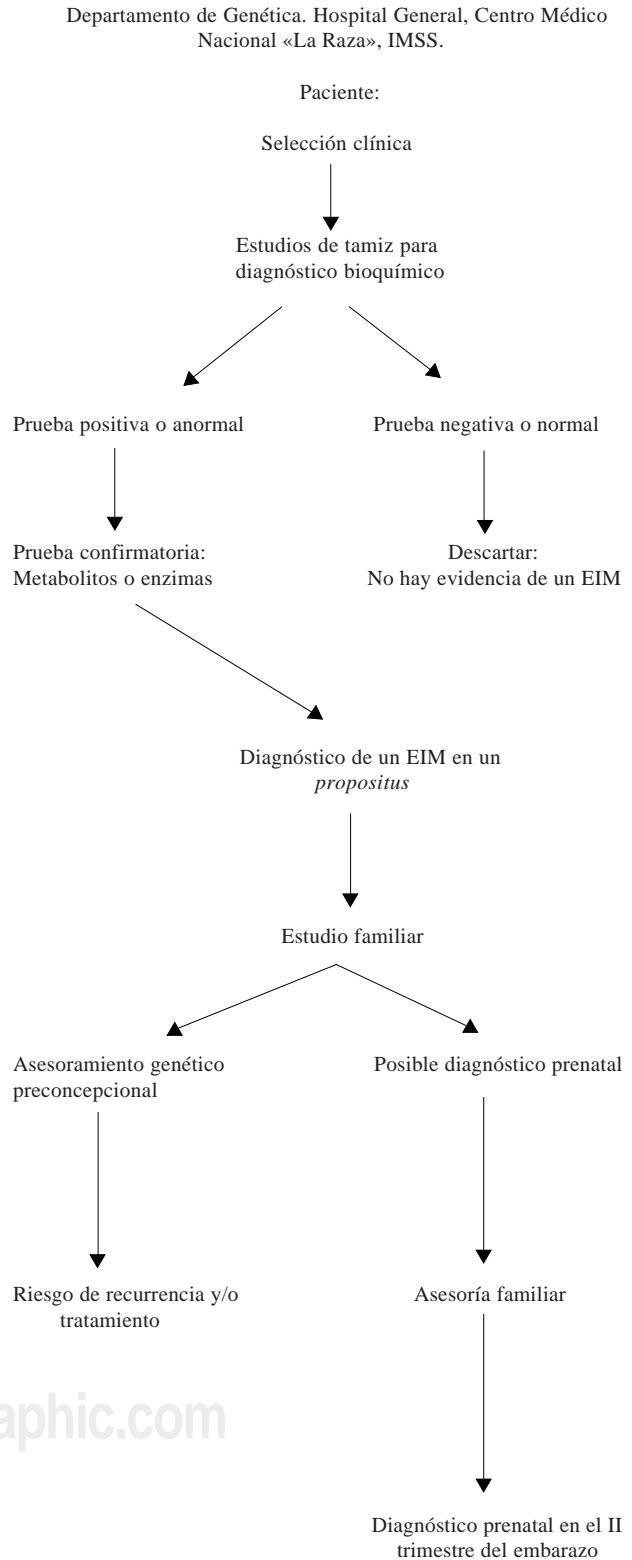
**Figura 1.** Algoritmo clínico-biológico para el diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo de presentación aguda neonatal.



**Figura 2.** Seguimiento bioquímico para el diagnóstico de EIM en el neonato enfermo.

- Es importante la creación de centros de referencia de EIM en los países latinoamericanos, donde los neonatos y otros niños con enfermedades metabólicas sean estudiados, para establecer el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno de los problemas metabólicos, el seguimiento pediátrico y el asesoramiento genético preconcepcional a la familia, con fines de prevención y para diagnóstico prenatal.

•Se debe rescatar el enorme valor de la medicina preventiva; ésta es fundamental para evitar la muerte de estos niños. Sin embargo, el principal objetivo de los progra-



**Figura 3.** Protocolo de estudio de los errores innatos del metabolismo.



mas de tamiz neonatal, es evitar el daño cerebral permanente de estos pequeños y la aparición de nuevos casos en la familia tratándose así de cumplir como principio bioético, el ofrecer calidad de vida a todo ser humano.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. McKusick Va. *Mendelian inheritance in man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes*. 10<sup>th</sup> ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1992.
2. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública Mex* 1994; 36: 249-56.
3. Chávez-Torres R, Vega-Hernández ME. Tamiz neonatal en América Latina: problemas y propuestas derivadas de la práctica clínica. *Rev Mex Ped* 1995; 62: 102-7.
4. Strobel SE, Keller ChS. Metabolic screening in the NIUC population: A proposal for change. *Pediatric Nursing* 1993; 19: 113-17.
5. Green A. Screening for metabolic disorders. *Practitioner* 1993; 237: 442-45.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; 98: 473-501.
7. Bartlett K, Eaton SJ, Pourfarzam M. New developments in neonatal screening. *Arch Dis Child* 1997; 77: F151-F154.
8. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: Mc Graw-Hill Inc 1996.
9. Galjaard H. Incidences and recurrences risks for various categories of congenital disorders. Early diagnosis and prevention. In: *Genetic Metabolic Disease*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1980: 5-37.
10. Secretaría de Salud: Norma técnica número 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Diario Oficial de la Federación*. Tomo CDXX. No. 14, 22 de septiembre 1988: 88-90.
11. Martínez CG, Andalon GA, Zafra RG, Pedraza LM. Experiencia de tamiz neonatal para Hiperplasia Suprarrenal Congénita. En: Asociación Mexicana de Genética Humana A.C. editores. *XXIII Congreso Nacional de Genética Humana* 1998 Nov 4-7; Guanajuato, Gto. 1998 p.CGM-03.
12. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Bol Hosp Infant Mex* 1998; 55: 313-15.
13. Levy HL, Cornier AS. Current approaches to genetic metabolic screening in newborns. *Current Opinion Pediatr* 1994; 6: 707-11.
14. Vega-Hernández ME, Chávez-Torres R. El tamiz metabólico neonatal en neonatos enfermos de un hospital de concentración. *Rev Mex Ped* 1998; 65: 200-206.
15. Winchester B, Young E. Prenatal diagnosis of enzyme defects: an update. *Arch Dis Child* 1991; 66: 451-54.
16. Gray JE, Sorrentino JE, Matheson GA, Wise P, McCormick MC. Failure to screen newborns for inborn disorders: a potential consequence of changes in newborn care. *Early Human Dev* 1997; 48: 279-85.
17. Enfermedades metabólicas congénitas. En: Nestlé Nutrition Services, editores. *Resúmen del 24o Seminario de Nutrición de Nestlé*. Bruselas, Bélgica 1989; Sept 24-28
18. Katzman PJ, Arnold GL. Propionic Acidemia presenting as Pyloric Stenosis. *Clin Ped* 1995; Nov: 613-15.

Correspondencia:  
 Bióloga María Eugenia Vega Hernández  
 Av. Lerdo de Tejada 3-204-B  
 Esq. Av. Azcapotzalco  
 02000 México, D.F.  
 Tel. y Fax 53 52-11-78

#### ¿Puede *Chlamydia pneumoniae* causar asma?

En una intervención en un encuentro internacional sobre antibióticos habido en Barcelona, Johnston y cols. (Hospital General de Southampton, Reino Unido) comunicaron la prevalencia de *Chlamydia pneumoniae* en niños asmáticos en un 18% en los menores de tres años y hasta de un 58% en los de 5 a 15 años. Cuando se investigaron las secreciones nasales para la IgA-C. *pneumoniae* específica, el equipo encontró que los niños en el centil más elevado para los valores de esta IgA secretora tenían, como promedio, cinco exacerbaciones asmáticas por año, en tanto que los del centil más bajo tenían sólo una. Estos hallazgos sugieren una colonización crónica y progresiva del tracto respiratorio y el desarrollo de respuestas proinflamatorias.

Los resultados de la experimentación *in vitro* indican asimismo que *C. pneumoniae* puede estar implicada en el asma. Cuando una línea celular epitelial humana es infectada por *C. pneumoniae* se induce la producción de un tipo de citocinas que son prominentes en la patogénesis del asma. Esta sobreproducción de la citocina se suprime por el tratamiento con roxitromicina, un antibiótico macrólido, según Johnston. (J. Magee, *Lancet* 1998; 351: 344).

Tomado de *MTA-Pediatría*, Vol. XIX, No. 12.