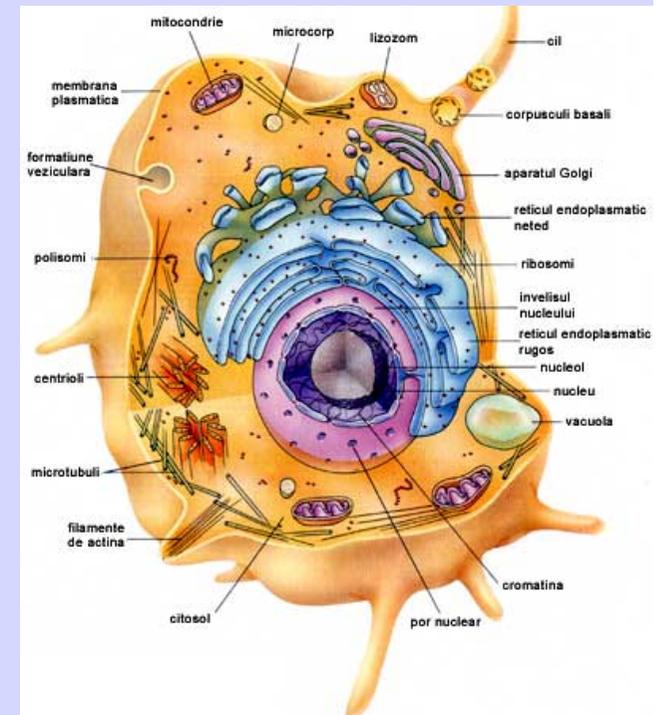
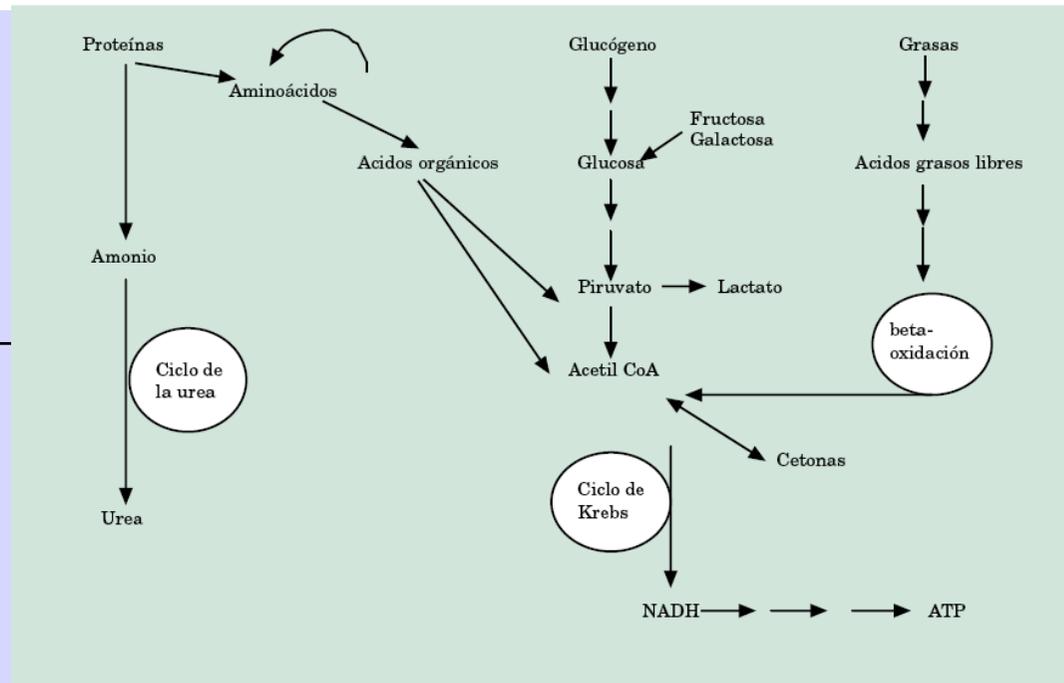


ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO



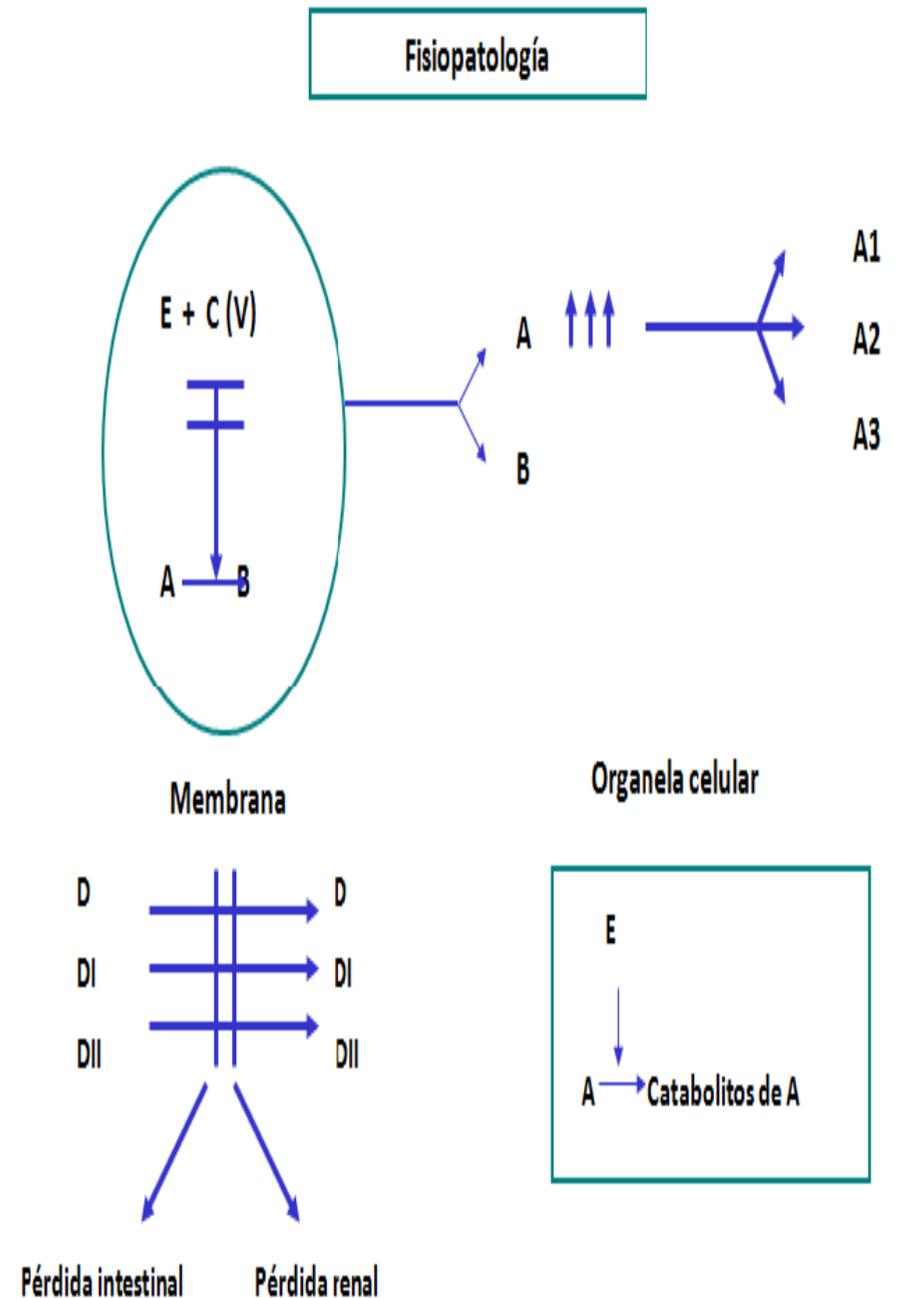
INTRODUCCIÓN

- ECM: enfermedades producidas por trastornos genéticos que alteran la función de distintas vías metabólicas
- Aisladamente prevalencia baja
 - En conjunto constituyen un número importante:
>600 descritas
- Formas de presentación:
 - Enfermedad subaguda
 - Síntomas de comienzo tardío o intermitente
 - Cuadros clínicos crónicos o evolutivos
- La variabilidad en la expresión clínica lleva a clasificarlos en:
 - Compleja
 - Indeterminada
 - Inespecífica
 - Muy variable
 - Por lo general de curso severo

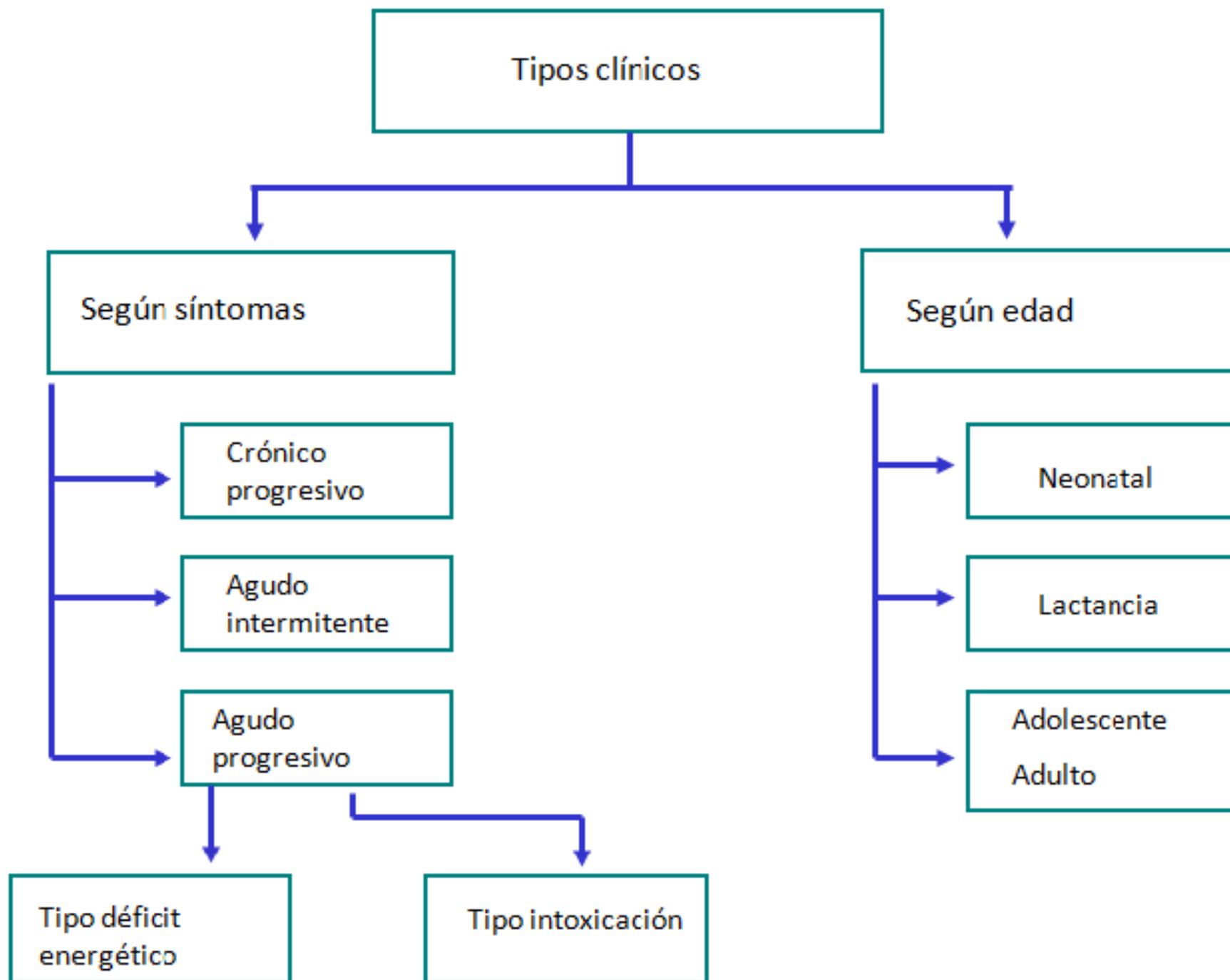


Cualquier signo o síntoma, simple o complejo, que implique mal f(x) de algún órgano (cerebro, riñón, hígado o cerebro. Tb músculo) que no encaje en algún otro proceso: OBLIGA A DESCARTAR UN PROCESO METABÓLICO

- Bloque metabólico dará un exceso de sustrato que se acumula y simultáneamente una deficiencia de producto que deja de producirse a partir del punto de la alteración enzimática
- Cuando el defecto está en una enzima situada en la membrana celular, la fisiopatología se centra en alteración de mecanismos de membrana, originando pérdida renal, intestinal o combinada de diferentes sustancias.
- Cuando da lugar a defecto de síntesis de una enzima situada en una organela celular (lisosoma, peroxisoma), consecuencia fundamental el acúmulo intracelular de diferentes sustancias detectadas o no con análisis efectuados en líquidos orgánicos (plasma, orina).
- Cuando el defecto está situado en la vía de activación de alguna vitamina (coenzima), problemas metabólicos que se solucionan con megadosis de vitamina.
- Cuando la alteración corresponde a la proteína de un receptor transportador de membrana, manifestaciones clínicas que dependerán del transporte alterado y del órgano afectado.



E:enzima; C: coenzima; V: vitamina; A: sustrato; B: producto; A1, A2, A3: subproductos de A; D, DI, DII: diferentes sustancias.



GRUPOS CLÍNICOS (MODIFICADO DE SAUDUBRAY)

A. Con alteraciones bioquímicas de "expresión aguda"

Grupo I: Tipo "intoxicación": Cuadro neurológico + intoxicación

Subgrupo Ia: Sin deshidratación ni cetoacidosis grave: MSUD

Subgrupo Ib: Con deshidratación y cetoacidosis: MMA, PA, IVA

Subgrupo Ic: Con hiperamonemia: ciclo de la urea

Grupo II: "Déficit energético": Cuadro neurológico y muscular.

Subgrupo IIa: Con disfunción hepática: trastornos de la beta-oxidación.

Subgrupo IIb: Con hipotonía/polipnea: acidosis: Acidosis láctica

Grupo III: Hepatomegalia/hipoglucemia

Subgrupo IIIa: "Pura": Glucogenosis

Subgrupo IIIb: Con ictericia/insuficiencia hepática:
Galactosemia/fructosemia/tirosinemia

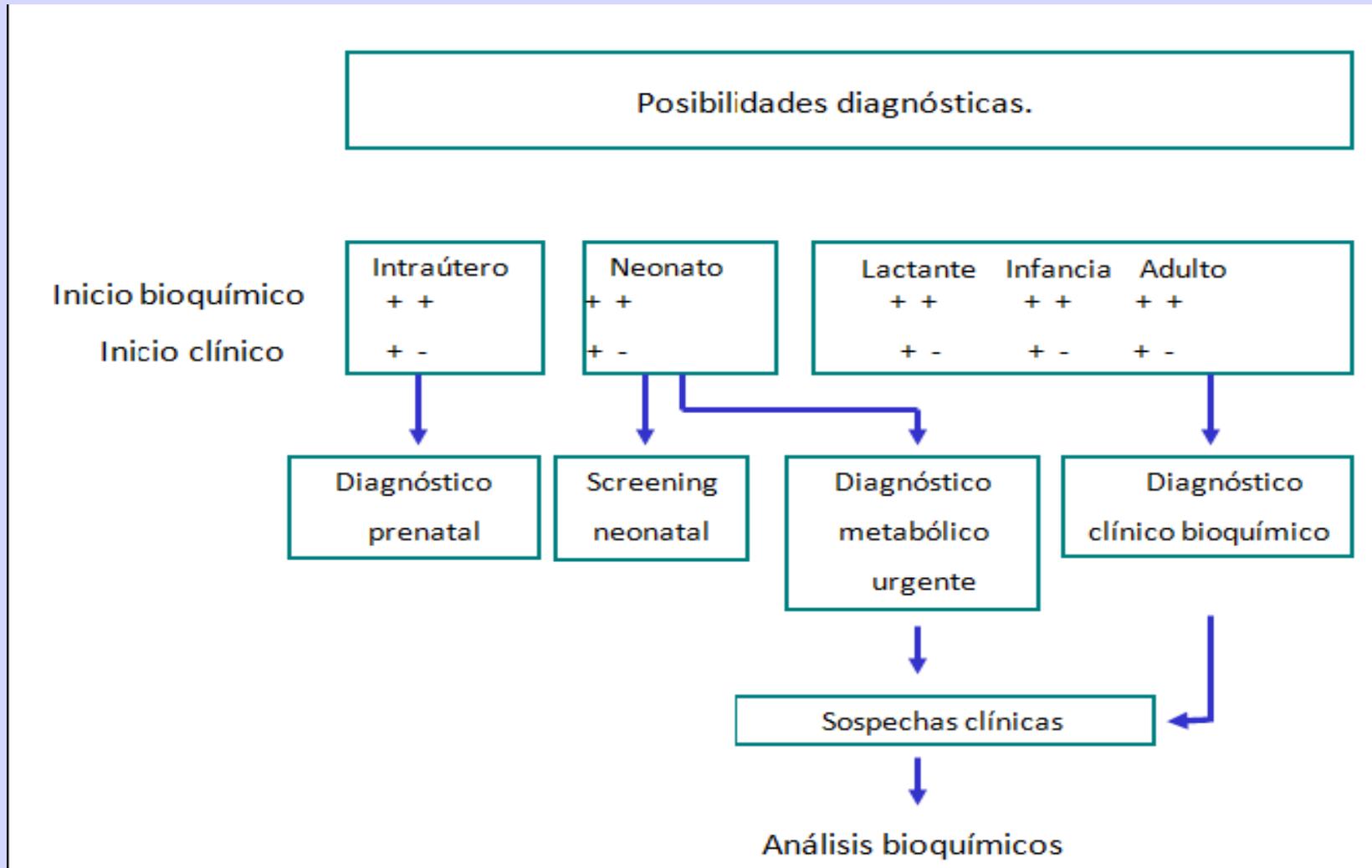
B. Sin alteraciones bioquímicas de "expresión aguda"

Grupo IV: Predominio de convulsiones: NKH, SO, enzimas peroxisómicas.

Grupo V: Teseurismosis: enzimas lisosómicas y peroxisómicas.

MSDU: enfermedad de Jarabe de Arce; MMA: acidemia metil malónica; PA: acidemia propiónica; NKH: hiperglicinemia no cetósica; SO: def. de sulfito oxidasa; IVA: acidemia isovalérica.

DIAGNÓSTICO





TRATAMIENTO DE URGENCIA

- Dos tipos de situaciones:
 - Paciente sin diagnóstico previo
 - Descompensación de paciente con ECM

PACIENTE SIN DIAGNÓSTICO PREVIO DE ECM

- Evaluación y tratamiento por una posible ECM, tan pronto como se sospeche
- Tres apartados:
 - A) Aproximación inicial: pruebas para orientar el diagnóstico y tratamiento inicial
 - B) Tratamiento del perfil clínico y bioquímico. Pruebas de segundo nivel
 - C) Tratamiento específico

A) APROXIMACIÓN INICIAL

- Frecuentemente síntomas inespecíficos y similares a otras urgencias
 - Sobre todo en periodo neonatal y niños pequeños: se confunden habitualmente con procesos infecciosos
- SÍNTOMAS DE SOSPECHA:
 - Síntomas neurológicos:
 - Irritabilidad y decaimiento → deterioro rápido del nivel de conciencia → coma
 - Convulsiones sin respuesta al tratamiento
 - Síntomas gastrointestinales:
 - Vómitos y rechazo de la alimentación
 - Signos de disfunción hepática: ictericia, hepatomegalia, ascitis
 - Síntomas y signos de afectación multiorgánica
- EXPLORACIÓN FÍSICA:
 - Alteración del estado general y de conciencia
 - Ictericia, hepatomegalia...

A) APROXIMACIÓN INICIAL

○ PRUEBAS DE PRIMER NIVEL:

- Glucemia capilar
- Hemograma completo
- Bioquímica con: glucosa, iones y creatinina
- Gasometría
- Anión GAP (Anión GAP: $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$)
- Amonio
- Láctico y pirúvico (si posible)
- Cuerpos cetónicos y reductores en orina
- Cuerpos cetónicos en plasma. 3-OH butirato en sangre capilar
- Transaminasas. Bilirrubina total
- Valorar CPK y ácido úrico

Especialmente importante que en las muestras para el LÁCTICO Y AMONIO se empleen una técnica de extracción, transporte y procesamiento inmediato adecuados para que los resultados sean fiables.

| PRUEBA | ALTERACIÓN | TRANSTORNO METÁBOLICO |
|-----------------------------------|---|---|
| GLUCOSA | Hipoglucemia | -Algunos trastornos del metabolismo del glucógeno y gluconeogénesis -Hipoglucemia hipocetósica: trastorno de la betaoxidación |
| HEMOGRAMA | Neutropenia Anemia Plaquetopenia | -Alteraciones hematológicas frecuentes en ECM -Neutropenia: acidemias orgánicas |
| GASOMETRÍA (arterial o venosa) | Acidosis metabólica Alcalosis respiratoria | -Acidosis metabólica: acidemias orgánicas -Alcalosis respiratoria: trastorno del ciclo de la urea |
| IONES (suero) | | -Alteraciones secundarias a vómitos y/o deshidratación |
| ANIÓN GAP | | -Acidosis metabólica + anión GAP elevado: acidemia orgánica |
| LÁCTICO | Hiperlactacidemia con o sin acidosis | -Hiperlactacidemia de forma secundaria: *Frecuente en ECM: trastornos de la betaoxidación, acidemias orgánicas... *Puede ser debida a: defectos de perfusión o extracción de la muestra -Acidosis láctica primaria |

| PRUEBA | ALTERACIÓN | TRASTORNO METABÓLICO |
|------------------------------------|---|---|
| AMONIO (plasma) | Hiperamoniemia | -Hiperamoniemia + alcalosis respiratoria: trastorno ciclo de la urea -Hiperamoniemia: acidemias orgánicas -Hiperamoniemias secundarias a otros trastornos generalmente más leve |
| FUNCIÓN HEPÁTICA | Elevación de las transaminasas Elevación de la bilirrubina total y directa Disminución de IP y alargamiento del APTT | -Fallo hepático +hiperbilirrubinemia: *En neonato: galactosemia *EN lactante: tirosinemia, fructosemia -Elevación de transaminasas: trastornos de la betaoxidación, alteración metabolismo de la glucógeno, mitocondriales |
| CUERPOS CETÓNICOS (plasma y orina) | Si concentración de 3-OH butirato: * > 0,4mmol/l: se considera que hay síntesis de cetónicos * <0,3 mmol/l: síntesis disminuida | -Fundamental en el estudio de hipoglucemia -Cetonuria en periodo neonatal muy sugestiva de ECM |
| CUERPOS REDUCTORES (orina) | Positivos | -Sugestivos pero no específicos: galactosemia, fructosemia, tirosemia -Negativos no excluyen el diagnóstico |
| CPK | Elevada | -Afectación muscular y/o cardiaca: trastornos de la betaoxidación o afectación muscular (metabolismo glucógeno, mitocondriales) |

A) APROXIMACIÓN INICIAL

○ MEDIDAS INICIALES:

● Objetivos:

- Garantizar adecuada oxigenación y ventilación
- Garantizar adecuada circulación y gasto cardiaco adecuados: presión arterial, relleno capilar adecuados
- Protección de función renal
- Corregir y evitar la hipoglucemia
- Garantizar adecuada cobertura antibiótica
- Medidas que ayuden a evitar la producción de metabolitos potencialmente tóxicos

A) APROXIMACIÓN INICIAL

- MEDIDAS INICIALES:
 - Administrar inmediatamente 200mg/kg de glucosa (2ml/kg s.glucosado 10%)
 - Administrar 10ml/kg SSF
 - Salvo en casos de mala perfusión periférica y/o shock:
 - En estos caso seguir protocolo de shock (1º SSF 20 ml/kg, si persiste repetir otro bolo...)
 - Continuar administrando s.glucosado 10% 5ml/kg hasta que esté preparada la siguiente solución: S.glucosado 10%/Solución salina 0,45%
 - Calcular rápidamente déficit y régimen de mantenimiento
 - Durante las siguiente 6 horas administrar el 1/3 del total preparado para 24 horas
 - El resto durante las siguientes 18 horas.

A) APROXIMACIÓN INICIAL

- MEDIDAS INICIALES:
 - Comprobar valores de electrolitos cada 24 horas (mientras se sigan suministrando líquidos i.v.)
 - Se puede añadir potasio una vez normalizada la producción de orina y conocida la concentración de potasio en plasma.
 - Valorar sobrecarga de líquidos en pacientes con:
 - Edema pulmonar
 - Miocardiopatía
 - A las 4-6 horas: volver a valorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. (valoración clínica, escala de Glasgow, presión arterial)

B) TRATAMIENTO DEL PERFIL BIOQUÍMICO Y CLÍNICO.

PRUEBAS DE 2º NIVEL

- PRUEBAS DE 2º NIVEL:
 - Conveniente recoger muestras necesarias para llegar a un diagnóstico
- TRATAMIENTO DEL PERFIL CLÍNICO Y BIOQUÍMICO:
 - No debe demorarse el inicio de tratamientos más específicos como:
 - Evitar el catabolismo con promoción del anabolismo
 - Tratamiento del perfil bioquímico
 - Empleo de cofactores
 - Técnicas de depuración extrarrenal

PRUEBAS DE 2º NIVEL

| MUESTRA | PERFIL DIAGNÓSTICO |
|--|---|
| <p>ÁCIDOS ORGÁNICOS EN ORINA / ÁCIDO ORÓTICO</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Acidemias orgánicas por presencia de metabolitos específicos. -Aminoacidopatías: tirosinemia (presencia de succinilacetona) - Trastorno de la betaoxidación (ácidos dicarboxílicos) - Diagnóstico de enfermedades mitocondriales y peroxisomales - Sospecha enfermedad metabólica por afectación hepática, retraso psicomotor, encefalopatía... |
| <p>AMINOACIDOS EN PLASMA</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico diferencial hiperamoniemias - Diagnóstico aminoacidopatías: MSUD, hiperglicemia no cetósica, tirosinemia... - Enfermedades metabolismo energético Encefalopatía/convulsiones neonatales |
| <p>ACILCARNITINAS</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Acidemias orgánicas - Betaoxidación |
| <p>CARNITINA TOTAL / LIBRE</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Acidemias orgánicas - Betaoxidación |

PRUEBAS DE 2º NIVEL

| MUESTRA | PERFIL DIAGNÓSTICO |
|--------------------------------|--|
| ÁCIDOS GRASOS LIBRES EN PLASMA | -Diagnóstico de hipoglucemias |
| AMINOACIDOS EN ORINA | -Hiperamoniemia -Fallo hepático |
| DNPH (DINITROFENILHIDRALAZINA) | -Coma sin alteraciones analíticas importantes: jarabe de arce |
| SULFITEST | -Encefalopatía sin alteraciones analíticas: déficit del sulfito oxidasa, cofactor del Molibdeno |
| ESTUDIO LCR | -Encefalopatía de causa no aclarada con amonio normal -Convulsiones sin respuesta a tratamiento -... |
| HOMOCISTEÍNA | -Encefalopatía sin alteraciones analíticas |
| OTROS | -Galactosa y metabolitos, sialotransferinas... |

EVITAR EL CATABOLISMO CON PROMOCIÓN DEL ANABOLISMO

- Uno de los puntos más importantes: NUTRICIÓN
 - Medidas para evitar el catabolismo de las proteínas y la lipólisis
 - Finalidad: disminuir la producción de productos tóxicos y conseguir que el paciente entre en anabolismo
 - Vía de administración:
 - Paciente moderadamente enfermos:
 - Vía ORAL: Polímeros de glucosa o fórmulas exentas de proteínas o modificadas en grasas (en sospecha de trastorno de betaoxidación)
 - Alimentación enteral con SNG
 - Restricción proteica no mantener más allá de 48 horas (evitando situaciones de desnutrición y catabolismo proteico)
 - Pacientes graves: Nutrición PARENTERAL
 - ¿Cuándo?
 - Imposible utilizar la vía enteral
 - Requerimientos de energía y el aporte de glucosa muy elevados
 - En los que se utilicen técnicas de depuración extrarrenal
 - ¿Qué?
 - Soluciones disponibles de aminoácidos
 - Salvo en enfermedad de jarabe de arce: solución carente de los aminoácidos precursores de cadena ramificada

TRATAMIENTO PERFIL BIOQUÍMICO ESPECÍFICO

- HIPERAMONIEMIA
- ACIDOSIS METABÓLICA CON ANION GAP ELEVADO
- ACIDOSIS LÁCTICA
- HIPOGLUCEMIA
- HIPERGLUCEMIA
- OTROS PERFILES

HIPERAMONIEMIA

- Urgencia metabólica
 - Debe de ser tratada inmediatamente
- Riesgo de:
 - Edema cerebral
 - Hipertensión
 - Hemorragia intracraneal
- Pronóstico a corto plazo depende de la duración del coma antes de iniciar las medidas de tratamiento específico
- Necesario trasladar a centro de referencia a los que presentes cifras de amonio iguales o superiores a 150 mcmol/l
- Pacientes graves (hiperamoniemia grave >250 mcmol/l): acceso vascular central para administrar líquidos y calorías necesarias.

HIPERAMONIEMIA

○ PLANIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

- Productos intermediarios del ciclo de la urea
 - ARGININA
- Fármacos para eliminación del nitrógeno
 - BENZOATO Y FENILACETATO INTRAVENOSO
 - FENILBUTIRATO DE SODIO
- Otras medidas de tratamiento:
 - N-CARBAMILGLUTAMATO (NCG)
 - Otras medidas

HIPERAMONIEMIA

- Producto intermediario del ciclo de la urea: **ARGININA:**
 - En tratamiento de trastornos de ciclo de la urea en periodo neonatal y niños <20 kg:
 - Dosis inicial: 600 mg/kg
 - Seguir con dosis similar en las siguientes 24 horas o hasta que el diagnóstico definitivo esté establecido
 - Dosis menores (300-350 mg/kg) recomendadas para tratamiento de urgencia de hiperamoniemia neonatal
 - En adultos o más de 20 kg:
 - 200mg/kg o 4,5g/m² de superficie corporal

HIPERAMONIEMIA

- Fármacos para eliminación del nitrógeno:
 - Indicaciones:
 - Pacientes con síntomas debidos a hiperamoniemia,
 - Incremento progresivo de niveles y
 - Pacientes con cifras iniciales de amonio >150-200 mcmol/l
 - Según vía de administración:
 - V.O.: FENILBUTIRATO
 - V.I.: BENZOATO Y FENILACETATO

HIPERAMONIEMIA

- BENZOATO Y FENILACETATO INTRAVENOSO
 - Dosis inicial:
 - En neonatos y niños <20 kg: 250 mg/kg en 90-120 min
 - En niños >20 kg y adultos: 5,5g/m² sc. en 90-120 min
 - Se continúa con la misma dosis según edad y peso del pacientes (250 mg/kg o 5,5g/m² sc.) que se administra en las siguientes 24 horas.
- FENILBUTIRATO DE SODIO
 - V.O.: comprimido o granulado
 - Mediante SNG
 - Puede diluirse en agua: 5g en 10ml de agua.
 - Dosis v.o.:
 - En neonatos y niños <20 kg:
 - Dosis de carga: 250 mg/kg
 - Continuar con la misma dosis en las siguientes 24 horas
 - En casos severos dosis mayores: 600 mg/kg/día
 - En niños >20 kg y adultos:
 - 13g/m² sc. (máximo 20 g)
 - Mismas dosis empleadas para el fenilacetato i.v. parecen adecuadas para el fenilbutirato i.v.

HIPERAMONIEMIA

- Los fármaco para la eliminación de nitrógeno pueden administrarse juntos
 - Dosis máxima para infusión: No más de 1 g de cada fármaco por 50 ml de dextrosa al 5-10%
- Rara vez resulta necesario añadir sodio: se administra en grandes cantidades con los fármacos
 - 1g Benzoato sódico: 7 mmol Na
 - 1g Fenilbutirato sódico: 5,4 mmol Na
- Cuando se administran por vía intravenosa, perfusión continua de mantenimiento para 24 horas mantenerse hasta que:
 - El paciente mantenga cifras estables de amonio <100 $\mu\text{mol/l}$
 - Sea posible la administración v.o.

| Fármaco | Dosis de carga durante 90 min | Dosis de mantenimiento durante 22,5 horas | Dosis máxima diaria (tras 24 horas y en adelante) | Contenido de sodio diaria de mantenimiento |
|----------------------|-------------------------------|---|---|--|
| Benzoato sódico | 250 mg/kg | 250 mg/kg | 500 mg/kg | 3,5 mmol/kg/día |
| Fenilbutirato sódico | 250 mg/kg | 250 mg/kg | 600 mg/kg | 2,8 mmol/kg/día |

HIPERAMONIEMIA

- Otras medidas:
 - N-CARBAMILGLUTAMATO (NCG)
 - Aprobado para el tratamiento de:
 - Hiperamoniemia por deficiencia de NAGS (N-acetil glutamato sintetasa)
 - Acidemias orgánicas (metilmalónica, propiónica e isovalérica)
 - Dosis:
 - Inicial: 100 mg/kg
 - Continuando con: 100-200 mg/kg dividida en 4 dosis
 - Vía de administración:
 - V.O. por SNG
 - ONDANSETRON:
 - Para el control de los vómitos
 - TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL
 - Uno de los pilares de tto de la hiperamoniemia, sobre todo en época neonatal
 - HIPOTERMIA
 - Para el control de cifras de amonio con efecto neuroprotector adicional
 - METRONIDAZOL
 - Dosis: 7,5 mg/kg cada 8 horas
 - Especialmente indicado en: hiperamoniemia asociada a acidosis orgánica

ACIDOSIS METABÓLICA CON ANION GAP ELEVADO

- BICARBONATO SÓDICO:
 - No suele ser necesario porque la acidosis se suele corregir con rapidez
 - Necesario si:
 - pH <7,1 tras bolo de glucosa inicial
 - pH se deteriora con rapidez
 - Déficit de bases sigue siendo >15 mmol/l
 - Modo de empleo:
 - Inicialmente corregir la mitad del déficit (N° de miliequivalentes = $0,15 \times \text{peso} \times \text{déficit de bases en mmol/l}$) durante por lo menos 30 min
 - Posteriormente analizar urea, electrolitos, pH y gases sangre
 - Raramente necesaria repetir dosis de bicarbonato
 - Si se necesita repetir dosis preguntarse por qué: puede existir otra explicación: ¿sepsis?
 - Si se administra otra dosis reducir el ClNa administrado en otros líquidos i.v.

ACIDOSIS LÁCTICA

- Restringir el aporte de glucosa, añadir lípidos (1-2 g/kg/día).
- Evitar/tratar las causas que “consumen energía”:
 - Tratar la fiebre.
 - Tratar las convulsiones si existen. **EVITAR VALPRÓICO.**
- Iniciar tratamiento “inespecífico”. Las opciones terapéuticas se dividen en dos grupos:
 - Fármacos que disminuyen la acidosis y el acúmulo de metabolitos tóxicos
 - Bicarbonato sódico.
 - Mantener el bicarbonato plasmático >10 mmol/l y el pH por encima de 7,20-7,25.
 - Carnitina.
 - Dosis: 50-200 mg/kg/día vo o iv en 3-4 dosis.
 - Dicloroacetato.
 - Dosis: 25-100 mg/kg/día iv en 3 dosis.
 - Medicamento extranjero que se debe solicitar como uso compasivo, es difícil obtenerlo de forma urgente.
 - Para estimular la actividad de piruvato deshidrogenasa y ayudar el control de la acidosis láctica

ACIDOSIS LÁCTICA

- Fármacos que mejoran la actividad de la cadena respiratoria.
 - Tiamina o vitamina B1.
 - Dosis: 100-300 mg/día por vo o im.
 - Riboflavina o vitamina B2.
 - Dosis: 100-300 mg/día por vo en 3 dosis.
 - Ácido ascórbico o vitamina C.
 - Dosis: 1-2 gr/día por vo o im.
 - Biotina.
 - Dosis: 10-20 mg/día por vo o im.
 - Ubiquinona o coenzima Q.
 - Dosis: 100-300 mg/día por vo en 3 dosis.

| Fármaco | Dosis | Presentación | Laboratorio | Acción |
|-------------------------|--|---|--------------------------|-------------------------------|
| Vitamina B ₁ | 100-300 mg/día v.o o i.m | Benerva Amp. 100 mg/mL Comp. 300 mg | Roche | Cofactor de la PDH |
| Vitamina B ₂ | 100-300 mg/día v.o o i.m | | Acofarma Sigma | Cofactor de complejos I y II |
| Vitamina C | 1-2 g/día v.o o i.v | Cebión sobres 1 g y 500 mg. Citrovit sobres 1 g Redoxón comp. 1 g y gotas 10 mg/gt Vit. C Roche amp. 1 g/5mL | Merck Abelló Roche | Déficit complejo III |
| Biotina | 5-20 mg/día v.o o i.m | Medebiotín Forte cp y amp 5 mg Medebioyín amp 1 mg | Medea | Déficit múltiple carboxilasas |
| Carnitina | 50-200 mg/kg/día v.o o i.v en 3-4 dosis. | Carnicol vial 1 g Carnicol vial bebible 1 g Carnicol sol. | Sigma Tau | Detoxificado |
| Dicloroacetato | 25-100 mg/kg/día i.v (2-3 dosis) | Ceresine | Cypros (uso comp) | Estimula la PDH |
| Coenzima Q | 50-300 mg/día o 5 mg/kg/día | Decorenone cáps. Y amp. 50 mg | Italfarmaco (extranjero) | Déficit CoQ |

HIPOGLUCEMIA

- BOLO DE GLUCOSA
 - Vía de administración:
 - V.O. si el paciente lo permite
 - V.I.
 - Dosis:
 - Inicial: 0,5-1 g/kg de glucosa
 - Neonatos y niños pequeños: S.G. 10% (5-10 ml/kg)
 - En esta época algunos autores recomiendan dosis menores por el hiperinsulinismo
 - Niños mayores: Dx 25%
 - Posteriormente: glucosa a ritmo que asegure las necesidades energéticas del paciente en mg/kg/min
 - Hasta los 12 meses: 7-9 mg/kg/min
 - Hasta los 6 años: 6-8 mg/kg/min
 - 7-14 años: 5-6 mg/kg/min
 - 15-18 años: 4-5 mg/kg/min
 - >18 años: 2-4 mg
 - Requerimientos de glucosa claramente superiores a las necesidades (>12 mg/kg/min) o una hipoglucemia resistente: sospechar hiperinsulinismo
 - Administrar diazóxido a 15 mg/kg/día en 3 dosis.

HIPERGLUCEMIA

○ INFUSIÓN DE INSULINA

- Indicaciones:
 - Glucemia >250 mg/dl y
 - Glucosuria
- Insulina 0,2-0,3 U/kg/h permite mantener cifras de glucosa 100-120 mg/dl

OTROS PERFILES

- FALLO HEPÁTICO AGUDO
 - Tratamiento (en lactantes pequeños y neonatos):
 - Limitación de ingesta proteica
 - Retirada de galactosa de la dieta
- CONVULSIONES RESISTENTES AL TRATAMIENTO
 - TTO:
 - Piridoxal fosfato o piridoxina
 - Ácido fólinico
- CUADROS NEUROLÓGICOS SEVEROS SIN ALTERACIÓN LLAMATIVA DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS
 - Ejemplo: ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I:
administración de carnitina y limitación proteica
bases del tratamiento



C) TRATAMIENTOS MÁS ESPECÍFICOS

- EMPLEO DE COFACTORES
- TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

EMPLEO DE COFACTORES

| PRINCIPIO ACTIVO | INDICACIÓN | DOSIS |
|-------------------|--------------------------------|---|
| L-ARGININA | Hiperamoniemia | Neonatos y <20 kg: 600 mg/kg >20 kg: 200 mg/kg |
| CARNITINA | Hiperamoniemia Acidosis | 400 mg/kg/día |
| BIOTINA | Acidosis Hiperamoniemia | 10-20 mg/día oral |
| HIDROXICOBALAMINA | Acidosis Hiperamoniemia | 1mg/día i.m. |
| TIAMINA | Acidosis Hiperamoniemia | 100-300 mg/día oral |
| RIBOFLAVINA | Acidosis Hiperamoniemia | 100-300 mg/día oral |
| PIRIDOXINA | Hiperamoniemia Convulsiones | 30-600 mg/día |
| PIRIDOXAL FOSFATO | Convulsiones | 20 mg/kg/día |
| ÁCIDO FOLÍNICO | Convulsiones | 20 mg/día |

TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

- Papel muy importante en el tto de los ECM en los que la eliminación rápida de productos tóxicos es clave para disminuir las secuelas neurológicas y mejorar la supervivencia del paciente.
- Han demostrado su eficacia en:
 - Hiperamoniemia secundaria a trastornos del ciclo de la urea
 - Acidemias orgánicas
- Descenso rápido de amonio clave para disminuir daño neurológico del paciente
 - Pacientes con disminución de las cifras de amonio en las primeras 4 horas: NO precisan medidas de diálisis
 - Si las cifras de amonio se mantienen $>350\text{mcmol/l}$ después de 4 horas: DEPURACIÓN EXTRARRENAL

TÉCNICAS DE DEPURCIÓN EXTRARRENAL

- Incluyen diferentes técnicas:
 - Diálisis peritoneal (DP)
 - Hemodiálisis
 - Hemofiltración: arteriovenosa (CAVH), venovenosa (CVVH), asociadas o no a diálisis
- En la hiperamonemia técnica de elección: **HEMODIÁLISIS**
 - Porque consigue el aclaramiento mayor y más rápido de amonio
 - Mal tolerada en periodo neonatal por inestabilidad hemodinámica
- Una vez iniciadas aconsejable mantener estas técnicas hasta que las cifras de amonio <100 $\mu\text{mol/l}$

Pauta de actuación ante un paciente que fallece sin diagnóstico y con sospecha de error congénito del metabolismo (previa autorización de la familia y consentimiento informado)/Conservación de muestras

- Inmediatamente después del fallecimiento (no más de una hora después) recoger:
 - 5 ml de sangre heparinizada con EDTA (puede ser punción cardiaca).
 - 2 cc de suero congelado a -20°C .
 - Sangre seca en papel de filtro para estudios de ADN.
 - 10 ml de orina (sondaje/punción suprapúbica) y congelar a -20°C .
- Biopsia de hígado (3 cm^3) y músculo (2 cm^3) envueltos en papel de aluminio y congelados a -70°C .
- Biopsia de piel estéril (0,5 cm de diámetro), previa limpieza con alcohol, para cultivo de fibroblastos y colocar en medio de cultivo enriquecido/suero salino estéril a temperatura ambiente (máximo 24 horas).
- Estudio anatomopatológico.

DESCOMPENSACIÓN EN CONTEXTO DE UNA ECM CONOCIDA

- Pacientes con ECM expuestos a descompensación ante cualquier situación intercurrente que pueda aumentar el catabolismo proteico y por tanto acumulación de productos tóxicos.
- SÍNTOMAS:
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Alteración progresiva del nivel de conciencia...
 - Complicaciones asociadas al tipo de trastorno subyacente (rabdomiólisis, pancreatitis, cardiomiopatía...)
 - Complicaciones neurológicas (las más frecuentes)

DESCOMPESACIÓN EN CONTEXTO DE UNA ECM CONOCIDA

○ MEDIDAS INICIALES

- Las descritas anteriormente
- V.O, V.I.
- Iniciar antes de la aparición de hipoglucemia

○ MEDIDAS POSTERIORES

- Varían según el problema subyacente

PACIENTES CON TRASTORNO DEL CICLO DE LA UREA

- Riesgo de:
 - Hiperamonemia y sus consecuencias
 - Afectación hepática → fallo hepático
- Solicitar determinación de:
 - Amonio
 - Gasometría
 - Transaminasas
 - Coagulación
 - Iones

PACIENTES CON TRASTORNO DEL CICLO DE LA UREA

- TRATAMIENTO depende del nivel de gravedad
 - Nivel de conciencia conservado + BEG + tolerancia digestiva adecuada + amonio 50-90 mcmol/l
 - Disminuir aporte proteico a la mitad + Aumentar aporte calórico 10-20%
 - Utilizar polímeros de glucosa o fórmulas exentas de proteínas
 - Garantizar toma de medicamentos habituales
 - Si toma citrulina: se puede aumentar 25-50% (max 700 mg/kg/día en pacientes con citrulinemia)
 - Monitorizar el estado del paciente y niveles de amonio y transaminasas regularmente
 - Síntomas se mantienen + intolerancia digestiva + afectación del nivel de conciencia + independientemente nivel de amonio o amonio >90 mcmol/l
 - Suspender aporte proteico
 - Glucosa i.v.
 - Fármacos i.v.
 - Amonio >350 mcmol/l o incrementos >100 mcmol/l en 2-3 horas
 - Valorar inicio de técnicas de depuración extrarrenal

PACIENTES CON ACIDEMIAS ORGÁNICAS: ACIDEMIA METILMALÓNICA Y PROPIÓNICA

- Riesgo de:
 - Hiperamonemia
 - Acidosis
 - Infección por la neutropenia asociada
 - Deshidratación (debido a enfermedad renal y la poliuria)
- En fase aguda descritas complicaciones:
 - Neurológicas por afectación de ganglios basales
 - Pancreatitis
 - Cardiomiopatías...
- Solicitar determinación y controles de:
 - Amonio
 - Gasometría
 - Transaminasas
 - Láctico
 - Cifra de neutrófilos
 - Ante síntomas sugestivos: amilasa, estudio cardiológico y radiológico para complicaciones neurológicas

PACIENTES CON ACIDEMIAS ORGÁNICAS: ACIDEMIA METILMALÓNICA Y PROPIÓNICA

○ TRATAMIENTO

- Disminuir o suspender aporte proteico
 - Suspender también fórmulas que carecen aa precursores y que limitan la síntesis proteica
 - Si pH <7,20 mantenido: valorar bicarbonato
 - Medidas de hiperamoniemia asociada a acidosis metabólica
 - Si amonio mantiene elevado o síntomas asociados: N-Carbamilglutamato
 - Dosis de 100 mg/kg y seguir con la misma dosis repartida en 24 horas, hasta normalización de cifras de amonio
 - Otros tratamientos:
 - Carnitina
 - Metronidazol
 - Tratar cualquier infección
 - Tratar el estreñimiento

PACIENTES CON TRASTORNOS DE LA BETAOXIDACIÓN

- Riesgo de:
 - Hipoglucemia
 - Afectación muscular o cardíaca: rabiomilosis, cardiomiopatía, arritmias cardíacas
 - Afectación hepática: fallo hepático
- Solicitar y monitorizar niveles de:
 - Glucosa
 - Gasometría
 - Láctico
 - CPK total y fraccionada
 - Función renal
 - Función hepática
- TRATAMIENTO (iniciar antes de la hipoglucemia):
 - Iniciar aporte de glucosa y líquidos: v.o. si es posible
 - Aumenta aporte de líquidos en los pacientes con riesgo de sufrir rabiomilosis
 - Durante la fase aguda recomendable suspender aporte de grasas
 - Contraindicados los triglicéridos de cadena media en trastornos de cadena media
 - Mantener carnitina en los pacientes que lo reciban de forma habitual

PACIENTES CON TRASTORNO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO: FRUCTOSINEMIA Y GALACTOSEMIA

- Descompensación aguda debida a:
 - Infecciones
 - Ayuno prolongado
 - Intolerancia digestiva
- Descompensación se caracteriza por:
 - Somnolencia
 - Taquipnea(síntoma sutil que hay que buscar)
 - Acusada acidosis
 - Hipoglucemia
- Objetivo del tratamiento:
 - Evitar descompensación metabólica administrando glucosa v.o. o v.i.

PACIENTES CON TRASTORNO EN LOS CUERPOS CETÓNICOS

- Principales complicaciones:
 - Hipoglucemia
 - Cetoacidosis metabólica
- Descompensación secundaria a:
 - Ayuno prolongado
 - Enfermedades menores (especialmente si producen vómitos)
- Solicitar determinaciones y controles de:
 - Gases en sangre
 - Electrolitos
- Descompensación con acidosis podría evitarse manteniendo ingesta elevada de carbohidratos por v.o o v.i.
- Si acidosis grave: bicarbonato sódico

COMENTARIOS

- Las ECM aunque infrecuentes constituyen un grupo significativo de enfermedades
- Su baja incidencia, gravedad, forma de presentación inespecífica: ALTO ÍNDICE DE SOSPECHA