

Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (II). Manifestaciones clínicas

E. Martín Hernández¹, M.T. García Silva¹, G. Bustos Lozano²

¹Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. ²Servicio de Neonatología. Hospital «12 de Octubre». Madrid

Resumen

Analizamos las formas de presentación clínica y el diagnóstico diferencial de los errores congénitos del metabolismo en el periodo neonatal. La identificación precoz de los pacientes con riesgo de padecer una de estas enfermedades nos permitirá poner en marcha los estudios encaminados a establecer el diagnóstico y, al mismo tiempo, iniciar las primeras medidas terapéuticas, consiguiendo así una mejoría en el pronóstico.

Palabras clave

Enfermedades metabólicas hereditarias, errores congénitos del metabolismo, recién nacido

Abstract

Title: Inborn errors of metabolism during the neonatal period (II). Clinical manifestations

We analyse the clinical manifestations and the differential diagnosis of inborn errors of metabolism during the neonatal period. The early identification of patients at risk for these diseases enables us to undertake studies to achieve the diagnosis and initiate specific therapy, thus improving the prognosis.

Keywords

Inherited metabolic diseases, inborn errors of metabolism, newborn

Introducción

En la primera parte del artículo comentamos aspectos generales de los errores congénitos del metabolismo (ECM) en el periodo neonatal, cuándo pensar en ellos y qué estudios efectuar para tratar de establecer el diagnóstico. En esta segunda parte analizaremos con más detalle la sintomatología clínica y el diagnóstico diferencial.

Debido a que el recién nacido tiene un repertorio limitado de respuestas ante las diversas agresiones, la forma de presentación clínica de estas enfermedades suele ser muy inespecífica¹. Para orientar el diagnóstico, resulta muy útil distinguir una serie de grupos en función de la sintomatología que predomine en cada paciente.

Encefalopatía

Los síntomas neurológicos más frecuentes en los pacientes con ECM son la hipotonía, las convulsiones y la disminución del sensorio².

En general, hay tres formas de presentación neurológica, según el síntoma predominante: 1) encefalopatía aguda con disminución del sensorio; 2) encefalopatía de inicio subagudo con hipotonía y trastornos en la succión-deglución como síntomas predominantes, y 3) convulsiones neonatales.

Encefalopatía aguda

En estos casos, también denominados tipo intoxicación, suele haber un intervalo libre variable, debido a que los productos tóxicos se eliminan a través de la placenta durante el embarazo y tardan un tiempo en acumularse tras el nacimiento. Se manifiestan inicialmente con letargia, trastornos en la alimentación, vómitos, apnea o polipnea. Si no se tratan, progresan hasta el coma con o sin fallo multiorgánico. A menudo se establece el diagnóstico diferencial con la sepsis neonatal. Pertenecen a este grupo los pacientes con enfermedades del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas y las aminoacidopatías³⁻⁷. En ocasiones, presentan acidosis metabólica o hiperamonemia, pero en otros casos, como en la hiperglicemia no cetótica, no tienen ningún marcador en los análisis ordinarios.

Encefalopatía aguda con hiperamonemia

Es una urgencia médica, ya que el pronóstico neurológico se ha relacionado con los niveles de amonio y la duración del coma. Se presenta fundamentalmente en las enfermedades del ciclo de la urea y en las acidemias orgánicas (propiónica, metilmalónica, isovalérica y glutárica tipo II). También se observa en menor grado en los defectos de la betaoxidación, en las acidosis lácticas congénitas y en la hiperamonemia neonatal transitoria del prematuro (THAN). Por último, cabe mencionar las hiperamonemias secundarias a disfunción hepática, como ocurre en infecciones por el virus del herpes, enterovirus, etc. (figura 1). El momento de aparición de los síntomas es impor-

Primera parte publicada en Acta Pediatr Esp. 2006; 64(8): 391-395.

Fecha de recepción: 08/12/05. Fecha de aceptación: 08/04/06.

Correspondencia: Elena Martín Hernández. Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Planta 6.ª B. Edificio Materno-Infantil. Hospital «12 de Octubre». Av. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Correo electrónico: emartinh.doc@salud.madrid.org

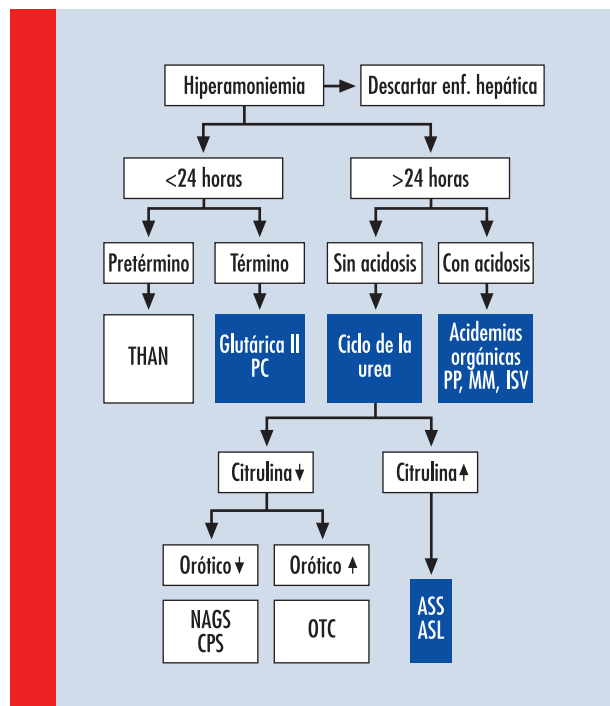


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hiperamoniemia. THAN: hiperamoniemia neonatal transitoria; PC: piruvato carboxilasa; PP: acidemia propiónica; MM: acidemia metilmalónica; ISV: acidemia isovalérica; NAGS: N-acetil glutamato sintetasa; CPS: carbamil fosfato sintetasa; OTC: ornitín transcarbamilasa; ASS: argino succínico sintetasa; ASL: argino succínico liasa

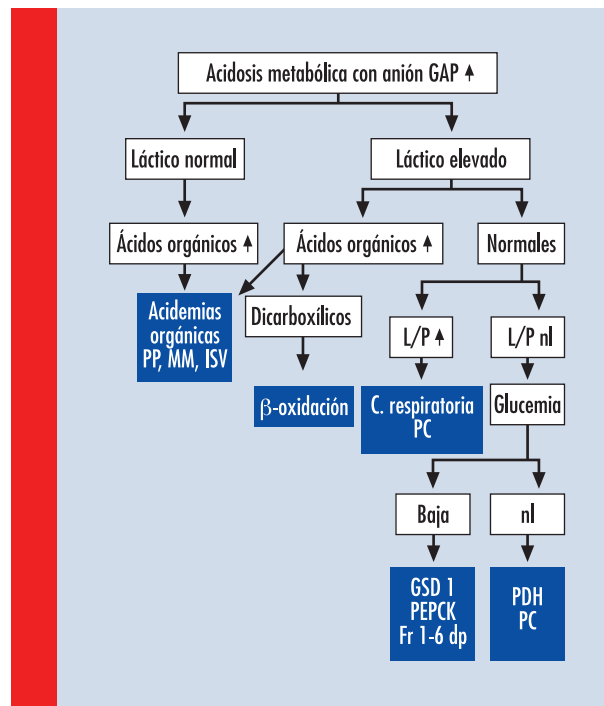


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la acidosis metabólica. C. respiratoria: cadena respiratoria; PEPCCK: fosfoenol piruvato carboxilasa; Fr 1-6 dp: fructosa-1,6-difosfatasa; PDH: piruvato deshidrogenasa

tante en el diagnóstico, ya que en las hiperamoniemias transitorias, en las acidosis lácticas congénitas y en la aciduria glutámica tipo II suelen aparecer en las primeras 24 horas, mientras que en las enfermedades del ciclo de la urea y el resto de las acidemias orgánicas suele haber un intervalo libre mayor.

En las acidemias orgánicas, además de la hiperamoniemia hay acidosis metabólica con anión GAP positivo. El diagnóstico se efectúa analizando los ácidos orgánicos en orina.

En las enfermedades del ciclo de la urea no suele haber acidosis, sino alcalosis respiratoria y el diagnóstico se realiza por el patrón de aminoácidos en plasma y orina y por la determinación del ácido orótico en orina. En estos casos es fundamental la historia familiar, ya que la presencia de muertes neonatales en varones de la familia materna es sugestiva de un déficit de ornitín transcarbamilasa (OTC), que se hereda de forma recesiva ligada al sexo.

Encefalopatía aguda con acidosis metabólica

La presencia de acidosis metabólica con anión GAP positivo en un recién nacido con encefalopatía aguda es muy sugestiva de una acidemia orgánica. En estos casos, además, suele haber hiperlactacidemia por los trastornos en el metabolismo del CoA, e hiperamoniemia, pues algunos de los metabolitos acumulados inhiben la N-acetil glutamato sintetasa, el primer enzima del ci-

clo de la urea. Se diagnostican mediante la determinación de los ácidos orgánicos en orina. También puede aparecer acidosis metabólica en los cuadros de acidosis láctica congénita debidos a defectos en la cadena respiratoria mitocondrial, a trastornos en el metabolismo del pirúvico o a alteraciones en la neoglucogénesis, en los que destaca la hiperlactacidemia y el aumento de láctico y cuerpos cetónicos en orina⁸ (figura 2). Para llegar al diagnóstico tendremos que medir la actividad de los diferentes enzimas en muestras de tejidos (músculo, piel o hígado).

Encefalopatía aguda sin acidosis ni hiperamoniemia

Algunos recién nacidos con encefalopatía aguda no presentan acidosis ni hiperamoniemia. Pertenecen a este grupo los pacientes con hiperglicinemia no cetósica, que se diagnostican por el patrón de aminoácidos en sangre, orina y LCR; los pacientes con déficit de sulfito oxidasa, que eliminan productos azufrados que se pueden detectar en orina, y los pacientes con déficit de adenilosuccinato liasa (ADSL), que eliminan SAICA-ribósido y S-Ado en cantidades elevadas en orina⁹.

Encefalopatía de inicio subagudo, con hipotonía y trastornos en la succión-deglución como síntomas predominantes

Hay otros casos, con un inicio más insidioso, que se manifiestan fundamentalmente con alteraciones del tono muscular y

TABLA 1

Clasificación de las convulsiones neonatales según su mecanismo patogénico

Mecanismo patogénico	Enfermedad metabólica
Déficit energético	Hipoglucemia Déficit de GLUT1 Defectos de la cadena respiratoria Déficit de creatina cerebral Déficit de sulfito oxidasa o en el cofactor molibdeno
Intoxicación endógena	Aminoacidopatías: leucinosis Acidurias orgánicas Defectos del ciclo de la urea Déficit de adenilo succinato liasa (ADSL)
Dependientes de un cofactor, vitamina u otra sustancia deficitaria	Déficit de biotinidasa o de holocarboxilasa sintetasa Piridoxin o piridoxal fosfatodependientes Convulsiones sensibles a ácido fólico Déficit de serina
Trastornos de los neurotransmisores	Hiperglicinemia no cetósica Déficit de succínico semialdehído deshidrogenasa (SSADH) Déficit de GABA transaminasa
Asociadas a malformaciones cerebrales	Enfermedades peroxisomales (síndrome de Zellweger) Defectos en la O-glicosilación

trastornos en la succión-deglución asociados o no a dismorfia o afectación multisistémica. A este grupo pertenecen las enfermedades mitocondriales, las enfermedades peroxisomales y los defectos de glicosilación de las proteínas^{2,10,11}.

Convulsiones neonatales

Otro signo de disfunción del sistema nervioso central son las convulsiones, que pueden aparecer en cualquiera de los trastornos anteriormente citados y en las llamadas epilepsias sensibles a vitaminas, cofactores (B₆, fólico, biotina) u otras sustancias deficitarias (trastornos en la biosíntesis de serina). Cursan también con epilepsia refractaria al tratamiento los defectos en los neurotransmisores, el déficit de sulfito oxidasa y el déficit de adenilo succinato liasa^{2,12-14}. Por último, los déficit de creatina cerebral presentan retraso psicomotor y epilepsia y, si bien parece que el inicio es más tardío, habría también que descartarlos, ya que son entidades aún poco conocidas y algunas de ellas tienen un tratamiento eficaz (tabla 1) (figura 3).

Hipoglucemia

En este grupo de ECM se incluyen las glucogenosis, los trastornos de la neoglucogénesis y los defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos, si bien existen otras muchas entidades que pueden cursar con hipoglucemia^{15,16}, aunque no como síntoma guía (figura 4). También habrá que hacer diagnóstico diferencial con los hiperinsulinismos, algunos de ellos congénitos. Para el diagnósti-

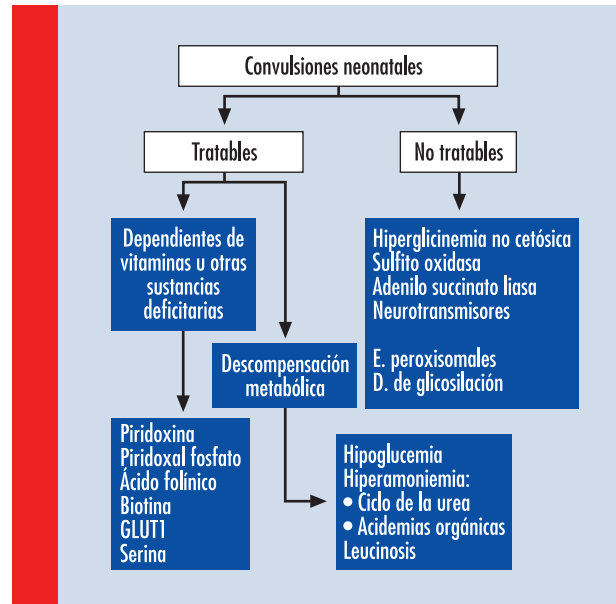


Figura 3. Diagnóstico diferencial de las convulsiones neonatales asociadas a errores congénitos del metabolismo

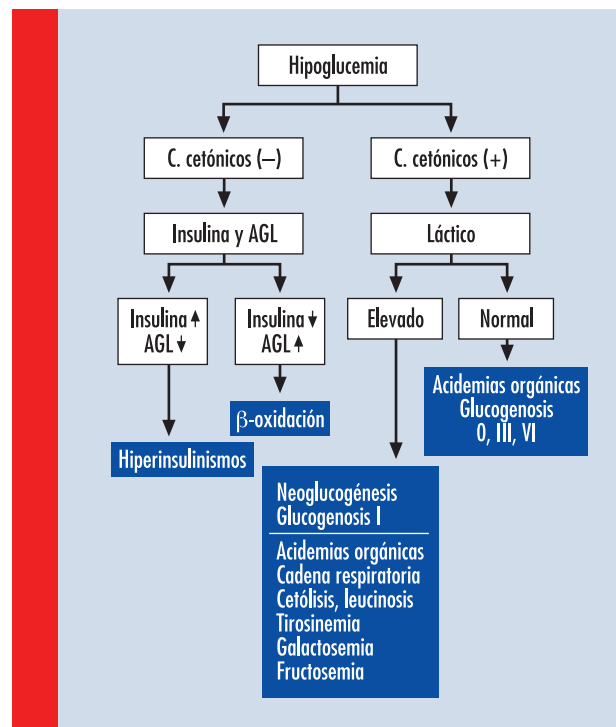


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la hipoglucemia. AGL: ácidos grasos libres

co diferencial, es fundamental saber si existe cetonuria o no, ya que son hipocetósicas las secundarias a defectos de la betaoxidación o a hiperinsulinismos y el resto cursa con cetosis.

Dentro de las glucogenosis, la que da lugar a hipoglucemias más graves es la tipo I, por déficit de glucosa-6-fosfatasa, incluida por muchos autores en los defectos de la neoglucogénesis. En estos casos, la hipoglucemia de ayuno se asocia a cetosis, hepatomegalia e hiperlactacidemia. En el déficit de fructosa-1,6-difosfatasa también está interrumpida la vía de la neoglucogénesis, existe hipoglucemia de ayuno, cetosis e hiperlactacidemia y aumento del glicerol en la orina¹⁷. Puede aparecer hipoglucemia en la galactosemia y en la intolerancia hereditaria a la fructosa, en este último caso posprandial y tras haber administrado fructosa o sacarosa (medicación).

En los defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos y de la cetogénesis está afectada la producción de acetil-CoA, por lo que la hipoglucemia es de ayuno e hipocetósica^{15,16}. En muchos casos, se presentan como un síndrome de Reye, con acidosis metabólica, hiperamoniemia, hipertransaminasemia o fallo hepatocelular; en otros casos, como episodios amenazadores para la vida o muerte súbita, y en otras ocasiones, como miocardiopatías¹⁸. Cuando sospechemos uno de estos defectos, tendremos que solicitar además de los ácidos orgánicos en orina, carnitina y acilcarnitinas en plasma.

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia recurrente o rebelde en el neonato y lactante pequeño. Son datos sugestivos de hiperinsulinismo los siguientes¹⁹:

- Elevadas necesidades de glucosa (>10 mg/kg/min) para mantener la glucemia normal.
- Cifras de insulina >3 mU/L y de péptido C >3 ng/mL durante la hipoglucemia.
- Ausencia de cuerpos cetónicos y niveles bajos de ácidos grasos libres.
- Buena respuesta al glucagón.

Hepatopatía

La disfunción hepática neonatal incluye, además de las enfermedades metabólicas que aquí nos ocupan, otros procesos no metabólicos y algunos trastornos de causa desconocida.

Para el diagnóstico diferencial es útil clasificar el caso según el marcador predominante de disfunción hepática: 1) fallo hepático grave (coagulopatía, ictericia y ascitis); 2) colestasis con el resto de las funciones hepáticas conservadas; y 3) hepatomegalia con o sin esplenomegalia y asociada o no a otros síntomas, como hipotonía, miocardiopatía o hipoglucemia (figura 5).

La edad de presentación es otro factor importante para el diagnóstico²⁰. Pueden debutar intraútero (ascitis o *hydrops*), como sucede en algunas enfermedades lisosomales, los defectos de la glicosilación, la glucogenosis tipo IV o el síndrome de Smith-Lemli-Opitz^{21,22}. En la primera semana se manifiestan la hemocromatosis neonatal y los defectos en la cadena respiratoria. La hemocromatosis neonatal se inicia

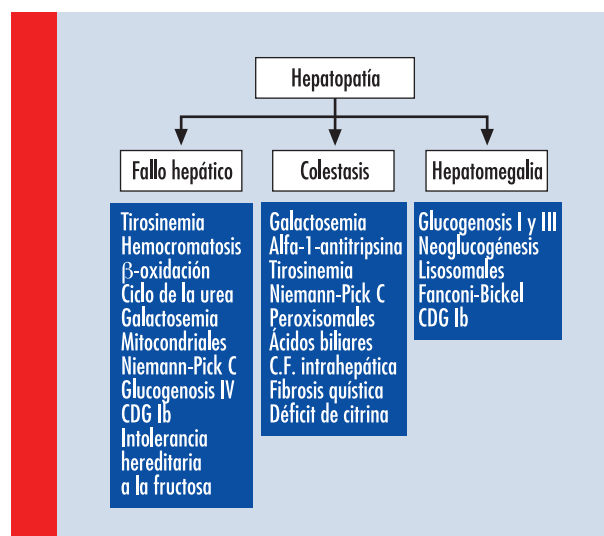


Figura 5. Enfermedad hepática en los errores congénitos del metabolismo

con un cuadro de fallo hepatocelular fulminante, con incremento del hierro y la ferritina y un descenso en la transferrina. El depósito de hierro se demuestra en la biopsia hepática o mediante resonancia magnética (RM).

Hacia el final de la primera semana o en la segunda, suelen debutar la galactosemia y la tirosinemia. En la galactosemia, la ictericia y la disfunción hepática son progresivas y, si no se diagnostica, aparecen encefalopatía y cataratas. Las sustancias reductoras en orina son positivas, siempre que el paciente esté tomando una leche con lactosa. Presentan un aumento de galactitol plasmático y de galactosa 1-P en eritrocitos. El diagnóstico se confirma midiendo la actividad enzimática intraeritrocitaria²⁰. Ante la más mínima sospecha y una vez extraídas las muestras necesarias, hay que suprimir la lactosa de la dieta²³.

La tirosinemia hereditaria tipo I se presenta con un cuadro de disfunción hepática progresiva con fallo hepatocelular. El diagnóstico se hace por el patrón de aminoácidos en sangre y orina y por el aumento de la succinil acetona en orina.

El déficit de alfa-1-antitripsina se presenta con un cuadro de colestasis. También se manifiestan con un cuadro de colestasis y visceromegalia algunas enfermedades lisosomales, como el Niemann-Pick tipo C, en su forma más grave con *hydrops* o ascitis. En un estudio reciente presentaron esta enfermedad el 8% de los recién nacidos estudiados por colestasis y el 27% de los diagnosticados de hepatitis neonatal idiopática²⁴. La colestasis se resuelve en los primeros meses, persistiendo no obstante la hepatomegalia. Los síntomas neurológicos pueden constatarse hacia el año de vida, con hipotonía y retraso psicomotor, o, lo que es más frecuente, con disartria, ataxia y alteraciones en la motilidad ocular en la adolescencia. El diagnóstico se efectúa demostrando la acumulación de colesterol no esterificado en fibroblastos mediante la tinción de Filipina.

En la glucogenosis tipo IV por déficit de la enzima ramificante se acumula en el hígado un glucógeno anormal que ocasiona disfunción hepática generalizada y cirrosis. El diagnóstico se efectúa midiendo la actividad enzimática en el hígado.

En algunas enfermedades peroxisomales, como el síndrome de Zellweger, se produce disfunción hepática con ictericia, que se asocia a síntomas neurológicos y rasgos dismórficos. Hay que determinar los ácidos grasos de cadena muy larga, entre otros estudios.

Por último, los trastornos en la síntesis de los ácidos biliares se presentan en el periodo neonatal con un cuadro de disfunción hepática progresiva, siendo algunos de ellos susceptibles de tratamiento médico con ácido quenodeoxicólico y ácido cólico, y otros de trasplante hepático.

Síndromes polimalformativos y dismorfia facial

Algunas enfermedades metabólicas pueden asociarse a malformaciones congénitas, sugiriendo que el defecto metabólico en las fases precoces del desarrollo puede alterar la morfogénesis y el desarrollo fetal.

Éste es el caso del síndrome de Smith-Lemli-Opitz, trastorno en la biosíntesis del colesterol, con descenso del colesterol plasmático y acumulación de su precursor, el 7-dehidrocolesterol, que cursa con rasgos faciales dismórficos, encefalopatía y una amplia gama de malformaciones congénitas: cardiovasculares, paladar hendido, hipospadias, polidactilia y sindactilia, entre otras²⁵.

En las enfermedades peroxisomales, como el síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal, existe un trastorno en la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga y de los plasmalógenos. Cursan con rasgos dismórficos, hipotonía extrema y malformaciones congénitas, destacando la presencia de quistes renales y las alteraciones de la migración neuronal²⁶.

En la aciduria glutárica tipo II también aparecen rasgos dismórficos faciales, defectos en la pared abdominal y riñones grandes con escasa diferenciación corticomedular²⁷.

El déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) recuerda al síndrome alcohol-fetal, debido a que el acetaldehído es un inhibidor de este enzima. A menudo implica agenesia del cuerpo calloso. Las enfermedades mitocondriales también pueden dar lugar a malformaciones diversas y dismorfia craneofacial²⁸.

En otros muchos ECM aparecen malformaciones aisladas y/o dismorfia facial, de modo que el hecho de que un niño los presente no descarta estas enfermedades.

Visceromegalia e «hydrops» fetal

No se conoce con exactitud la frecuencia de enfermedad metabólica en los casos de *hydrops* fetal. En parte, ello se debe a que hasta hace poco no se consideraban estas enfermeda-

TABLA 2

Enfermedades metabólicas que cursan con «hydrops» fetal

- Enfermedades lisosomales
 - Gangliosidosis GM1
 - Gaucher tipo II
 - Niemann-Pick tipos A y C
 - Enfermedad de Wolman
 - Enfermedad de Farber
 - Mucopolisacaridosis VII y IVa
 - Mucopolisacaridosis I y II
 - Sialidosis y galactosialidosis
 - Déficit múltiple de sulfatasas
- Defectos de glicosilación de proteínas
- Enfermedades mitocondriales

des en el diagnóstico diferencial y a que en un número elevado de casos no se llega a conocer la etiología. Algunas enfermedades lisosomales pueden presentarse durante la gestación con *hydrops* o ascitis, o en el periodo neonatal con visceromegalia asociada a otros síntomas. Hasta el momento se han descrito más de 10 tipos de enfermedades lisosomales en pacientes con *hydrops* fetal (tabla 2). Éste es el caso de la gangliosidosis GM1, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y la enfermedad de Wolman dentro del grupo con depósito de lípidos. En los dos primeros casos, existe afectación neurológica grave, en el tercero disfunción hepática con colestasis progresiva y en el último insuficiencia suprarrenal. La mucopolisacaridosis VII y alguna sialidosis presentan, además de la hepatoesplenomegalia, rasgos toscos, anomalías esqueléticas y hernias^{29,30}.

Cuando sospechemos una de estas entidades deberemos hacer un estudio de mucopolisacáridos y oligosacáridos en orina, si bien el diagnóstico definitivo se efectúa con el estudio de actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos y, en el Niemann-Pick tipo C, por la acumulación de colesterol libre en fibroblastos puesta de manifiesto con la tinción histoquímica con Filipina.

Además de en las enfermedades lisosomales, se han comunicado casos de *hydrops* fetal en otras enfermedades metabólicas, como en los trastornos de la glicosilación de proteínas²¹ y en enfermedades mitocondriales.

Episodios amenazadores para la vida o síndrome de muerte súbita

Los episodios amenazadores para la vida o la muerte súbita en el periodo neonatal suelen estar relacionados con otros procesos más frecuentes, como la sepsis o la patología cardíaca, habiéndose atribuido a los ECM un 5% de los casos en algunos trabajos³¹. Dentro de ellos, los defectos en la betaoxidación de los ácidos grasos son la causa más frecuente. En situaciones de ayuno o de incremento en las necesidades energéticas, la

oxidación de los ácidos grasos proporciona los elementos necesarios para que se realicen en el hígado y el músculo la neoglucogénesis, la ureagénesis y la cetogénesis. El cerebro utiliza los cuerpos cetónicos como fuente de energía. Cuando estas vías están interrumpidas, no existe una respuesta adecuada al ayuno, lo que explica la hipoglucemia hipocetósica y los trastornos de la función cerebral, así como la afectación hepática y muscular, pudiendo aparecer bloqueo cardíaco o arritmia¹⁸. Para el diagnóstico de estos procesos, son necesarias una muestra de plasma para la determinación de ácidos grasos no esterificados, carnitina y acilcarnitinas y otra de orina para ácidos orgánicos. Se confirma midiendo la actividad enzimática en fibroblastos y con el estudio genético.

En la primera parte de este artículo ya mostramos el protocolo de extracción de muestras *post mortem* en un paciente con sospecha de enfermedad metabólica³².

Otros síntomas

Miocardiopatías

Siempre que se diagnostique a un niño de miocardiopatía, habrá que hacer un estudio metabólico, ya que en algunas de ellas el tratamiento es muy eficaz. Fundamentalmente, cursan con miocardiopatía los defectos en la oxidación de los ácidos grasos, las enfermedades mitocondriales, los trastornos en la glicosilación de las proteínas y algunas glucogenosis³³⁻³⁵. El síndrome de Barth, debido a mutaciones en el gen *Tafazzin* localizado en el cromosoma Xq28, cursa con una miocardiopatía muy grave y de comienzo precoz, a menudo en el periodo neonatal, asociada a neutropenia, hipocolesterolemia y aciduria metilglutacónica. Suelen presentar hiperlactacidemia y defectos en la cadena respiratoria mitocondrial. El diagnóstico es genético. Es muy importante conocer este cuadro y sospecharlo en las miocardiopatías de inicio precoz en varones, ya que es posible el estudio de portadores y el diagnóstico prenatal³⁶.

Síndrome de Toni-Debré-Fanconi

Esta tubulopatía proximal compleja es secundaria a diversas enfermedades metabólicas, como cistinosis, tirosinemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia y glucogenosis. Se han comunicado varios casos de presentación neonatal en los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, en concreto en el déficit de complejo III asociado a defectos en el gen *BCSL1*^{37,38}.

Alteraciones oculares

Las cataratas pueden ser secundarias a galactosemia y síndrome de Zellweger, entre otros. Las opacidades corneales pueden aparecer en las mucopolisacaridoses, y la luxación del cristalino en la homocistinuria y en el déficit del cofactor del molibdeno. En las enfermedades peroxisomales y mitocondriales puede haber alteración pigmentaria en la retina y, en algunas lisosomales, mancha rojo cereza.

Olor especial

Los pacientes afectados por leucinosis tienen un olor dulzón que se asemeja al del jarabe de arce. En casos de acidemia isovalérica o glutárica tipo II, el olor es desagradable, similar al de pies sudados².

Alteraciones hematológicas

En las acidemias orgánicas pueden presentarse anemia, leucopenia y trombopenia. En el síndrome de Pearson aparece una anemia sideroblástica dependiente de transfusiones. La aciduria piroglutámica, un defecto en el metabolismo del glutatión, cursa con anemia hemolítica y acidosis metabólica, pudiendo darse en algunos casos encefalopatía y alteración en la función de los neutrófilos. El diagnóstico se realiza mediante el estudio de ácidos orgánicos en orina y la determinación de glutatión intraeritrocitario. El tratamiento, muy eficaz, es con vitaminas C y E y con N-acetil-cisteína³⁹.

Alteraciones cutáneas

Ictiosis en algunos casos de enfermedad de Gaucher y en el síndrome de Sjögren-Larson.

En conclusión, los ECM en el periodo neonatal pueden presentarse en cualquier momento y de formas muy diversas, por lo que el neonatólogo o pediatra general tendrá que incluirlos en el diagnóstico diferencial de otros procesos más frecuentes a esta edad, sobre todo si no existe una causa que los justifique ni respuesta al tratamiento prescrito. Ante la más mínima sospecha de hallarnos ante una de estas enfermedades, deberemos poner en marcha los estudios encaminados a orientar el diagnóstico y, al mismo tiempo, iniciar las primeras medidas terapéuticas para de este modo lograr los mejores resultados. ■

Bibliografía

1. Saudubray JM, Nassogne MC, De Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates. *Semin Neonatol.* 2002; 7: 3-15.
2. Campistol J, Málaga-Diéguez I, García-Cazorla A, Krauel-Vidal X, Vilaseca MA. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas de presentación neonatal. *Rev Neurol.* 2005; 40: 321-326.
3. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001; 138 Supl: S30-S39.
4. Wolf B, Hsia YE, Sweetman L, Gravel R, Harris DJ, Nyhan WL. Proponic acidemia: a clinical update. *J Pediatr.* 1981; 99: 835-846.
5. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med.* 1983; 308: 857-861.
6. Fernández Sánchez A, Dalmau Serra J, García Gómez AM, Cabello Tomás ML, Martínez Pardo M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. *An Esp Pediatr.* 1998; Supl 114: 9-13.
7. Carson NAJ. Non-ketotic hiperglicinemia: a review of 70 patients. *J Inher Metab Dis.* 1982; 2: 126-138.
8. Merinero B. Caracterización clínica, bioquímica y molecular de la deficiencia de piruvato carboxilasa. *An Esp Pediatr.* 2002; 57 Supl 2: 9-11.

9. Van den Bergh FAJTM, Bosschaart AN, Hageman G, Duran M, Poll-The BT. Adenylosuccinase deficiency with neonatal onset severe epileptic seizures and sudden death. *Neuropediatrics*. 1998; 29: 51-53.
10. Ribes A, García-Cazorla MA, Rodés M, Campistol J. Acidemias lácticas: orientación diagnóstica. *An Esp Pediatr*. 2002; 57 Supl 2: 1-6.
11. García Silva MT, De Castro J, Stibler H. Prenatal hypertrophic cardiomyopathy and pericardial effusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherited Metab Dis*. 1996; 19: 257.
12. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102(6): 1-9.
13. García Silva MT, Martín Hernández E, Nogales Espert A. Diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Pediatría*. 2004; 145: 36-51.
14. Bahi-Buisson N, Mention K, Léger PL, Valayanopoulos V, Nabbout R, Kaminska A, et al. Épilepsies néonatales et erreurs innés du métabolisme. *Arch Pédiatr*. 2006; 13: 284-292.
15. Saudubray JM, Lonlay P, Touati G, Martin D, Nassogne MC, Castelnau P, et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: pathophysiology and diagnosis. *J Inherit Metab Dis*. 2000; 23: 197-214.
16. Martínez-Pardo M. Hipoglucemias de etiología metabólica. *Medicine*. 1995; 6: 3.600-3.611.
17. Martínez-Pardo M. Acidosis láctica: trastornos de la gluconeogénesis. *An Esp Pediatr*. 2002; 57 Supl 2: 12-17.
18. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis*. 1999; 22: 488-502.
19. Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr*. 2002; 161: 6-20.
20. Martínez-Pardo Casanova M. Protocolo de estudio en hepatopatías de etiología metabólica. *An Esp Pediatr*. 2003; 59(6): 571-581.
21. Dorland L, De Kooning TJ, Toet M, De Vries LS, Van den Berg IET, Poll-The BT. Recurrent non-immune hydrops associated with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 1997; 20 Supl 1: 88.
22. Clayton PT. Diagnosis of inherited disorders of liver metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 135-146.
23. Ruiz Pons M, Santana Vega C, Trujillo Armas R, Sánchez-Valverde F. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. *Acta Pediatr Esp*. 2001; 59: 424-435.
24. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewick MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-Pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(1): 44-50.
25. Kelley RI, Hennekam RCM. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2000; 37: 321-335.
26. Opitz JM. The Zellweger syndrome: book review and bibliography. *Am J Med Genet*. 1985; 22: 419-423.
27. Goodman SI, Reale M, Berlow S. Glutaric acidemia type II: a form with deleterious intrauterine effects. *J Pediatr*. 1983; 102: 411-413.
28. Cormier-Daire V, Rustin P, Rotig A, Chretien D, Le Merrer M, Belli D, et al. Craniofacial anomalies and malformations in respiratory chain disorders. *Am J Med Genet*. 1996; 66: 457-463.
29. Stone DL, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disease disorders in extremis. *Adv Pediatr*. 1999; 46: 409-440.
30. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 75-83.
31. Boles RG, Buck EA, Bilitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden infant death in the first year of life. *J Pediatr*. 1994; 132(6): 924-933.
32. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*. 2000; 356: 583-587.
33. Hirano M, Davidson M, DiMauro S. Mitochondria and the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2001; 16: 201-210.
34. Servidei S, Bertini E, Di Mauro S. Hereditary metabolic cardiomyopathies. *Adv Pediatr*. 1994; 41: 1-32.
35. Clayton PT, Winchester BJ, Keir G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 1992; 15: 857.
36. Barth PG, Wanders RJA, Vreken P, Jansen EAM, Lam J, Baas F. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome). *J Inherit Metab Dis*. 1999; 22: 555-567.
37. Lonlay P, Valnot I, Barrientos A, Gorbatyuk M, Tzagoloff A, Taanman JW, et al. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat Genet*. 2001; 29(1): 57-60.
38. Martín-Hernández E, García-Silva MT, Vara J, Campos Y, Cabello A, Muley R, et al. Renal pathology in children with mitochondrial diseases. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1.299-1.305.
39. Ristoff E, Larsson A. Oxidative stress in inborn errors of metabolism: lessons from glutathione deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2002; 25: 223-226.