

TRASTORNOS METABÓLICOS DEL RECIÉN NACIDO



Interna Bárbara Ceura
Dr. Rodrigo Donoso
Rotación neonatología HPM 2026

ÍNDICE



HIPOGLICEMIA NEONATAL

SE CONSIDERA GLICEMIA
SEGURA UN VALOR SOBRE 60
MG/DL.

DEFINICIÓN

Es la complicación metabólica más frecuente del RN. Al nacer, los niveles de glucosa caen rápidamente alcanzando su nivel más bajo a la hora de vida (25-35 mg/dL), luego se incrementa y estabiliza a las 3 horas de vida. Esto se logra gracias a la acción de catecolaminas, glucagón y a un descenso de la insulinemia → transitorio y asintomático. Cuando hay factores de riesgo, esta transición no se realiza adecuadamente.

RNT y RNPT ≥ 34 sem

- Primeras 24 horas < 40 mg/dL en sangre total (45 mg/dL en plasma)
- desde el 2.º día de vida < 50 mg/dL.
- en HPM se considera hipoglicemia con HGT <45 mg/dL.

RNPT <34 sem

- ≤ 50 mg/dL

Factores de riesgo: Prematuros, PEG / GEG, hijo de madre diabética y estrés perinatal (sepsis, shock, asfixia, hipotermia).

LA HIPOGLICEMIA SE PUEDE CLASIFICAR CLINICAMENTE EN:

HIPOGLICEMIA TRANSITORIA

Condición benigna, descenso transitorio y asintomático que logra equilibrio a las 3 hdv y resuelve en las primeras **48 a 72 horas**. Alimentación precoz y controles seriados. Sostener valores > 70 mg/dL para el alta.

HIPOGLICEMIA PERSISTENTE

Duración > 7 días o requerimiento de una Carga de Glucosa (CG) ≥ 12 mg/kg/min para mantener euglicemia. Necesidad de aportes
 > 8 mg/kg/min (característico de hiperinsulinismo)
 > 12 mg/kg/min para clasificación de persistencia.
Si no normaliza con aumento de CG $\rightarrow$ *endocrinología*.

FACTORES DE RIESGO



RN con clínica asociada a hipoglicemia demostrada



RN asintomáticos con riesgo de mala adaptación metabólica (RNPT, PEG, HMD, GEG, madre que recibió hipoglicemiantes orales o $\beta 2$ adrenérgicos).



RN con patologías asociadas con hipoglicemia (asfixia neonatal, ICN, hipotermia, poliglobulia)



Manifestaciones Clínicas

! Habitualmente cursa de forma **asintomática** (búsqueda activa por factores de riesgo).

Adrenérgicas

Palpitaciones, temblores, ansiedad, sudoración.

Colinérgicas

Sudoración profusa, sensación de hambre.

Neuroglucopénicos

Letargia, hipotonía, apatía, llanto débil, coma y convulsiones.

Cardiorresp. / Otras

Apneas, cianosis, taquipnea, hipotermia y rechazo alimentario.



Regla de oro: Todo HGT alterado debe confirmarse con muestra plasmática venosa.



¿Cuándo hacemos screening? (HGT)

Inmediato

Todo recién nacido (RN) **sintomático**.

1.ª hora

RN hijo de madre diabética insulino-requiente (**HMD IR**) y **GEG**.

2.5 horas

A todos los RN con **factores de riesgo** (PEG/RCIU, prematuros, etc.).

PROTOCOLO DE MANEJO HPM



**RN de riesgo
asintomático**

Screening HGT



 **Primeras 2 hrs de vida** → Iniciar alimentación (leche materna o fórmula 10 cc/kg) y tomar HGT 30 min después:

★ **Sies > 25 mg/dL** → Alimentary controlar 60 min después.

★ **Sies ≤ 25 mg/dL** → Glucosa EV y controlar 60 min después:

- Si aumenta entre 25 a 40 mg/dL: Mantener aporte EV + aporte enteral.
- Si aumenta > 40 mg/dL: Mantener solo aporte oral y control con HGT en 1 hora y preprandial por 24–48 horas según HGT (*objetivo ≥ 50 mg/dL*).

 **Con 4–24 hrs de vida** → HGT y alimentar cada 2 a 3 h, tomar HGT cada 8 horas:

★ **Sies < 35 mg/dL** → Alimentary controlar a los 60 minutos:

- Si no aumenta: Iniciar aporte EV.
- Si aumenta entre 35–45 mg/dL: Aporte EV y/o enteral.

PROTOCOLO DE MANEJO HPM

♥ Iniciar alimentación lo más precoz posible !!



**RN con o sin FR
Sintomático**

Urgencia Clínica



Con síntomas sugerentes y HGT < 40 mg/dL → Aporte de glucosa EV inmediato.



Fleboclisis continua con Carga de Glucosa (CG) de 5 – 8 mg/kg/min.



Hipoglicemias sintomáticas (convulsiones y/o compromiso sensorial), o glicemia < 25 mg/dL:



Bolo de SG 10%: 2 cc/kg e iniciar inmediatamente CG de 5–8 mg/kg/min.

- **Monitoreo:** Controlar HGT cada 30 minutos hasta lograr valores mayores a 50 mg/dL.
- **Ajuste terapéutico:** Aumentar CG si no se logra corregir glicemia.



¡Regla de Seguridad! El bolo siempre debe ser seguido por una CG de mantención para evitar hipoglicemia de rebote por estímulo de la insulina. !!!

RESPECTO A LA HIPOGLICEMIA...

Entonces, ¿Quiénes requieren aporte parenteral de glucosa?

- RN sintomáticos con glicemia <40 mg/dl.
- RN con hipoglicemia severa, <25 mg/dl.
- RN con hipoglicemia persistente (<40 mg/dl) después de alimentar.
- RN con glicemia <40 mg/dl y mala tolerancia enteral o incapacidad para alimentarse.

Consideraciones especiales

- En RN <32 semanas → instalar inmediatamente glucosa parenteral.
- En RNPT con RCIU severos (iniciar aporte precoz de glucosa EV (entre 1–2 horas de vida, y control posterior de glicemia).
- Si requiere concentración de glucosa $>12,5\%$ → usar vía EV central.

Seguimiento

- En RN con FR y sin hipoglicemia → HGT preprandiales durante las primeras 12 a 24 horas de vida.

La vigilancia clínica debe mantenerse por un plazo de **72 horas**.

- En RN con tratamiento EV debe mantenerse valores de glicemia >60 mg/dl.
- Si los controles son normales → bajar carga de glucosa en $1-2$ mg/kg/min cada 12 horas.
- Si se mantiene hipoglicemia → aumentar carga de glucosa en 2 mg/kg/min y control a la hora.
- RN en tratamiento EV, si valor de glicemia >90 mg/dl → suspensión gradual de CG.

HIJO DE MADRE DIABÉTICA

DEFINICIÓN

HDM se define como todo recién nacido cuya madre presentó diabetes gestacional o diabetes pregestacional (Tipo 1 o Tipo 2) a lo largo del embarazo.

DIABETES PREGESTACIONAL (10%)

La hiperglicemia presente desde la concepción y durante el 1.º trimestre (período de organogénesis) □ conlleva un riesgo aumentado de **malformaciones congénitas mayores** (2 a 4 veces más frecuentes) y abortos espontáneos.

DIABETES GESTACIONAL (90%)

Aparece típicamente hacia la segunda mitad de la gestación, generada por el aumento fisiológico de hormonas de contrarregulación placentarias (lactógeno placentario, cortisol, prolactina). Su principal repercusión radica en la **macrosmía** y en las **alteraciones metabólicas del período neonatal inmediato**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE HMD

El recién nacido de madre diabética presenta un fenotipo característico y alteraciones típicas:

- RN Grande (GEG) □ crecimiento excesivo para la edad gestacional con abundante tejido adiposo subcutáneo.
- Fascie tosca
- Rubicundez de la piel

Las **complicaciones inmediatas** se asocian al tamaño fetal y la transición metabólica posparto:

- distocia de hombros
- fractura de clavícula
- lesiones traumáticas del plexo braquial.

complicaciones metabólicas: hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, EDS, poliglobulia, hiperbili.

SOS Frecuentemente pueden ser asintomáticos.



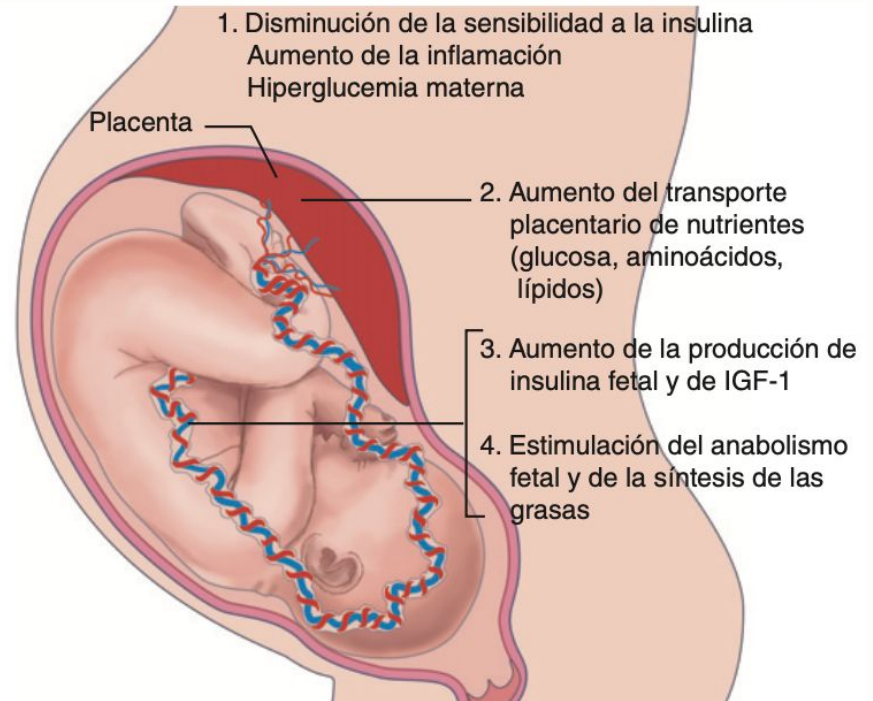
FISIOPATOLOGÍA

1. **Paso de glucosa** □ glucosa materna cruza libremente la placenta (GLUT-1); la insulina materna no pasa por su alto peso molecular.

2. **Respuesta fetal** □ la hiperglicemia estimula el páncreas fetal, causando hiperplasia de células beta e hiperinsulinismo.

3. **Anabolismo acelerado** □ la insulina actúa como hormona de crecimiento, aumentando depósitos de lípidos y glucógeno (hepático/cardíaco), provocando macrosomía (GEG) y organomegalia.

4. **Transición Inmediata** □ al cortar el cordón, cesa el aporte de glucosa materna, pero el hiperinsulinismo fetal persiste por horas, causando hipoglicemia neonatal crítica.



COMPLICACIONES QUE PUEDEN PRESENTAR LOS HDM

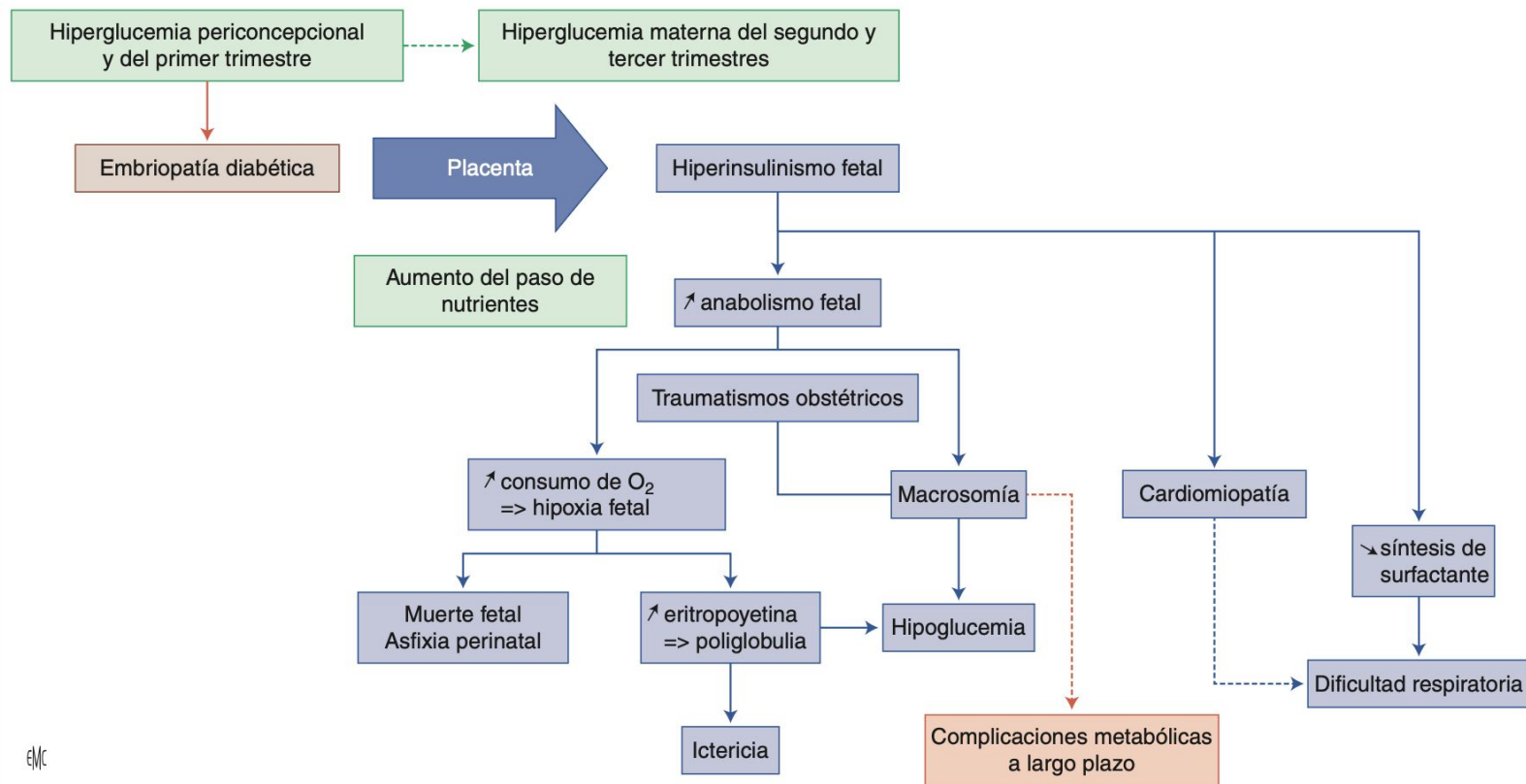


Figura 2. Consecuencias fisiopatológicas y clínicas de la diabetes materna.

PROTOCOLO MANEJO HMD

1. Alimentación precoz

Iniciar lactancia materna o fórmula dentro de la 1° hora de vida.

Primer HGT 30 min post-alimentación.
HMD IR → HGT a la 1ra hora de vida luego c/4hrs hasta el 1er día de vida.

2. Control de la glicemia

3. Meta terapéutica

Mantener glicemia ≥ 45 mg/dL en las primeras 24-48 horas.

Evaluación de calcio, magnesio, bilirrubina y hematocrito a las 24 horas de vida.

4. Screening adicional

CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

La exposición a un ambiente intrauterino adverso incrementa significativamente el riesgo de patologías metabólicas y cardiovasculares en la vida adulta:



1. Obesidad y Adiposidad

Aceleración Peripuberal: Riesgo duplicado de sobrepeso u obesidad entre los 10 y 13 años.

Distribución Visceral: Incremento preferencial de grasa subcutánea y visceral abdominal.

Eje Hipotalámico: Hiperleptinemia neonatal altera circuitos de control de ingesta y gasto.



2. Diabetes Mellitus T2

Riesgo 4 a 6 Veces Mayor: Elevada incidencia de prediabetes e intolerancia en la juventud.

Reserva Insulínica: Sobreestimulación fetal produce agotamiento precoz de células β .

Efecto In Utero: Exposición conjunta a diabetes y obesidad materna eleva 50% el riesgo.



3. Síndrome Metabólico

Síndrome X (hasta 50%): Alta prevalencia en escolares nacidos macrosómicos.

Disfunción Endotelial: Elevación precoz de marcadores inflamatorios y de adhesión vascular.

Presión Arterial: Cifras de presión arterial sistólica significativamente mayores desde la infancia.

Intervención Protectora: Lactancia Materna Exclusiva (> 6 meses)

Efecto dosis-dependiente: Atenúa la velocidad de ganancia ponderal precoz, reduce la adiposidad central y disminuye el riesgo metabólico en la infancia.

HIPOCALCEMIA NEONATAL

- Durante el embarazo, el Ca^{+} se transfiere activamente desde la circulación de la madre al feto.
- Aprox 2/3 de la acumulación de Ca fetal ocurren en 3er trimestre.
- En muchos RN el calcio total sérico cae durante las primeras 48-72 hrs.

 Categoría Clínica	 Calcio Total	 Calcio Iónico (Ca^{2+})
RNT o RNPT > 1.500 g Recién nacido de término o pretérmino tardío	< 8.0 mg/dL	< 4.4 mg/dL (< 1.10 mmol/L)
RNPT < 1.500 g Recién nacido de muy bajo peso al nacer (MBPN)	< 7.0 mg/dL	< 4.0 mg/dL (< 1.00 mmol/L)

Ca^{2+}
IÓNICO

Clave Clínica: El **Calcio Iónico** es el *Gold Standard* diagnóstico, ya que refleja la fracción fisiológicamente disponible y **no se altera** por los niveles de albúmina o proteínas plasmáticas.

** Se sugiere medir calcio ionizado para la toma de decisiones terapéuticas.*

Valores normales de Calcio ionico:

- 4,4-5,6 mg/dL
- 1,1-1,4 mmol/L

¿Y POR QUÉ ES IMPORTANTE NO TENER HIPOCALCEMIA?



Hiperexcitabilidad Neuromuscular

- El calcio estabiliza la membrana celular. Su déficit genera **hiperexcitabilidad**.
- **Signos:** Temblores, clonus, hiperreflexia e irritabilidad.
- **Riesgo mayor:** **Convulsiones neonatales** y daño neuronal.



Compromiso Cardiovascular

- El miocardio neonatal depende estrechamente del **calcio extracelular**.
- **Electrocardiograma:**
Prolongación del intervalo QTc y riesgo de arritmias graves.
- **Falla hemodinámica:** Disfunción miocárdica e hipotensión refractaria.



Respiratorio y Cofactor Esencial

- **Vía aérea:** Espasmo laríngeo (estridor inspiratorio) y **apneas centrales**.
- **Hemostasia:** Cofactor indispensable (Factor IV) en la cascada de coagulación.
- Potencia el daño metabólico de la hipoglicemia y la asfixia.



Clave de Manejo y Sinergia Iónica: La hipocalcemia que no responde al aporte de calcio suele coexistir con **Hipomagnesemia**, la cual bloquea la liberación de PTH.

⚡ Corregir oportunamente previene secuelas neurológicas permanentes y descompensación hemodinámica aguda.

SINTOMAS Y SIGNOS

Mayoría de RN con hipocalcemia temprana son asintomáticos

Síndrome tembloroso.



Temblores finos y generalizados.

Irritabilidad neuromuscular: sacudida de extremidades



Contracciones musculares repentinas y breves.

Convulsiones.



Actividad cerebral eléctrica anormal, anormal.

Crisis de apnea



Pausa en la respiración por más de 20 segundos.

CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

⚡ Precoz ($\leq 3-4$ días / < 72 hrs)

- **Prematuridad / RCIU:** Menor transferencia de calcio por la placenta e hipoalbuminemia.
- **Hijo de Madre Diabética (HMD):** Representa entre el 10–20% de los casos.
- **Asfixia perinatal:** Demanda metabólica aguda.
- **Hipomagnesemia:** Causa resistencia periférica a la acción de la PTH.

📅 Tardía (5–10 días / > 72 hrs)

- **Fosfatos:** Aporte elevado por el uso de fórmulas lácteas no adaptadas.
- **Síndrome de DiGeorge:** Agenesia de paratiroides (es la asociación genética más común).
- **Vitamina D:** Déficit severo o mala absorción intestinal.

💡 **Clave Fisiopatológica:** La forma **precoz** se relaciona con interrupción abrupta del aporte placentario o estrés perinatal; la **tardía** suele deberse a sobrecarga exógena de fósforo o patología endocrina/genética.

¿A QUÉ RN HAY QUE EVALUARLE EL CA⁺ SÉRICO?



Solicitar además Ca, Ca I, P, Mg, PTH, Gases, Crea

● **Bajo peso al nacer:** Recién nacidos con peso < 1.500 gramos.

● **RN Sintomáticos:** Convulsiones, temblores o irritabilidad manifiesta.

● **Hijo de Madre Diabética (HMD):** Control protocolizado.

● **RN enfermos de cualquier EG:** SDR, shock, sepsis precoz, hipertensión pulmonar, asfixia.

MANEJO DE HIPOCALCEMIA

TENER EN CUENTA:

- Valores entre 7-8 mg/dl → tratarse solo si son sintomáticos.
- Valores entre 6-7 mg/dl → mediciones de calcio seriado e iniciar la alimentación con calcio lo más pronto posible y tratarse con calcio EV si persisten niveles bajos.
- Valores menores de 6 mg/dl → deben tratarse . Si se dispone de calcio iónico debe evaluarse y si éste es menor a 3 mg/dl, tratarlo.

⚡ Sintomático o Convulsiones

Gluconato de calcio al 10% (100 mg/mL):
100–200 mg/kg EV (1–2 mL/kg/dosis = 9–18 mg de calcio elemental) a pasar en **10 minutos** y a repetir cada **6 hrs**.

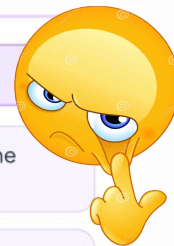
- **Infusión continua alternativa:** 400–800 mg/kg/día (4–8 mL/kg/día = 36–72 mg de calcio elemental).
- **Situaciones de riesgo vital:** Cloruro de calcio EV (20 mg/kg o 0.2 mL/kg por dosis) → se metaboliza más rápido.

♥ Asintomáticos

🍼 **Alimentación precoz:** Estimulación enteral temprana con leche materna o fórmula adaptada.

🚫 **No dar bolos EV** (especialmente en prematuros).

💉 **Vía EV:** Infusión continua de **200–400 mg/kg/día**.
Vía Oral: 100–200 mg/kg cada 6 horas.



♥ Si se da EV hay que evitar el extravasamiento y las arritmias cardíacas.

📅 La duración del tratamiento habitualmente es de **3–4 días** hasta que los valores de calcio se normalicen y la ingesta de calcio (leche o nutrición parenteral) sea adecuada.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Definición: Desórdenes bioquímicos genéticamente determinados. La deficiencia funcional de una enzima, cofactor o transportador genera un **bloqueo metabólico**, provocando acumulación de sustratos tóxicos y/o déficit de productos esenciales. Actualmente se describen **más de 1.500 tipos de EIM**.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS

Aminoácidos y Ácidos Orgánicos

Fenilcetonuria, Enfermedad de Jarabe de Arce (MSUD), Acidemia Metilmalónica, Propiónica e Isovalérica.

INTOXICACIÓN AGUDA

Defectos del Ciclo de la Urea

Citrulinemia tipo I, Aciduria Argininosuccínica, Déficit de OTC. Cursan con hiperamonemia severa precoz.

DÉFICIT ENERGÉTICO

β -Oxidación & Mitocondriales

Déficit de MCAD, VLCAD, LCHAD, Carnitina. Hipoglicemia hipocetósica y miocardiopatía/rabdomiólisis.

¿CÚANDO SOSPECHAMOS UN EIM?



En todo recién nacido que nace en buenas condiciones y que, tras un período inicial libre de síntomas de horas o días al iniciar la ingesta de leche, presenta un deterioro hemodinámico o neurológico abrupto e inexplicable con letargia, convulsiones refractarias, acidosis metabólica severa con anion gap aumentado o hiperamonemia, **simulando un cuadro séptico grave pero con cultivos negativos**.

ESTUDIO INICIAL



Sangre / Plasma

- ✓ Gases y ELP (Anion Gap)
- ✓ Glicemia y Cetonas
- ✓ **Amonemia y Ác. Láctico**
- ✓ Perfil hepático y hemograma
- ✓ **Aminoácidos & Carnitinas**



Orina

- ✓ **Cetonas en orina** (anormal en RN)
- ✓ Sustancias reductoras
- ✓ **Ácidos orgánicos en orina** (bloqueos catabólicos)
- ✓ Olor característico



Confirmación

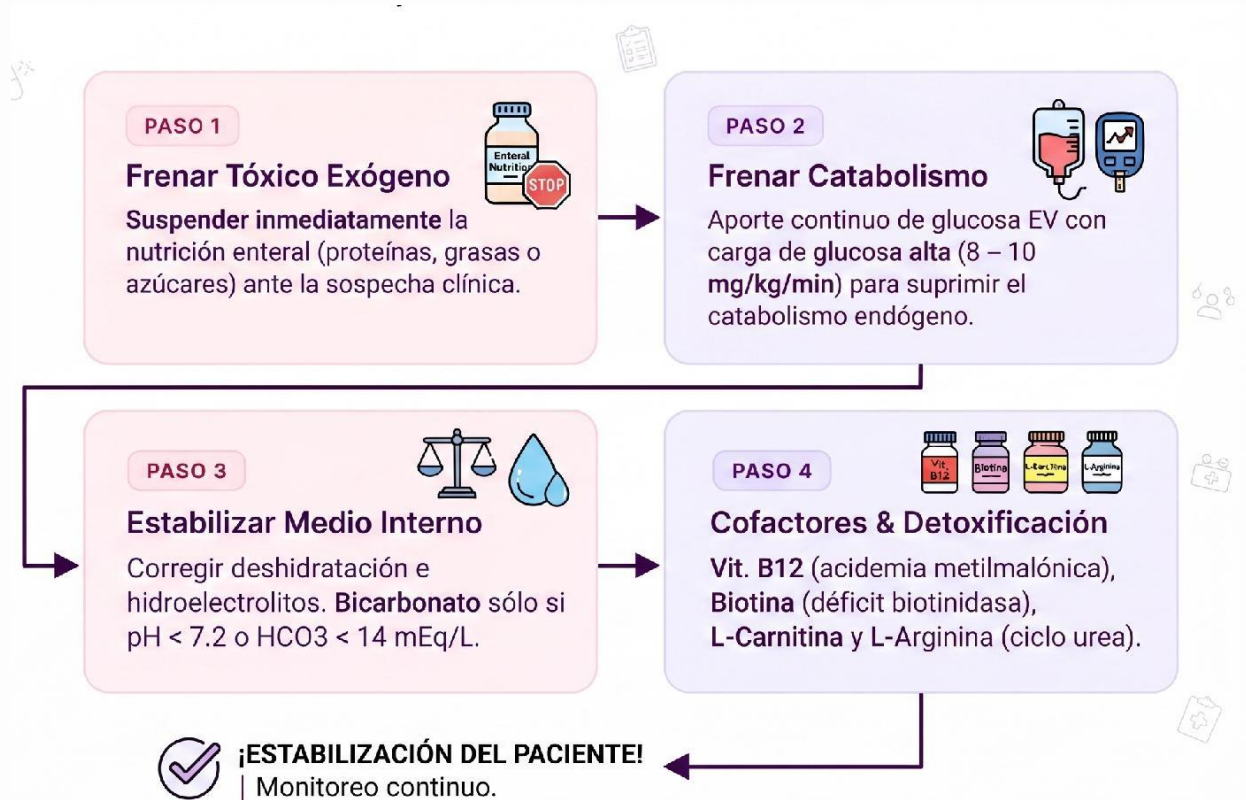
- ✓ **Tandem Mass (MS/MS):** Perfil de acilcarnitinas y aminoácidos
- ✓ **Diagnóstico Molecular:** Panel genético de elección o exoma
- ✓ LCR (glucosa y lactato) si aplica



Concepto Clave de Muestra Crítica:

Debe obtenerse **en el momento exacto de la descompensación aguda** (previo a corregir la hipoglicemia o infundir fluidos masivos) para capturar los metabolitos acumulados y evitar falsos negativos.

MANEJO





PESQUISA NEONATAL AMPLIADA

¡CHILE DA UN
SALTO HISTÓRICO
EN SALUD INFANTIL!

Después de 33 años, **pasamos de 2 a 26 enfermedades detectables** en recién nacidos gracias a la Pesquisa Neonatal Ampliada.

Se trata de un examen que se realiza a todos los recién nacidos en sus primeros días de vida mediante una pequeña muestra de sangre del talón.

QUÉ PATOLOGÍAS SE DETECTAN AHORA

La Pesquisa Neonatal Ampliada **permite identificar 26 patologías**, agrupadas en dos técnicas:

FLUOROMETRÍA (6 patologías)

- * Hipotiroidismo congénito primario
- * Fenilcetonuria
- * Hiperplasia suprarrenal congénita
- * Fibrosis quística
- * Deficiencia de biotinidasa
- * Galactosemia clásica

ESPECTROMETRÍA DE MASAS (20 patologías)

- * Aminoacidopatías
- * Acidurias orgánicas
- * Defectos de beta oxidación de ácidos grasos

Tabla 1:Panel de patologías para la Pesquisa Neonatal Ampliada*

Aminoacidopatías	Acidurias orgánicas
1.- Fenilcetonuria (PKU) 2.- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) 3.- Homocistinuria por deficiencia de cistationina beta-sintasa (HCY) 4.- Tirosinemia tipo 1 (TYR I) 5.- Citrulinemia tipo I (CIT) 6.- Aciduria argininosuccínica (ASA)	7.- Acidemia propiónica (PROP) 8.- Acidemia metilmalónica resistente a la vitamina B12 (MUT) 9.- Acidemia metilmalónica sensible a la vitamina B12 (Cbl A, B) 10.- Acidemia metilmalónica con homocistinuria (Cbl C, D) 11.- Acidemia isovalérica (IVA) 12.- Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3MCC) 13.- Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) 14.- Deficiencia de beta-cetotilasa (BKT) 15.- Deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa (GA1) 16.- Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa (MCD)
Defectos de la beta oxidación de ácidos grasos	Defectos endocrinológicos
17.- Deficiencia sistémica primaria de carnitina (CUD) 18.- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) 19.- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) 20.- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) 21.- Deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial (TFP)	22.- Hipotiroidismo primario congénito (HC) 23.- Hiperplasia suprarrenal congénita clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa (CAH 21-OHD) Otras patologías 24.- Fibrosis quística (FQ) 25.- Deficiencia de biotinidasa (BIOT) 26.- Galactosemia clásica (GALT)

¿CUÁNDO SE TOMA? RN Sanos (Puerperio / Básicos)

1ª Muestra (M1):

Entre 40 - 48 h de vida y con 24 h de nutrición enteral (leche materna o fórmula). Universal para todo RN.

2ª Muestra (M2 - 15 días):

A los 15 días de vida en prematuros (<37 sem) y/o bajo peso al nacer (<2.500 g).

¿CUÁNDO SE TOMA? RN Hospitalizados en UTI / UCI

M0 (Ingreso): Al ingresar a la unidad, *antes de fármacos o NPT*.

M1 (48-72 h): Si M0 fue tomada con <40 h de vida.

M2 (28 d o Alta): En RN <37s, <2.500g, con transfusión previa a M1 o pesquisa dudosa.

M3 (Síndrome de Down): Muestra especial a los 28 días de vida.

LIMITACIONES: Lo que la Pesquisa Neonatal NO Hace

NO es un diagnóstico definitivo:

Es una prueba de tamizaje poblacional; todo resultado positivo requiere confirmación bioquímica específica.

NO reemplaza el juicio clínico:

Un RN sintomático debe estudiarse con muestra crítica inmediata sin esperar la PNA.

NO detecta todos los EIM:

Cubre 26 patologías de las más de 1.500 descritas.

LIMITACIONES: Principales Fuentes de Interferencia

Falsos positivos / negativos: Según el momento de la toma de muestra.

Transfusiones previas: Alteran las enzimas intraeritrocitarias (como GALT) y proteínas plasmáticas.

Prematuridad extrema y bajo peso: Causan inmadurez enzimática y del eje tiroideo/suprarrenal.

Muestras sin ingesta: Tomadas antes de 40h de vida o sin ingesta proteica previa.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

DEFINICIÓN

Enfermedad endocrina caracterizada por la síntesis insuficiente de hormonas tiroideas que se presenta desde el nacimiento. Corresponde a la causa prevenible más frecuente de discapacidad intelectual, ya que hormonas tiroideas son críticas para el neurodesarrollo (mielinización y sinaptogénesis) y crecimiento óseo

ETIOLOGÍA

1 : 3.163

Incidencia en Chile. Es la principal causa de discapacidad cognitiva prevenible en el período neonatal.

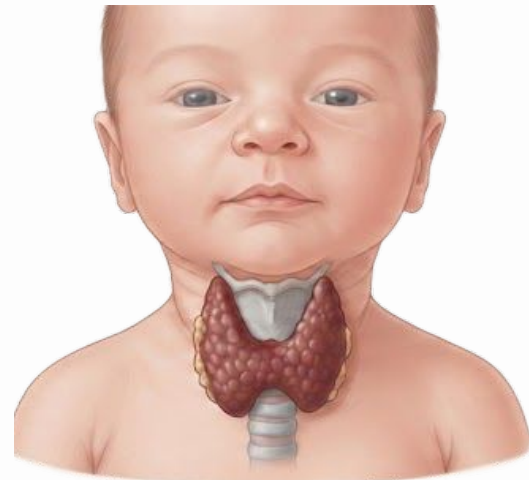


1. PRIMARIO (GLÁNDULA TIROIDES):

- Disgenesia tiroidea (80-85%): Defecto en la formación. Ectopia (+ fr), agenesia o hipoplasia.
- Dishormonogénesis (10-15%): Defecto síntesis hormonal (mutación TPO).

2. OTRAS CAUSAS:

- Central: Alteración en hipotálamo o hipófisis (1:20.000).
- Transitorio: Por Ac maternos, exceso/déficit de yodo o fármacos.



TAMIZAJE

♥ **Clínica Inicial Silente:** La mayoría de los recién nacidos (>95%) son **asintomáticos al nacer** debido a la protección y paso transplacentario de **T4 materna**.

🔍 Determinación y Valor de Corte

La **TSH de tamizaje** se determina mediante el **método DELFIA** (inmunofluorescencia a tiempo retardado).

⚠ **Elevada: TSH > 15 uUI/mL**



Muestra en papel filtro: Sangre de talón impregnada en círculos estandarizados de tarjeta Guthrie.

📅 Momento de Toma de Muestra en Sangre



RN de Término (≥ 37 sem):

Toma a partir de las **40 horas** de vida.



RN entre 35 y 36 semanas:

Toma a los **7 días** de vida.



RN < 35 semanas (Prematuros):

Toma a los **7 días** y **repetición obligatoria a los 14 días** de vida.

✔ **Programa Nacional de Salud:** Cobertura universal cercana al 100% en Chile para diagnóstico y tratamiento precoz.



DIAGNÓSTICO Y CONFIRMACIÓN



 **TSH ≥ 15 uUI/mL**

Tamizaje alterado

Confirmar con **muestras séricas venosas de TSH y T4L**.

Si la **TSH persiste elevada** y la **T4L está bajo el nivel de referencia** según edad, se **confirma el diagnóstico**.

 **TSH > 20 uUI/mL**

Indicación terapéutica

Aunque la **T4L se encuentre en rango normal**, **debiese iniciarse tratamiento** con **Levotiroxina** de forma precoz.

 **TSH 6–20 uUI/mL**

Con T4L normal

"**Hipertirotropinemia**": Se puede **iniciar tratamiento** y probar suspensión a los **3 años**, o realizar control en **1–2 semanas** para reevaluar.

En este último caso, si a los **21 días de vida** la TSH persiste **> 10 uUI/mL**, **debiese iniciarse tratamiento**.

 **Objetivo Terapéutico Precoz:** Iniciar Levotiroxina idealmente **antes de los 15 días de vida** para asegurar un óptimo neurodesarrollo y prevenir secuelas cognitivas.

MANEJO

 **Meta Terapéutica Oportuna:** El tratamiento debe iniciarse lo más precoz posible, idealmente **antes de los 14 días de vida** para preservar el neurodesarrollo.

LEVOTIROXINA → 10 a 15 ug/kg/día en una sola toma (máximo 50 µg al día).

HC Severo

T4 Libre < 0,4 ng/dL

Dosis alta: 15 µg/kg/día

HC Leve

T4 Libre < 0,8 ng/dL

Dosis base: 10 µg/kg/día

Estudio complementario

- Cintigrama y/o ecografía tiroidea → para el diagnóstico de tiroides ectópica
- Radiografía de rodilla → determinación edad ósea (severidad del hipotiroidismo intrauterino)

SEGUIMIENTO

El primer control clínico y bioquímico debiese realizarse 1-2 semanas luego de iniciado el tratamiento

- El objetivo inicial es normalizar la T4



Luego cada 2 semanas hasta normalización de la TSH, luego control cada 1-3 meses hasta el año de vida.



Entre el año y los 3 años → control cada 2-4 meses.



luego cada 3-6 meses hasta completar el crecimiento

Luego de cada cambio de dosis, deben controlarse TSH y T4 a las 4-6 semanas

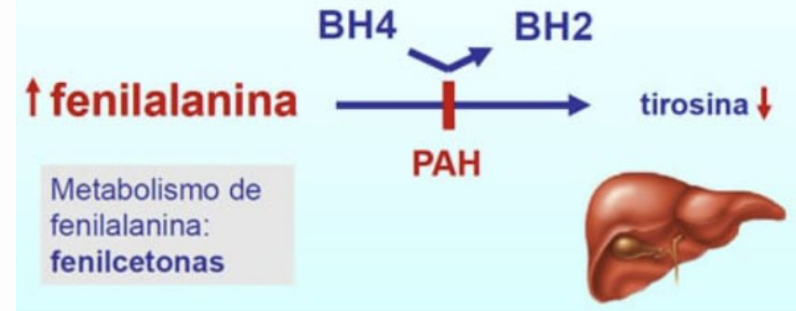
FENILCETONURIA

DEFINICIÓN

Error congénito del metabolismo → organismo no puede metabolizar correctamente el **aminoácido fenilalanina (proteínas dieta)**. Su herencia es autosómica recesiva, riesgo de recurrencia de 25%.

FISIOPATOLOGÍA

Las hiperfenilalaninemias se producen por el **déficit o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH)**, la que cataliza la reacción de fenilalanina a tirosina □ aumenta la concentración de fenilalanina en sangre □ se acumulan metabolitos tóxicos (fenilcetonas) □ disminuye la producción de tirosina □ neurotransmisores





ETIOLOGÍA: DEFECTO GENÉTICO

Mutación en el gen de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (PAH). Herencia autosómica recesiva.

FISIOPATOLOGÍA: EL BLOQUEO ENZIMÁTICO

↑ **FENILALANINA**
(de la dieta)



DÉFICIT DE PAH

Bloqueo de la vía

Cofactor BH4 reducido

BH4

↓ **TIROSINA**

DERIVACIÓN TÓXICA

↑ Fenilcetonas
(Ácido fenilacético,
fenilpirúvico)



AFECCIÓN NEUROLÓGICA

Toxicidad cerebral por ↑ Fenilalanina.
↓ Síntesis de Neurotransmisores
(Dopamina, Serotonina).



DAÑO MIELINA

Desmielinización y retraso
en la mielinización axonal.



RETRASO EN MADURACIÓN HEPÁTICA (secundario)

Compromiso en vías
metabólicas que requieren
tirosina.

HIPOPIGMENTACIÓN

↓ Producción de Melanina
(la tirosina es precursora).



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Discapacidad intelectual grave si no se trata
Convulsiones
Olor a humedad o "ratón"
Eczema
Microcefalia
Cabello rubio y ojos claros



DIAGNÓSTICO Y CRIBADO NEONATAL



Confirmación Diagnóstica

Todo cribado alterado debe confirmarse con **análisis cuantitativo de aminoácidos plasmáticos** antes del mes de vida.



Pesquisa & Corte Normal

Espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en gota de sangre seca. **Punto de corte normal: FA ≤ 2.0 mg/dL.**

¿Cómo se diagnostica? ¿Cuándo?

Se dg con espectrometría de masas en tándem en muestra de sangre seca antes del mes de vida para prevenir daño neurológico

¿CÓMO SE CLASIFICA?

Clasificación	Nivel FA Plasmática	Tirosina (TIR)	Actividad PAH	Tolerancia Dietaria
PKU CLÁSICA	> 20 mg/dL (>1200 μ mol/L)	< 0.8 mg/dL (Baja)	< 1%	< 20 mg FA/kg/día
PKU MODERADA	4 – 19 mg/dL	Normal	3 – 50%	20 – 25 mg FA/kg/día
PKU LEVE	4 – 10 mg/dL	Normal	Residual variable	> 50 mg FA/kg/día
HPA LEVE	4 – 10 mg/dL	Normal	> 50% (normaliza >6m)	No requiere dieta

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SG EDAD (SIN TTO)

Aumento de FA en sangre inhibe competitivamente el transporte de aminoácidos a través de membranas celulares, incluyendo la BHE. La HFA en el cerebro reduce las concentraciones de aá intraneuronales disminuyendo la síntesis proteica, afectando la proliferación dendrítica temprana y la mielinización

RECIÉN NACIDO

Fase Asintomática

Completamente **asintomático** al nacer, previo al inicio del aporte proteico de la leche materna o fórmula.

PRIMEROS MESES

Signos Iniciales

Falta de interés, **eczema rebelde**, piel/ojos/cabello claros, **olor a "ratón"** (ác. fenilacético) y convulsiones.



DESDE LOS 6 MESES

Daño Evidente

Retardo severo del desarrollo psicomotor (DPM), microcefalia secundaria y pérdida irreversible de puntos de CI.

NIÑO / ADULTO

Fase Tardía

Hiperactividad, conductas autodestructivas, rasgos autistas; en adultos sin dieta: **regresión y desmielinización**.

MANEJO

Dieta prohíbe alimentos de origen animal por su alto contenido de FA y restringe la ingesta de cereales, frutas y verduras



Dieta restringida en FA a 250 a 500 mg/día (dieta normal aporta 3.000 a 5.000 mg/día) → **objetivo mantener el nivel de FA en sangre < 6mg/dl.**

- **DIETA RESTRICTIVA ES INDICACIÓN TODA LA VIDA.**

Prohibidos	Permitidos libres	Controlados
Carnes en general, aves, pavo, pollo, pescados, mariscos, huevos, leche y derivados, pan, pastelería, frutos secos	Azúcar, aceite, margarina vegetal, jugos de fruta en polvo, maicena, chuño, alimentos apteicos, condimentos, dulces transparentes, saborizantes con azúcar, leche especial sin FA	Cereales, papas, verduras, frutas, colados infantiles sin alimentos prohibidos

PROTOCOLO DEL RN

1era semana

Suspender transitoriamente la lactancia materna. Entregar el 100% de requerimientos como fórmula especial sin FA (150 ml/kg/día).

Control semanal

Medición seriada de FA en sangre para ajustar volumen de fórmula y reintroducción de leche materna.

Técnica

Ofrecer primero el volumen prescrito de fórmula sin FA y luego colocar al niño al pecho (cada 3 horas).



Concepto Clave de Manejo PKU Neonatal:

El objetivo es reducir rápidamente los niveles de fenilalanina (FA) en sangre para prevenir el daño neurológico, manteniendo al mismo tiempo el vínculo madre-hijo y la estimulación de la lactancia. La reintroducción de leche materna se realiza de forma escalonada y monitorizada.



BIBLIOGRAFÍA

- Villanueva B., J., Vásquez L., J., & Donoso M., R. (2015, julio). Protocolo de hipoglicemia. Servicio de Neonatología, Hospital de Puerto Montt
- Ministerio de Salud de Chile. (2015). Guía clínica diabetes y embarazo. MINSAL.
- Goecke H., C. (2023, octubre). Protocolo de diagnóstico y tratamiento hipotiroidismo congénito 2023–2028. Servicio de Pediatría, Hospital de Puerto Montt. Cornejo E., Verónica, & Raimann B., Erna. (2004).
- DIAGNÓSTICO, CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE LA FENILQUETONURIA (PKU). Revista chilena de nutrición, 31(1), 25-30. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182004000100003>
- Cornejo E., V. (2017). Avance en el programa de pesquisa neonatal y prevención de retardo mental chileno: Actualidad y proyecciones.
- Revista Chilena de Nutrición, 44(4), 306–307. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182017000400306>
- Suda-Całus M, Dąbrowska K, Gulczyńska E. Infant of a diabetic mother: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Pediatr Endocrinol*
- Diabetes Metab. 2024;30(1):36-41. doi: 10.5114/pedim.2024.137891. PMID: 39026477; PMCID: PMC11037090.
- Morales A, Asuka E, Shah M. Inborn Errors of Metabolism. [Updated 2026 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls
- Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459183/>
- Hospital Puerto Montt. (s.f.). Guías neo calcio fósforo. <http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/calciofosforo.pdf>
- Hospital Puerto Montt. (s.f.). Protocolo hipoglicemia. <http://www.neopuertomontt.com/Protocolos/ProtocoloHipoglicemia/Hipoglicemia%20Dr.pdf>