



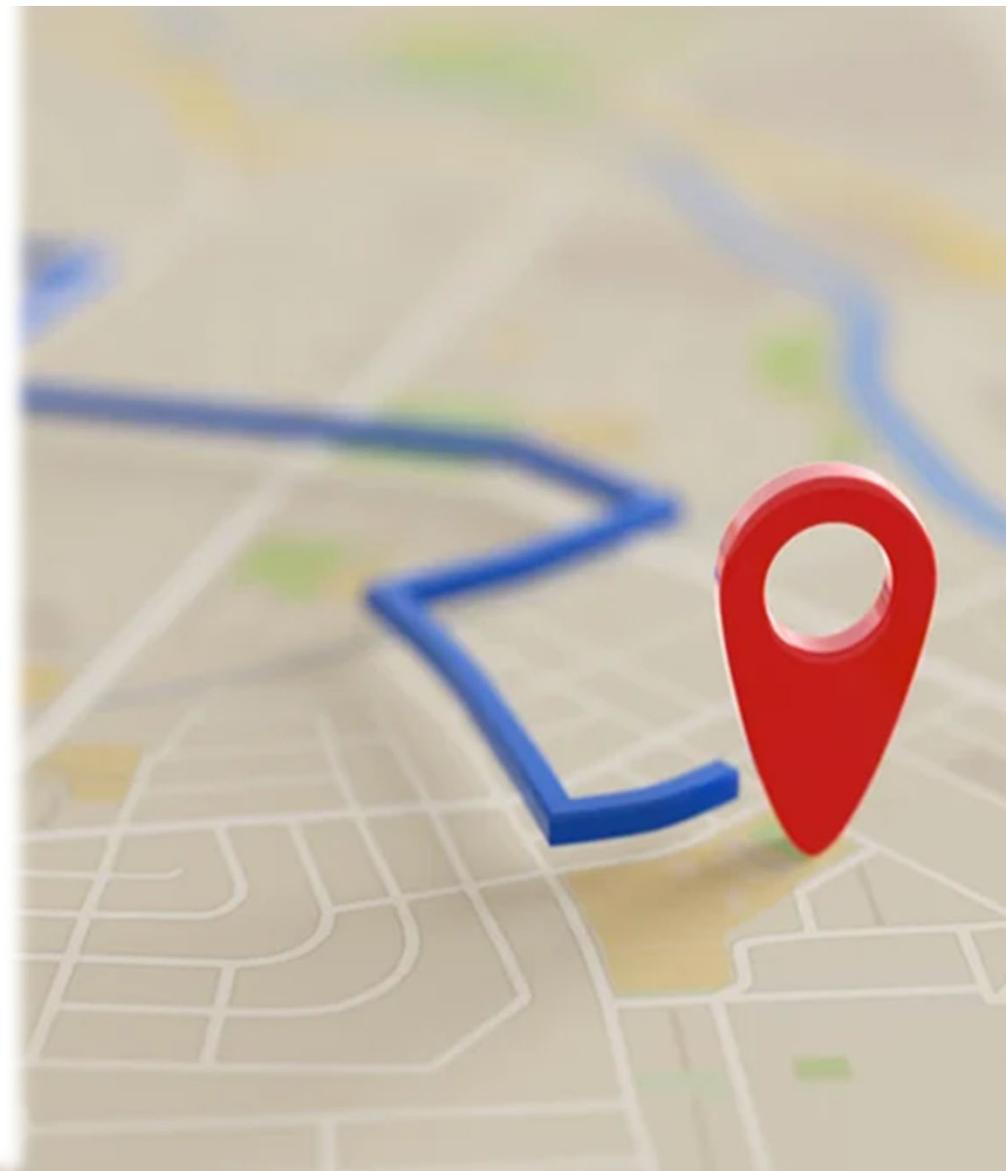
UNIVERSIDAD  
SAN SEBASTIAN  
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

# *ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO*

Constanza Villanueva M.  
Becada Pediatría



## HOJA DE RUTA



U.S. INTERNATIONAL CANADA ESPAÑOL 中文

# The New York Times

[The New York Times en Español](#) > | [Mundo](#) [EE. UU.](#) [América Latina](#) [Tiempo y clima](#) [Negocios](#) [Ciencia](#) [Cultura](#) [Estilos c](#)

## *Un príncipe de Luxemburgo murió a los 22 años de una enfermedad genética inusual*

El príncipe Federico fue diagnosticado a los 14 años de la enfermedad POLG, un trastorno que afecta al modo en que las células producen energía.



Por [Victor Mather](#)

10 de marzo de 2025

[Read in English](#)



## INTRODUCCIÓN



- En **1902** Sir Archibald Garrod describe por primera vez un error innato del metabolismo (EIM).
- En la segunda mitad del siglo XX se conocían numerosos EIM y comenzaron los intentos para tratarlos.

- En Chile, a comienzos de los años 60, en el Laboratorio de Investigaciones Pediátricas del **Hospital Manuel Arriarán** iniciaron las técnicas de laboratorio básicas para la detección de algunos EIM.
- Una década después, se creó el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile, actual centro de **referencia nacional** para el estudio de los EIM.



# INTRODUCCIÓN



- En 1983 se inició un plan piloto de **pesquisa neonatal** de Fenilquetonuria (PKU) y en **1992 el MINSAL** lo implementa como un programa nacional.

- Pese a todos los avances, el diagnóstico de EIM sigue siendo tardío.
- Muchos EIM tienen tratamiento, por lo que, están incluidos en los programas de detección neonatal en varios países.
- Es fundamental para el pediatra general reconocer los principales signos y síntomas que pueden hacer sospechar un EIM.

# DEFINICIÓN:

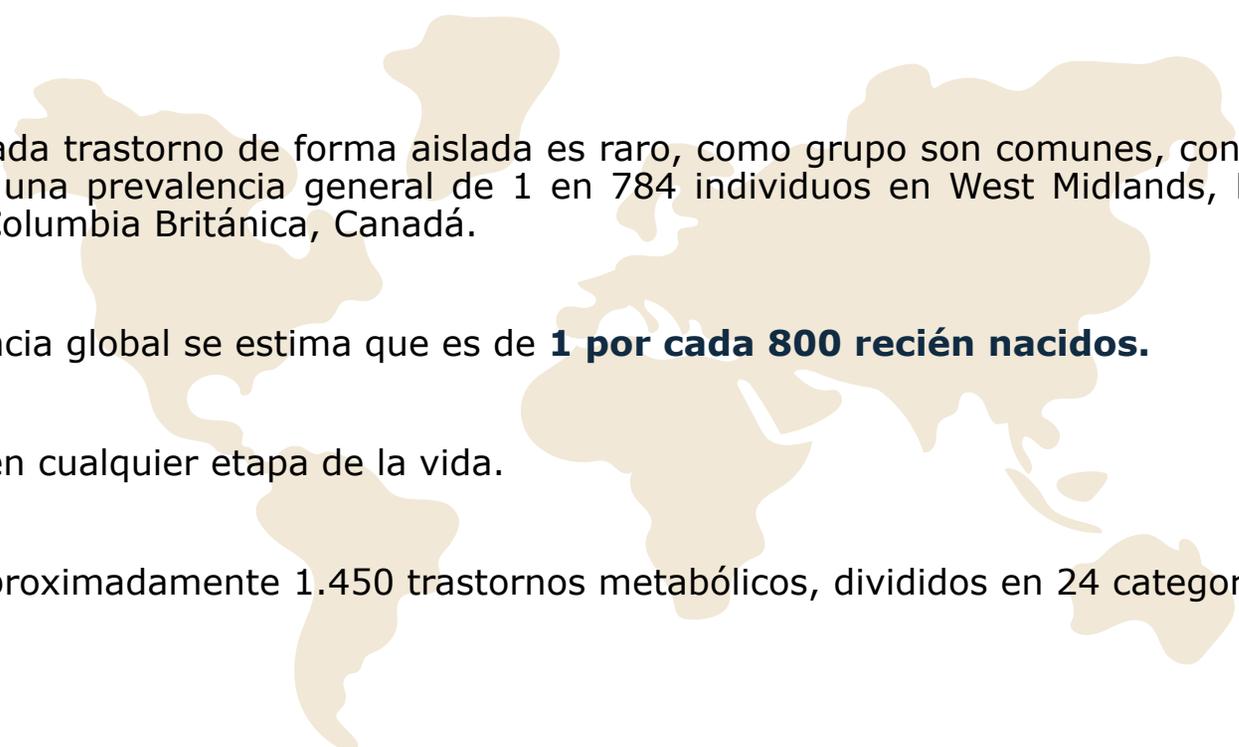
## DESÓRDENES HEREDITARIOS DEL METABOLISMO

*Alteración primaria de una vía bioquímica sea intrínseca a características bioquímicas, clínicas o fisiopatológicas específicas.*

### **Trastornos genéticos que causan la interrupción de una vía metabólica**

- Trastornos de los aminoácidos
- Trastornos del ciclo de la urea
- Trastornos de la oxidación de ácidos grasos
- Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
- Galactosemia
- Enfermedades por almacenamiento lisosómico

# EPIDEMIOLOGÍA

- 
- Aunque cada trastorno de forma aislada es raro, como grupo son comunes, con una incidencia de 1:1000 y una prevalencia general de 1 en 784 individuos en West Midlands, Reino Unido, 1 en 2500 en Columbia Británica, Canadá.
  - Su incidencia global se estima que es de **1 por cada 800 recién nacidos**.
  - Debutan en cualquier etapa de la vida.
  - Existen aproximadamente 1.450 trastornos metabólicos, divididos en 24 categorías y 124 grupos.



# PATOGENIA

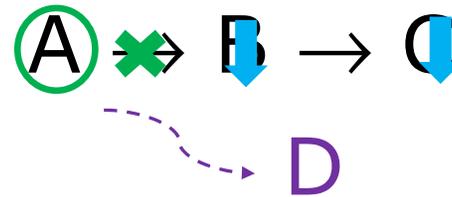
# PATOGENIA

- Los trastornos metabólicos pueden deberse a diversos mecanismos:



# PATOGENIA

- Pueden conducir a enfermedad mediante:



## 1. Acumulación de un sustrato tóxico proximal al bloqueo metabólico

*Ej; enfermedad de orina con exceso de leucina en jarabe de arce*

## 2. Deficiencia del producto distal al bloqueo

*Ej; trastornos de la biosíntesis de serina*

## 3. Desviación del sustrato a una vía alternativa

*Ej; en aciduria d-hidroxiglutarica tipo 2, el  $\alpha$ -cetoglutarato se desvía del ciclo de Krebs hacia la formación de d-2-hidroxiglutarato*

A close-up photograph of a medical stethoscope and a red pen resting on a medical chart. The stethoscope is silver with white earpieces. The pen is silver with a red grip. The chart has various fields and text, including 'normal', 'Abnormal', '0910', 'Plag Ref', 'K/ul', 'M/ul', 'gm/dl', 'Pg', and 'PAGE'. The word 'CLASIFICACIONES' is overlaid in white, bold, sans-serif font, centered on the chart. A thin white horizontal line is positioned below the text.

# CLASIFICACIONES

# CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA

## DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS

### Trastornos de intoxicación

- Aminoacidopatías
- Acidemias orgánicas
- Trastornos del ciclo de la urea

### Trastornos de deficiencia energética

- Trastornos de oxidación de ácidos grasos
- Trastornos del metabolismo del piruvato y la gluconeogénesis
- Trastornos mitocondriales

## DE MOLÉCULAS GRANDES

- Trastornos de almacenamiento lisosomal
- Trastornos de almacenamiento de glucógeno
- Trastornos peroxisomales
- Trastornos congénitos de la glicosilación

# CLASIFICACIÓN CLÍNICA

## Categoría 1

Trastornos que afectan **solo a un sistema funcional** (endocrino, inmunológico o factores de coagulación) **u órgano o sistema anatómico** (intestino, riñones, eritrocitos o tejido conectivo).

Los síntomas que se presentan son uniformes (p. ej., tendencia al sangrado en los defectos de los factores de coagulación o anemia hemolítica en los defectos de la glucólisis)

## Categoría 2

Alteración de una vía metabólica **común a un gran número de células u órganos** (p. ej., enfermedades de almacenamiento por trastornos lisosomales, deficiencia energética en trastornos mitocondriales)

O está restringida a un órgano pero con **consecuencias sistémicas** (p. ej., hiperamonemia en defectos del ciclo de la urea, hipoglucemia en glucogenosis hepática).

Gran diversidad de síntomas de presentación.

# CLASIFICACIÓN CLÍNICA

**Tabla 1** | Clasificación de los Trastornos Metabólicos Congénitos<sup>3,4</sup>

- 1) Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
- 2) Trastornos del metabolismo de péptidos y aminos
- 3) Trastornos del metabolismo de los carbohidratos
- 4) Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y cuerpos cetónicos
- 5) Trastornos del metabolismo de sustratos energéticos
- 6) Trastornos relacionados con el ADN mitocondrial
- 7) Trastornos de la fosforilación oxidativa codificados por el núcleo
- 8) Trastornos de la biosíntesis del cofactor mitocondrial
- 9) Trastornos del mantenimiento y replicación del ADN mitocondrial
- 10) Trastornos de la expresión génica mitocondrial
- 11) Otros trastornos de la función mitocondrial,
- 12) Trastornos de la reparación/corrección de metabolitos

## INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF INHERITED METABOLIC DISORDERS

- 13) Trastornos diversos del metabolismo intermediario
- 14) Trastornos del metabolismo de los lípidos
- 15) Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas
- 16) Trastornos del metabolismo de bases nucleicas, nucleótidos y ácidos nucleicos
- 17) Trastornos del metabolismo del tetrapirrol
- 18) Trastornos congénitos de la glicosilación
- 19) Trastornos de la biogénesis, dinámica e interacciones de los orgánulos.
- 20) Trastornos de la degradación de moléculas complejas
- 21) Trastornos del metabolismo de vitaminas y cofactores
- 22) Trastornos de oligoelementos y metales
- 23) Trastornos de neurotransmisores
- 24) Trastornos metabólicos endocrinos

*Aproximadamente 1.450 trastornos metabólicos*

## EIM NO RECONOCIDOS COMO TAL

- Trastornos con base metabólica clara pero que suelen clasificarse como enfermedades de los órganos que afectan.

### Fibrosis Quística:

- Defecto en el transporte de cloruro

### Síndrome de Lesch-Nyhan:

- Trastorno del metabolismo de las purinas debido a la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), que causa acumulación de ácido úrico y síntomas neurológicos severos.

### Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS):

- Deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa, que interfiere con la síntesis de colesterol y provoca múltiples anomalías congénitas.

### Síndrome de Alport:

- Síntesis anormal de colágeno tipo IV.

### Síndrome de Menkes:

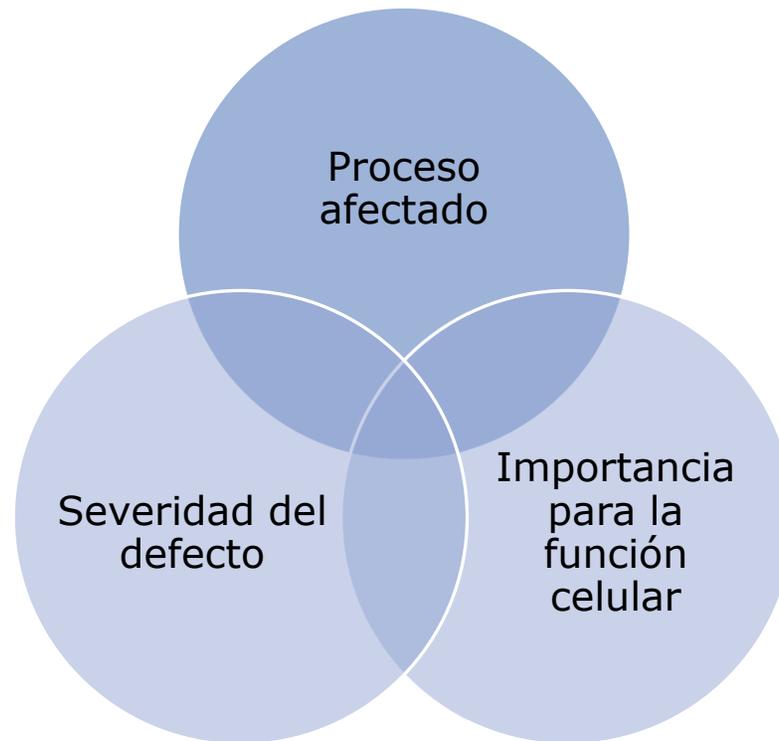
- Enfermedad del metabolismo del cobre debido a un defecto en la proteína ATP7A, lo que provoca deficiencia de cobre en los tejidos.



MANIFESTACIONES  
CLÍNICAS

---

# CLÍNICA



## CLÍNICA

- Más del 80% impactan en el **neurodesarrollo** o evolucionan con neurodegeneración.
- A cualquier edad.
- Agudo o crónico progresivo.



- Retraso del neurodesarrollo
- Alteración del neurodesarrollo
- Discapacidad intelectual
- Síndromes neurodegenerativos
- Presentación psiquiátrica



Inespecífica en el **período neonatal**:

- Dificultad para alimentarse, vómitos, disnea, letargo o encefalopatía, hipotonía, convulsiones



- Alopecia, cabello quebradizo, ictiosis o piel seca, engrosada y escamosa, vesículas, cutis laxa, xantomas



- Cataratas, opacidad corneal, queratitis, colobomas



- Miocardiopatías dilatadas



- Hepatomegalia, colestasis, ictericia



- Hipotonía grave, debilidad muscular y masa muscular deficiente



- Disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotonía

---

Sospechar en recién nacidos de aspecto enfermo, que cursen **con sepsis grave o retraso del crecimiento**.

---

Sospechar si los síntomas persisten incluso después del tratamiento de afecciones comunes sospechadas.

---

Si las pruebas de laboratorio comunes típicas no logran determinar un diagnóstico definitivo.

---

Pueden presentarse como enfermedad aguda o crónica, recurrente o progresiva.

---

Casos de muerte neonatal de causa no determinada.

---

Puede ocurrir en contexto de antecedentes familiares negativos.

Algunos EIM pueden manifestarse hasta la niñez temprana o incluso en la adolescencia, a menudo presentan un deterioro clínico agudo y rápido.

Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar anomalías faciales distintivas o tener olores específicos que aumentan la sospecha de EMI.

EMI	Rasgos faciales
Síndrome de Zellweger (ausencia de peroxisomas)	Fontanela grande, frente prominente, puente nasal aplanado, pliegues epicánticos y cresta supraorbitaria hipoplásica.
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa	Pliegues epicánticos, puente nasal aplanado, nariz pequeña con alas nasales antevertidas, surco nasolabial largo
Aciduria glutárica tipo II	Macrocefalia, frente alta, puente nasal aplanado, nariz corta antevertida; anomalía genitourinaria de hipospadias en los machos, anomalías auditivas y pies en mecedora.
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (defecto de la biosíntesis del colesterol)	Pliegues epicánticos, puente nasal plano, sindactilia, cataratas y anomalías genitales.
Trastornos congénitos de la glicosilación	Pezones invertidos y lipodistrofia
Trastornos de almacenamiento lisosomal, mucopolisacaridosis	Facies gruesa

**Tabla 3. Diferentes olores sugestivos de IEM.**

EMI	Olor anormal
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	Jarabe de arce
Acidemia isovalérica o acidemia glutárica tipo II	Pies sudorosos
Cistinuria y tirosinemia tipo I	Azufre
Tirosinemia tipo I	Repollo hervido
Deficiencia de trimetilaminuria o dimetilglicina deshidrogenasa	Viejo pez
Deficiencia múltiple de carboxilasa (DCM)	Orina de gato
Fenilcetonuria	Ratoncito

## NIÑOS Y ADOLESCENTES



- Ataxia, síntomas psiquiátricos agudos, DI, convulsiones, deterioro neurocognitivo.



- Miocardiopatías dilatadas.



- Enfermedad hepática colestásica

Las manifestaciones agudas suelen desencadenarse por un aumento del flujo a través de la vía afectada; debido a **cambios en la dieta o crecimiento**, pero generalmente se debe al catabolismo causado por una **infección, ayuno o traumatismo**.

### Las manifestaciones de una crisis metabólica aguda pueden incluir:

- Vómitos y anorexia o falta de alimentación.
- Sopor que puede progresar al coma.
- Convulsiones.
- Respiración rápida y profunda que puede progresar a apnea.
- Hipotermia.
- Rabdomiólisis.
- Muerte infantil inesperada o un evento breve e inexplicable resuelto (BRUE).



# TIPOS DE EIM

---

# TRASTORNOS DE AMINOÁCIDOS

Aminoacidopatías y acidurias orgánicas: defectos enzimáticos que impiden la degradación de uno o más aminoácidos específicos.

- Sintomatología progresiva o aguda.
- Acumulación de aminoácidos, efecto neurotóxico.
- Sospechar en cualquier neonato que presente **acidosis, cetosis** o signos y síntomas de **encefalopatía**.



- Encefalopatía
- Coreoatetosis



- Hiperamonemia
- Acidosis metabólica con AG aumentado
- Hiperglucemia cetósica
- Citopenias

# TRASTORNOS DE AMINOÁCIDOS

- Algunos ejemplos:

## Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce

Deficiencia de la enzima cetodeshidrogenasa de cadena ramificada

Acumulándose aá de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina)

Restricción de proteínas de la dieta, NPT sin leucina o fórmula cuando se reincorporan proteínas a la dieta

Hemodiálisis en casos más graves

## Fenilcetonuria

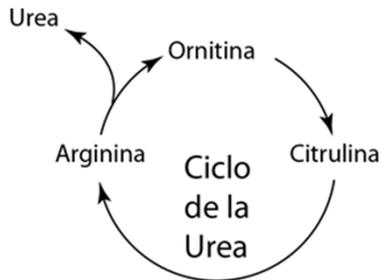
Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (HAP) que convierte fenilalanina en tirosina

No se caracteriza por una presentación infantil aguda. Discapacidad intelectual progresiva e irreversible, epilepsia, TDAH, depresión, ansiedad.

Dieta baja en proteínas, fórmula específica sin fenilalanina y fármacos que reducen la absorción cerebral de fenilalanina

Recientemente, terapia de sustitución enzimática con una forma recombinante de fenilalanina amonio liasa, que convierte la fenilalanina en amoníaco y ácido transcinámico

# TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA



- Procesa los desechos nitrogenados del organismo y los excreta como amoníaco de forma segura.
- Si hay defectos en esta vía → acumulación de amoníaco → neurotóxico.

Sospechar en neonatos que presenten somnolencia, poiquilotermya, apnea, convulsiones, o en los que se sospeche sepsis y presenten alteración del estado mental.

Sospechar en niños mayores con vómitos, ataxia, dificultad para hablar e incluso alucinaciones. Diferenciar de ingestión de sustancias tóxicas o consumo de drogas ilícitas.



- Encefalopatía



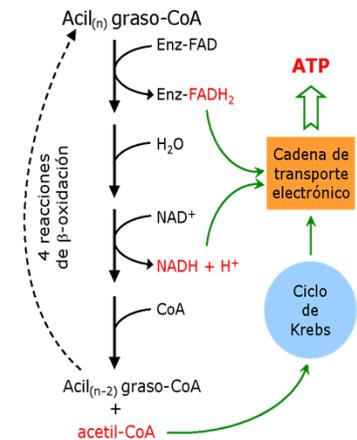
- Hiperamonemia
- Alcalosis respiratoria

# TRASTORNOS DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Pueden provocar una alteración en la producción de ATP y cetogénesis deficiente

Cuanto más larga sea la cadena de carbono afectada, más grave será la afección

Sospechar en neonatos, lactantes o niños con miocardiopatía significativa, hipoglucemia hipocetósica tras un período de ayuno.



- Encefalopatía



- Enfermedad hepática



- Quistes renales



- Miopatía por almacenamiento de lípidos



- Hipoglicemia hipocetósica

# ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO

La presentación más clásica en EAG-I, es en un lactante 2 a 6 meses que ha dormido toda la noche por primera vez, se salta una o más tomas y se encuentra letárgico o comatoso.

Hipoglicemia grave (generalmente con cetosis), acidosis láctica, hiperuricemia e hipertrigliceridemia.

Hepatomegalia, nefromegalia y facies redondeada

**Table 4.** Disorders of Carbohydrate Metabolism (GSDs)

DISORDER	ENZYME	CLINICAL/BIOCHEMICAL FEATURES	TREATMENT
GSD-I (von Gierke disease)	Glucose-6-phosphatase deficiency	Hepatomegaly, renomegaly, doll-like facies, elevated lactate, elevated uric acid, elevated triglycerides, transaminemia	Avoidance of fasting, supplementation with comstarch, avoidance of simple sugars (lactose, fructose, sucrose)
GSD-II (Pompe disease)	Acid maltase/ $\alpha$ -glucosidase deficiency	Hypotonia, cardiomyopathy, hepatomegaly, macroglossia	Enzyme replacement therapy
GSD-III (Cori disease)	Debranching enzyme deficiency	Hepatomegaly, transaminemia, elevated creatine kinase	Avoidance of fasting, supplementation with comstarch, avoidance of single sugars (lactose, fructose, sucrose)
Galactosemia	GALT	Decreased GALT, elevated galactose-1-phosphate	Avoidance of lactose-containing products

GALT=galactose-1-phosphate uridytransferase, GSD=glycogen storage disease.

# ENFERMEDADES DE ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

Las MPS provocan la acumulación de glicosaminoglicanos (GAG)

MPS I o enfermedad de Hurler presentan acumulación de GAG en cerebro, ojos, lengua, hígado, bazo, corazón, columna vertebral y pulmones.

MPS II o síndrome de Hunter causada por la deficiencia de iduronato sulfatasa, es la única MPS ligada al cromosoma X.

Para ambas afecciones, el **trasplante de células madre** se considera la terapia de referencia, ya que, si bien existe terapia de reemplazo enzimático, esta no penetra la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no previene el deterioro cognitivo progresivo.

Tanto la MPS I como la MPS II pueden presentar disostosis múltiple, cambios esqueléticos debidos a un crecimiento endocondral y membranoso defectuoso

## PRINCIPALES EIM

EIM	Neurológico	Extra neurológico	Laboratorio
<b>Trastornos de las aminoácidos</b>	Encefalopatía Coreoatetosis	Cardiomiopatía Enfermedad renal Pancreatitis	Hiperamonemia Acidosis metabólica con AG aumentado Hiperglucemia cetósica Citopenias
<b>Trastornos del ciclo de la urea</b>	Encefalopatía	Enfermedad hepática (a veces)	Hiperamonemia Alcalosis respiratoria
<b>Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos</b>	Encefalopatía	Miopatía por almacenamiento de lípidos Enfermedad hepática Quistes renales	Hipoglicemia hipocetósica
<b>Enfermedad por almacenamiento de glucógeno</b>	Encefalopatía	Hepatomegalia Nefromegalia Facies redondeada	Hipoglicemia grave (generalmente con cetosis) Acidosis láctica Hiperuricemia Hipertrigliceridemia
<b>Enfermedad por almacenamiento lisosómico</b>	Hipotonía (Pompe) Neurodegeneración	Hidrops fetal Ictiosis Melanosis	Aumento de CK



# DIAGNÓSTICO

---

# DIAGNÓSTICO

- Estudio escalonado

1

## Evaluación inicial

### Sangre

- Hemograma o perfil hematológico
- Glicemia
- ELP
- Creatinina, BUN, ácido úrico
- GSV
- Amonio\*
- GPT, GOT, bilirrubina, PT (si signos de enfermedad hepática)
- LDH, CK
- Cetonas

### Orina

- Uroanálisis
- Sustancias en orina
- Mioglobina (si síntomas de miopatía)

### Imágenes

# DIAGNÓSTICO

- Estudio escalonado

## 2 Pruebas específicas

Solo deben realizarse según lo indique la presentación clínica y la evaluación de laboratorio inicial, aunque las muestras deben obtenerse en el momento de la presentación aguda, si es posible.

### Sangre

- Aminoácidos cuantitativos en plasma
- Lactato y piruvato (arterial)
- Perfil de acilcarnitinas

### Orina

- Ácidos orgánicos cualitativos en orina (mín 2-5 ml)

# DIAGNÓSTICO

- Estudio escalonado

## 3 Pruebas adicionales en pacientes seleccionados

- Creatina/guanidinoacetato
- Panel de purinas y pirimidinas
- Perfil de ácidos grasos de cadena muy larga

Estudio genético molecular

# DIAGNÓSTICO

- Cuando se sospecha por emergencia metabólica

Sangre
--------

Orina
-------

Misceláneo
------------

# DIAGNÓSTICO POR *SCREENING* NEONATAL

En el año 2005 se llegó a un consenso para identificar los trastornos que deberían ser cribados, incluyendo 29 patologías genéticas tratables y un segundo nivel con 25 patologías más, que también serían susceptibles de ser incluidas. GES en Chile.

En algunos países ya se está cribando para más de 50 condiciones genéticas.

- Por lo general, la muestra de sangre se toma entre el tercer y el sexto día para permitir una carga de nutrientes suficiente.
- Existen falsos positivos y falsos negativos, por lo que la confirmación bioquímica y la evaluación clínica son obligatorias.

Interés creciente en la inclusión de algunas enfermedades con posibilidades de tratamiento en período presintomático (enfermedades de Pompe, Krabbe, Fabry, Gaucher, Wilson, mucopolisacaridosis tipo I-II, A-XLD o atrofia espinal tipo I).

# DIAGNÓSTICO POR *SCREENING* NEONATAL

## PROGRAMA PILOTO DE PESQUISA NEONATAL AMPLIADA (PPNA)

- Desde 2017 en Hospital San Juan de Dios: tamizaje de 23 EIM y 2 enfermedades endocrinológicas.
- Desde marzo 2025 en Hospital Regional de Concepción.

INTA en la detección temprana de patologías

### Se expandirá el Programa de Pesquisa Neonatal tras anuncio del Presidente Boric

En su discurso de la Cuenta Pública 2024, el presidente Gabriel Boric anunció la expansión del Programa de Pesquisa Neonatal en Chile, resaltando su importancia en la detección temprana de condiciones médicas tratables en recién nacidos. Una posición por la cual ha trabajado el INTA de la Universidad de Chile desde 1992 cuando se inició la implementación de pesquisa neonatal ministerial por solo dos patologías.

Publicado el miércoles 05 de junio de 2024

Compartir:    

La población objetivo, considera la totalidad de la población que se espera atender en el mediano plazo, en este caso hasta el término del programa piloto en 2027.

Se hará una priorización año a año de acuerdo a los criterios a continuación:

Etapa 1: Recién nacidos vivos de FONASA, nacidos en hospitales públicos de la región metropolitana RM.

Etapa 2: Recién nacidos vivos de FONASA nacidos en hospitales públicos de las regiones RM, XV, I, II, III, IV, V, VI, VII, XI y XII con centro de referencia HSJD, más región VIII con centro de referencia HGGB.

Etapa 3: Todos los RNV de Fonasa nacidos en hospitales públicos del país.

Etapa 4: Todos los RNV de todo el país, incluyendo FFAA, ISAPRES.

# NUEVAS HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

<https://www.treatable-id.org/>

## IDENTIFICACIÓN TRATABLE

una herramienta interactiva para el médico

Empieza aquí →

Una revisión sistemática de la literatura identificó 116 errores innatos del metabolismo relacionados causalmente con la discapacidad intelectual y susceptibles de tratamiento.

Estas enfermedades se presentan en este sitio web como una herramienta interactiva para profesionales clínicos y científicos, tanto expertos como en formación.

La información se presenta de diversas maneras: desde categorías bioquímicas, signos y síntomas, pruebas diagnósticas y genes, hasta terapias y evidencia.

Para cada afección, se ha creado una página de la enfermedad como portal de información con acceso a información específica sobre genética, bioquímica, fenotipo, pruebas diagnósticas y opciones terapéuticas. Los recursos en línea incluyen: OMIM, Gene Reviews, Orphanet, Gene Cards, Wikipathways y más.

*Las enfermedades tratables deben priorizarse en el diagnóstico de cualquier persona con retraso del desarrollo o discapacidad intelectual. El diagnóstico y el tratamiento tempranos mejoran los resultados.*

— Prof. Dra. Clara van Karnebeek



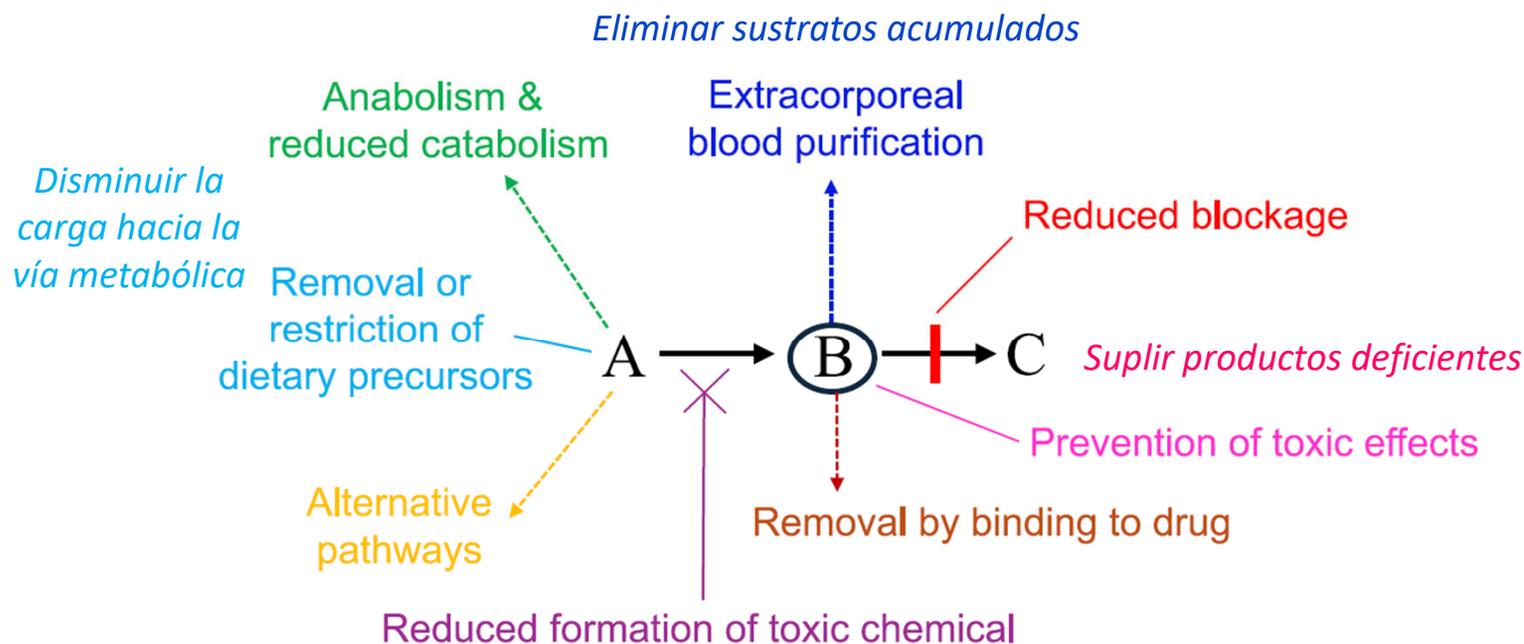


# MANEJO

---

# TRATAMIENTOS

Terapias tradicionales:



# TRATAMIENTO DE EIM DE TIPO INTOXICACIÓN

## Eliminar el tóxico → Régimen cero

- Suspender proteínas, azúcares, grasa
- Idealmente no mayor a 24 horas

## Frenar catabolismo

- Alto aporte de glucosa
- En RN 10 mg/kg/min o 120-150% de los requerimientos de CG en mayores
- Uso de insulina si es necesario para mantener normoglicemia

# TRATAMIENTO DE EIM DE TIPO INTOXICACIÓN

- **CORRECCIÓN ÁCIDO BASE E HIDROELECTROLÍTICA**

---

Corrección parcial con bicarbonato de sodio con  $\text{pH} < 7.2$ , vigilando frecuentemente

---

Mantener adecuados niveles de  $\text{K}^+$ , corregir si hay alteración

---

Corregir hiponatremia, mantener  $\text{Na } 140 - 145 \text{ mmol/L}$

---

Hidratar intensamente sin causar sobrecarga, forzar diuresis si fuese necesario

# TRATAMIENTO DE EIM DE TIPO INTOXICACIÓN

- **COFACTORES**

- Hidroxi-cobalamina 1 mg/día
- Tiamina 10-50 mg/día
- Biotina 10-20 mg/día

- Piridoxina 100-200 mg/día EV
- Rivoftabina 20-40 mg
- Acido folinico 10-40 mg/día

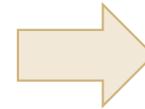
- **PRODUCTOS DEFICITARIOS**

- L-arginina 200-400 mg/día inicialmente parenteral, luego VO
- L-isoleucina y L-valina 80-120 mg/kg/día

# TRATAMIENTO DE EIM DE TIPO INTOXICACIÓN

- **REMOCIÓN DE PRODUCTOS TÓXICOS, USANDO VÍAS ALTERNATIVAS**

Benzoato de sodio 250-750 mg/kg/día



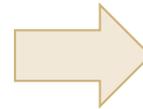
Para derivar la vía de la producción de amonio

Fenilbutirato 200-600 mg/kg/día  
Iniciar carga en 90 min ev



Para derivar la vía de la producción de amonio

L-carnitina 100-400 mg/kg/día  
Iniciar carga en 90 min ev



Forma acilcarnitinas (menor toxicidad y mayor excreción rena)

# TRATAMIENTO DE EIM DE TIPO INTOXICACIÓN

- ELIMINACIÓN DE TOXINAS

Cetoacidosis severa, acidosis láctica severa, amonio  $> 400$   $\mu\text{mol/L}$  o  $> 350$   $\mu\text{mol/L}$  que no desciende en 4 hrs de tratamiento intensivo, leucina  $> 1500$   $\mu\text{mol/L}$

Estos procedimientos pueden ser en forma de hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHDF) o hemodiálisis (HD).



# TRATAMIENTOS

- **Terapia de reemplazo enzimático (TRE)** o **trasplante hepático**, para algunos casos.
- **Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TPH)**, células donantes que pueden suministrar enzimas de por vida a tejidos y órganos deficientes.
  - Limitado a un pequeño número de EIM
  - Se asocia con toxicidad a largo plazo y mortalidad relacionada con el trasplante

## NOVEDADES

- **“Pequeñas moléculas”**: Compuestos químicos de bajo peso molecular, naturales o sintéticos, capaces de interactuar con proteínas para estabilizarlas, inhibirlas o activarlas.
- Capaces de cruzar la BHE.
- Destacan:
  - Chaperonas farmacológicas: cofactores o sustratos como el diclorhidrato de sapropterina para la PKU
  - Inductores de lectura: cloranfenicol en la enfermedad de Hurler
  - Inhibidores de sustrato: miglustat para la enfermedad de Gaucher
  - Reguladores de la proteostasis: lacidipina en la enfermedad de Gaucher
  - Inductores de autofagia: enfermedades de depósito lisosomal

# TERAPIA GÉNICA

## Compensación del defecto genético primario.

Se administra al huésped un vector que contiene la secuencia de ADN codificante (ADNc) correcta del gen defectuoso.

Se ha aplicado con éxito en modelos preclínicos de EIM, incluidas glucogenosis 1a, hipercolesterolemia familiar, deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), tirosinemia tipo 1 y deficiencia de alfa-1 antitripsina y con otros ensayos en curso.

## Inconvenientes:

- Falta de control de la integración cuando se utilizan virus convencionales, lo que puede causar mutagénesis por inserción y efectos secundarios graves (ej, cáncer).
- Limitación del tamaño del ADNc que se puede clonar en un vector viral y comprometer la terapia viral para genes con una secuencia de codificación larga.
- Falta de control sobre la expresión del ADNc recién introducido.
- Necesidad de múltiples vectores para expresar diferentes isoformas del gen .

(A) ---NNNNNN--- cDNA / mRNA sequence -NNNNNN--- Gene therapy

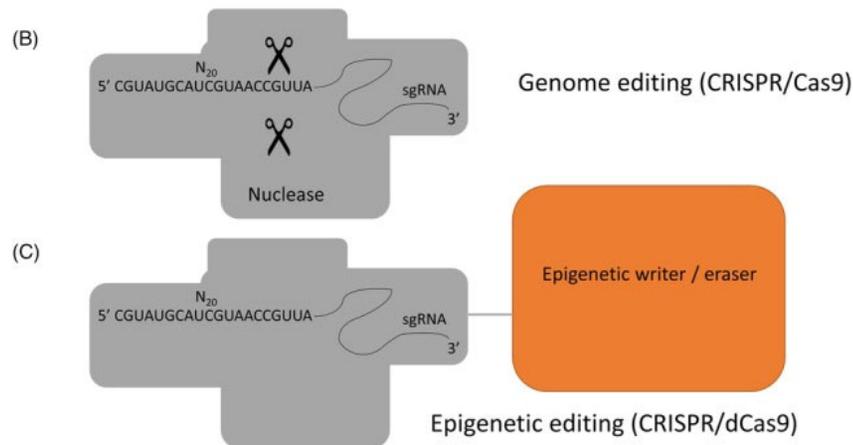
*Terapia génica convencional, basada en la introducción de una secuencia de ADNc o ARNm que codifica una versión correcta del gen mutado.*

# TERAPIA GÉNICA

La edición de genes emergentes, como CRISPR-Cas9, en los que el ADN del organismo huésped se edita en una ubicación precisa, pueden tener un potencial terapéutico superior.

Dependiendo del tipo de estrategia empleada, las terapias de ARN ofrecen la versatilidad para reemplazar, complementar, corregir, suprimir o eliminar la expresión de un gen.

Esta técnica podría beneficiar muchos EIM.



*Edición génica mediante CRISPR-Cas9, cuyo objetivo es corregir el gen mutado alterando la secuencia genómica del huésped en una ubicación precisa, o que puede utilizarse para modificar la expresión de proteínas que compensan el defecto genético mediante alteraciones en el genoma.*

*Edición epigenética mediante un escritor o borradores epigenéticos fusionados al sistema CRISPR-dCas9 para compensar el defecto genético, por ejemplo, aumentando la expresión residual de una proteína mutada para potenciar su actividad, o modificando la expresión de proteínas capaces de compensar el defecto genético mediante alteraciones específicas del gen en el panorama epigenético.*

## PRONÓSTICO

- El pronóstico clínico de los niños con EMI depende de múltiples factores, reconocimiento temprano de los signos y síntomas de la enfermedad metabólica, el tipo de trastorno, gravedad del defecto subyacente, tiempo de derivación y diagnóstico, disponibilidad de tratamiento y su instauración apropiada.
- La demora en el diagnóstico puede resultar en descompensación metabólica aguda, lesión neurológica progresiva o muerte.

## CONCLUSIONES

- El **reconocimiento precoz** de los EIM es fundamental para el inicio oportuno de tratamiento y la obtención de los mejores resultados.
- Sin embargo, este reconocimiento es una tarea **desafiante**, siendo esencial advertir su existencia y mantener un **enfoque diagnóstico** estructurado y escalonado.
- Existen diversas **herramientas terapéuticas**, desde dietas hasta farmacoterapia y terapia génica que continúa en constante **desarrollo**, con lo que se espera cubrir un número cada vez mayor de EIM.
- El **potencial de tratabilidad** de más tipos de EIM motiva la expansión de los programas de detección neonatal; sin embargo, los costos asociados a su detección y terapia dificultan su implementación en nuestro medio.



*“Solo encontrarás aquello  
que observas ...*

*... y solo observarás  
aquello que conoces”*

# GRACIAS



UNIVERSIDAD  
**SAN SEBASTIAN**  
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Ferreira, C. R., & van Karnebeek, C. D. M. (2019). **Inborn errors of metabolism**. *Handbook of clinical neurology*, 162, 449–481. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00022-9>
- Agana, M., Frueh, J., Kamboj, M., Patel, D. R., & Kanungo, S. (2018). **Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice**. *Annals of translational medicine*, 6(24), 469. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.34>
- Tarr, J. D., & Morris, A. A. M. (2025). **Emergency Management of Intoxication-Type Inherited Metabolic Disorders**. *Journal of inherited metabolic disease*, 48(2), e70007. <https://doi.org/10.1002/jimd.70007>
- Saudubray, J. M., & Garcia-Cazorla, À. (2018). **Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management**. *Pediatric clinics of North America*, 65(2), 179–208. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.002>
- Samantha A. Schrier Vergano. (2022). **Inborn Errors of Metabolism: Becoming Ready for Rare**. *Pediatrics in Review*, 43 (7): 371–383. <https://doi.org/10.1542/pir.2022-005088>
- Novoa, Fernando, & Colombo, Marta. (2001). **Errores innatos del metabolismo**. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 39(1), 25-27. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272001000100011>
- Campistol, J. (2023). **Errores innatos del metabolismo. Avances en el diagnóstico y terapéutica**. *Medicina (Buenos Aires)*; 83: 3-8. <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol83-23/s4/3s4.pdf>
- Rutten, M. G. S., Rots, M. G., & Oosterveer, M. H. (2020). **Exploiting epigenetics for the treatment of inborn errors of metabolism**. *Journal of inherited metabolic disease*, 43(1), 63–70. <https://doi.org/10.1002/jimd.12093>