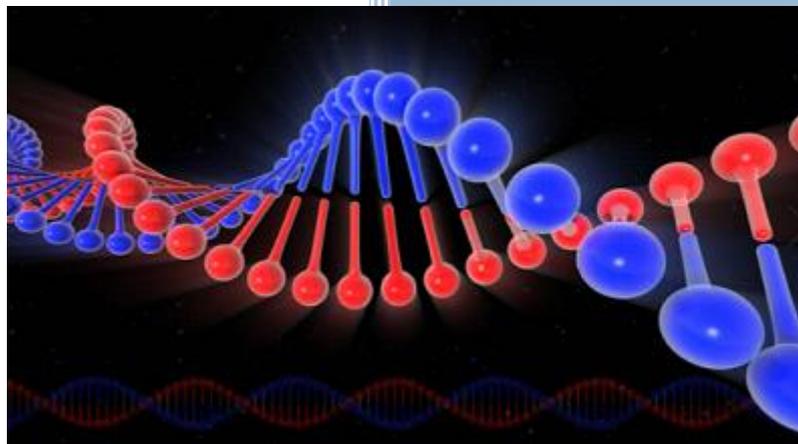


2024

PROTOCOLO ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO GENERAL



Versión 1

Contenido

Equipo Elaborador de Protocolo	3
Metodología	3
Glosario	4
Introducción	5
Objetivos	6
Objetivo General	6
Objetivos Específicos	6
Alcance	6
Población Objetivo	6
Presentación Clínica	7
Diagnóstico	8
Tratamiento	9
Seguimiento	9
Criterios de Ingreso de Pacientes con EIM a CRENADECER	11
Bibliografía	12
Anexos	14
Flujograma	15
Modificaciones	16
Firmas	16

Equipo Elaborador de Protocolo

Dra. Aida Lemes. Médico Genetista. Especialista en Errores Innatos del metabolismo. Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo.

Dra. Cristina Zabala. Médico Pediatra. Ex. Prof. Adj. de clínica Pediátrica.

Dra. Verónica González. Médico Pediatra.

Dr. Alfredo Cerisola. Neuropediatra. Prof. Agdo. de Neuropediatria. Presidente de la Academia Iberoamericana de Neuropediatria.

Lic. en Enfermería Angela Cabrera.

Lic. en Nutrición Laura Fernández.

Lic. en Nutrición Mariana Ruggiero.

Lic. en Trabajo Social Silvia Méndez.

Todos los participantes del presente protocolo se han capacitado en pesquisa neonatal, diagnóstico y tratamiento de Errores Innatos del Metabolismo.

Declaramos no recibir ningún tipo de financiamiento, ni tener conflicto de intereses con relación al presente trabajo.

ACTUALIZACIÓN

Este protocolo fue confeccionado y publicado en el año 2024.

Las actualizaciones se realizarán cada 2 años.

Metodología

Para la elaboración de este protocolo se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta diciembre 2023: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, y biblioteca Cochrane. Se utilizó como palabras clave: “enfermedades innatas del metabolismo”, “tratamiento”, “guías”, en idioma español e inglés.

El siguiente protocolo está basado fundamentalmente en las guías europeas y americanas para fenilcetonuria y se actualiza regularmente en función de estas.

Glosario

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AA: Aminoácidos

BPS: Banco de Previsión Social

CRENADECER: Centro de Referencia Nacional en Enfermedades Raras

EIM: Errores Innatos del Metabolismo

ICIMD: Enfermedades Congénitas del Metabolismo de los Ácidos Grasos de Cadena Media

LPN: Laboratorio de Pesquisa Neonatal

MCADD: Deficiencia de Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Media

MSUD: Deficiencia de Múltiples Acil-CoA Deshidrogenasas

PHE: Fenilalanina

PHA: Hiperfenilalaninemia

PKU: Fenilcetonuria

PNN: Pesquisa Neonatal

TFP: Trifosfato de Adenosina

TYR: Tirosina

VLCAD: Deficiencia de Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Muy Larga

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades causadas por una mutación genética que tiene como efecto la producción de una proteína anómala que conlleva a la alteración del funcionamiento fisiológico de la célula.

Las manifestaciones clínicas de estas proteínas alteradas son muy variadas y aparecen fundamentalmente en las etapas precoces de la vida, aunque también pueden manifestarse en épocas más tardías. En los últimos años las técnicas de secuenciación masiva han permitido describir una gran cantidad de nuevos EIM.

Para que un defecto genético sea considerado como EIM sólo se requiere que la afectación de enzimas específicas o vías bioquímicas sean intrínsecas al mecanismo fisiopatológico. De este modo, y considerando esta definición, si hace alrededor de una década se estimaba la existencia de unos 600 EIM, en la actualidad se reconocen algo más de 1.400 EIM según la IEMbase (<http://www.iembase.org>).

Atendiendo a la necesidad de reunir a los nuevos EIM a finales del 2020 y tras el esfuerzo de más de 70 expertos y sociedades científicas, se ha propuesto una clasificación internacional (ICIMD) que incluye 1442 enfermedades divididas en 23 grupos (ver Anexo 1).

Estas enfermedades metabólicas se heredan de diversa manera. En su gran mayoría, se heredan en forma autosómica recesiva y ligadas al cromosoma X; otras son de herencia materna debidas a alteraciones en el ADN mitocondrial y, por último, otras se heredan de forma autosómica dominante.

La prevalencia individual es extremadamente baja, pero, en su conjunto, la prevalencia global al nacimiento es de 1 / 2.500 a 1 / 5.000 nacidos vivos, aunque en estudios recientes se cita una prevalencia alrededor de 1/800 nacidos vivos.

Objetivos

Objetivo General

- Describir el protocolo diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de enfermedades innatas del metabolismo detectados por el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal (PNN) asistido en CRENADECER - BPS - Uruguay.

Objetivos Específicos

- Mejorar la calidad de asistencia de estos pacientes al involucrar a otros especialistas en el manejo de la enfermedad y centralizar la asistencia utilizando protocolos actualizados.
- Capacitar a los padres y/o cuidadores en el conocimiento y manejo de la enfermedad.
- Establecer contra referencia activa con los pediatras y especialistas tratantes en los diferentes prestadores de salud.
- Divulgar el presente protocolo para que sea conocido por los pediatras de referencia y demás especialistas que participan en la asistencia de niños con enfermedades innatas del metabolismo.
- Promover un espacio para la investigación en estas patologías.

Alcance

Esta guía está dirigida a profesionales de la salud involucrados en la atención de las patologías asociadas a los Errores Innatos del Metabolismo.

Población Objetivo

Recién nacidos con sospecha diagnóstica y personas con diagnóstico confirmado de las patologías asociadas a los Errores Innatos del Metabolismo.

Presentación Clínica

En general, los signos y síntomas que presentan las diversas entidades clínicas de los EIM están íntimamente relacionados con los mecanismos fisiopatológicos de cada enfermedad. Dependiendo del tipo de EIM y de los órganos afectados, se presentará una clínica determinada.

Para ejemplificar las formas de presentación clínica, podemos dividirlos en tres grupos:

- **Grupo I:** los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de procesos intercurrentes y no están relacionados con la ingesta de alimentos. Clásicamente, estas enfermedades han sido definidas como *enfermedades de depósito* o *tesaurismosis*. Tienen un desarrollo insidioso y pueden afectar a cualquier órgano o función del niño, aunque suelen implicar al hígado y al bazo, produciendo hepato esplenomegalia progresiva por el acúmulo de sustancias; y al sistema nervioso central, ocasionando retraso mental, convulsiones, entre otros.
- **Grupo II:** incluye los trastornos que provocan una intoxicación aguda y progresiva. Presentan tres formas según la edad de debut: una precoz o neonatal, una intermedia o del lactante y, por último, una forma tardía que puede aparecer en el niño mayor, incluso en la edad adulta. En este grupo predomina la afectación neurológica, seguida por la del hígado y la del músculo.
- **Grupo III:** comprende los EIM con síntomas debidos en gran parte a una deficiencia de la producción o de la utilización de la energía. La clínica es compatible con un fallo multiorgánico general, con afectación del hígado, hipotonía, fallo de medro y miopatía. Clínicamente, suelen aparecer cuando confluyen una serie de factores desencadenantes como vómitos, fiebre, ayuno prolongado, baja ingesta, que generan en el paciente una necesidad de utilizar las vías metabólicas alternativas, las cuales no están optimizadas.

Diagnóstico

Algunas enfermedades metabólicas tienen un perfil bioquímico característico que permite la detección precoz de las mismas antes de presentar sintomatología y secuelas.

El avance de la tecnología ha permitido que mediante la incorporación de técnicas como espectrometría de masa en tándem (MS/MS) se puedan identificar metabolitos que permiten sospechar el diagnóstico de más de 30 enfermedades del metabolismo de ácidos orgánicos, beta-oxidación de ácidos grasos y aminoacidopatías.

En Uruguay, la incorporación de MS/MS permitió iniciar en el año 2008 la pesquisa de Fenilcetonuria (PKU) y en el año 2013 de Deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD). Paralelamente, se inició un plan piloto para la búsqueda de más de treinta enfermedades metabólicas del metabolismo de los ácidos orgánicos, beta oxidación de ácidos grasos y aminoacidopatías.

Los análisis para la Pesquisa neonatal (PNN) se encuentran centralizados en el Laboratorio de Pesquisa Neonatal (LPN), a donde llegan las muestras desde todas las maternidades del país ya sean públicas o privadas. La misma es universal, gratuita y obligatoria y presenta una cobertura de casi 100% de los nacimientos.

Un concepto importante en cuanto a los estudios efectuados de PNN es que los análisis realizados no permiten hacer diagnóstico, sino que logran detectar individuos con alta sospecha de enfermedad.

Luego de identificar un paciente con pesquisa patológica, la familia es citada para completar los estudios que permitan confirmar o descartar la enfermedad.

A su vez, existe un grupo cada vez mayor de EIM que no tienen metabolitos bioquímicos que orienten el diagnóstico. En estos casos, el análisis de la historia clínica, la genealogía familiar y los estudios de apoyo fundamentalmente neuro-imagenológicos, permitirán iniciar un algoritmo diagnóstico y solicitar estudios enzimáticos o genéticos para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

Dentro de las posibilidades terapéuticas actuales para los EIM, el tratamiento dietético constituye el pilar importante en el manejo global de estos trastornos, fundamentalmente en aquellas enfermedades que afectan el metabolismo intermediario (hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos orgánicos).

Dado los mecanismos fisiopatológicos de muchas de estas enfermedades, cuando se aborda el tratamiento existen las siguientes posibilidades:

- El exceso de sustrato o la derivación de este a metabolitos tóxicos obliga a limitar o suprimir un nutriente en función de si éste es esencial o no.
- En otras ocasiones, la disminución de la formación del metabolito final supone que sea necesario administrar dicho producto en cantidad suficiente para mantener su función fisiológica.
- Cuando la alteración de la función de una reacción enzimática se debe a la deficiencia de una coenzima, la actitud terapéutica es suministrarla de ser posible.

Por otro lado, existen muchos EIM que no tienen un tratamiento nutricional y/o farmacológico específico, por lo que deben tener un abordaje interdisciplinar focalizado en la rehabilitación y la calidad de vida del paciente y su familia.

Seguimiento

Como es sabido, todo programa de PNN debe garantizar que cada individuo identificado sea estudiado, evaluado clínicamente y, en caso de confirmación diagnóstica, tenga el tratamiento adecuado a su patología, seguimiento clínico-bioquímico protocolizado y asesoramiento genético a la familia.

En el CRENADECER, existe un equipo interdisciplinario de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El mismo está integrado por las siguientes especialidades: enfermería, trabajo social, psicología y nutrición, neuropediatría, pediatría y genética.

El paciente concurre a consultas al centro siendo atendido el mismo día por el equipo médico (pediatría, neuropediatría y genética) y posteriormente se realiza la consulta nutricional y la valoración social y psicológica, según requiera. De ser requerido, se utilizan los servicios de apoyo de la institución en las diferentes áreas: rehabilitación, salud mental, apoyo psicosocial, especialidades médicas, ortesis, entre otros.

Cada patología tiene su seguimiento estipulado dependiendo de ciertos criterios como la edad (ver cada protocolo en particular).

A su vez, cuando los pacientes se aproximan a cumplir 18 años, se realiza una transición gradual del equipo de pediatría hacia el equipo adulto, trabajando en comunicación.

Por otro lado, para pacientes que viven en otras localidades, se establece un sistema de referencia y contra-referencia con los médicos de pediatría o de terapia intensiva que asisten a los pacientes fuera del CRENADECER por diferentes vías: telefónica, informes, reuniones virtuales, entre otros.

Los pacientes y el equipo médico de los prestadores integrales de salud cuentan con protocolos de manejo inicial de emergencia individualizados, entregados a la familia al momento del diagnóstico en el cual se incluye el teléfono de los profesionales del equipo del CRENADECER.

La mayoría de las descompensaciones que se producen en los pacientes con enfermedades metabólicas son desencadenadas por infecciones intercurrentes, frecuentes en la edad pediátrica. Las internaciones por descompensaciones se realizan en los prestadores integrales de salud con el asesoramiento del equipo médico de EIM. Generalmente por video llamada cuando la internación es en los departamentos del interior del país o presencialmente en caso de que se requiera en los prestadores de Montevideo.

Criterios de Ingreso de Pacientes con EIM a CRENADECER

Existen dos formas de ingreso de pacientes al equipo de EIM:

- a- Pacientes con pesquisa neonatal patológica luego de realizados los estudios que confirman enfermedad metabólica. Los estudios confirmatorios son solicitados y guiados por el equipo pediátrico de CRENADECER.
- b- Pacientes derivados de todo el país por diferentes prestadores integrales de salud que presentan alta sospecha de enfermedad metabólica o enfermedad metabólica confirmada. En este caso los estudios básicos de sospecha deben ser realizados por su prestador integral. El paciente es derivado con un resumen de historia clínica actualizado y con el resultado de los estudios solicitados que apoyan los planteos o presunción diagnóstica.

Dada la rareza de estas patologías y la gran variabilidad de estas, se utilizan para el abordaje de estos pacientes protocolos internacionales o recomendaciones de expertos según la patología diagnosticada.

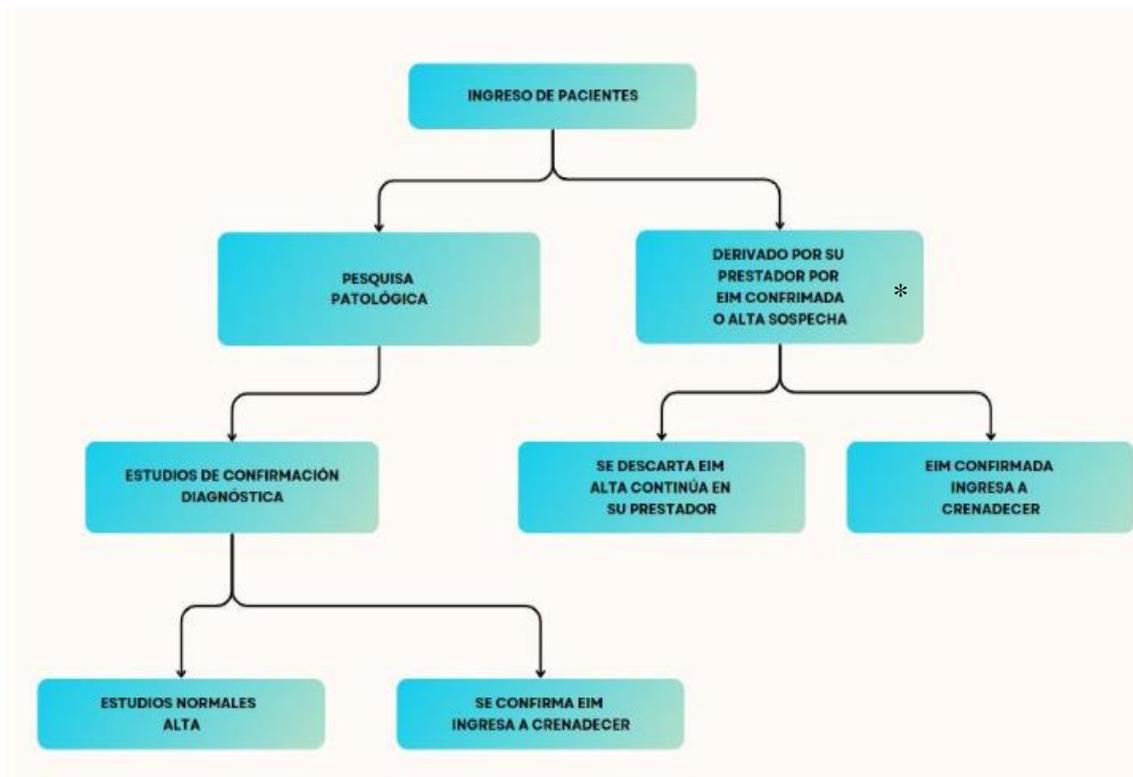
Los dos protocolos que sirven de guía para el tratamiento y seguimiento de las dos enfermedades metabólicas de pesquisa obligatoria en el país son: **Fenilcetonuria y MCADD.**

Bibliografía

- 1- Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias. Editorial Ergon, España. 2010 : 423-439.
- 2- Guía de diagnóstico y tratamiento de la Fenilcetonuria. Couce ML, González-Lamuiño D, Venegas E, Forga M, Morales M. Editorial Ergon, España. 2020.
- 3- MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Rocha JC, Romani C, Trefz F, van Spronsen FJ. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 30;15(1):171. doi: 10.1186/s13023-020-01391-y. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 1;15(1):230. PMID: 32605583; PMCID: PMC7329487
- 4- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *Pediatrics* 2001;108:972-982
- 5- Normas para el óptimo desarrollo de Programa de Búsqueda Masiva de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo congénito y otros Errores Innatos del Metabolismo. Ministerio de Salud Chile 2007.
- 6- Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Jerry Vockley, MD, PhD, Hans C. Andersson, MD3, Kevin M. Antshel, PhD, Nancy E. Braverman, MD, Barbara K. Burton, MD, Dianne M. Frazier, PhD, MPH, John Mitchell, MD, Wendy E. Smith, MD, Barry H. Thompson, MD and Susan A. Berry, MD; For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. *Genetics in medicine.* Volume 16. Number 2. February 2014
- 7- Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. K. M. Camp, M. A. Parisi, P. B. Acosta, G. T. Berry, D. A. Bilder, N. Blau, O. A. Bodamer, J. P. Brosco, Ch. S. Brownj, A. B. Burlina, B. K. Burton, C. S. Chang, P.M. Coates, A. C. Cunningham, S. F. Dobrowolski o, J. H. Fergusonp, T. D. Franklin j, D. M. Frazier, D. K. Grange r, C. L. Greene, S. C. Groft, C. O. Harding, R. R. Howell, K. L. Huntington, H. D. Hyatt-Knorr, I. P. Jevaji, H L. Levy, U Lichter-Konecki , M. Lindegrenw, M. A. Lloyd-Puryear, K. Matalon, A. MacDonald y, M. L. McPheeters, J. J. Mitchell, S. Mofidi, K. D. Moseleyac, Ch. M. Mueller, A. E. Mulbergae, L. S. Nerurkar, B N. Ogata, A. R. Pariser, S. Prasad, G. Pridjian, S. A. Rasmussen, U. M. Reddy, F.J. Rohr , R. H. Singhc, S. M. Sirrsj, S. E. Stremer, D. A. Taglel, S. M. Thompson, T. K. Urvb, J. R. Utz , F. van Spronsen, J. Vockley, S. E. Waisbren, L. S. Weglicki, D. A. White, Ch. B. Whitley, B. S. Wilfond, S. Yannicelli, Justin M. Young. *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (2014) 87–122
- 8- The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment – Review. A. M. J. van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, J. Campistol, F. Feillet, M. Giżewska, S. C. Huijbregts, S. Kearney, V. Leuzzi, F. Maillot¹⁵, A. C. Muntau, M. van Rijn,

- F. Trefz, J. H. Walterx and F. J. van Spronsen. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017 12:162
- 9- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la B oxidación del Sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias. Editorial Ergon, España. 2010: 423-439
 - 10- Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. Orphanet journal of rare diseases 2013, 8:102.
 - 11- Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. J Inherit MetabDis. 2010, 33 (5):495-500.
 - 13- Mason E, Hindmarch CH, Hindmarch K. Medium-chain Acyl-COA dehydrogenase deficiency: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Endocrinol Diab Metab. 2023, 1-11.

Flujograma



*El paciente debe haber realizado todos los estudios necesarios, para sospechar o confirmar la condición en su prestador de salud.

Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	02/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Dra. Aida Lemes. Médico Genetista. Especialista en Errores Innatos del metabolismo. Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo	Lic. Enf. Ana Saulis	Dra. Ana Papuy
Dra. Cristina Zabala. Médico Pediatra. Ex. Prof. Adj. de clínica Pediátrica.	Dra. Camila Volij IECS	Dra. Analía López IECS
Dr. Alfredo Cerisola. Neuropediatra. Prof. Agdo. De neuropediatria. Presidente de la Academia Iberoamericana de Neuropediatria	Lic. María Celeste Rivas IECS	
Dra. Verónica González. Médico Pediatra	Dra. Diana Fariña IECS	
Lic. en Enfermería Angela Cabrera.		
Lic. Nutrición Laura Fernández		
Lic. Nutrición Mariana Ruggiero		
Lic. Trabajo Social Silvia Méndez		