

ARTÍCULO ESPECIAL

Fracaso del crecimiento: ¿cuándo se debe sospechar un error congénito del metabolismo?

Can Ficioglu, MD, PhD, y Kristina an Haack, MD

El fracaso del crecimiento (FC) es un síntoma común, no un diagnóstico, de una amplia gama de enfermedades infantiles. Aunque suele estar causado por una ingestión dietética de energía inadecuada o por un pequeño tamaño constitucional, en algunos casos se puede considerar una patología orgánica. Este artículo trata de guiar a los médicos de atención primaria respecto al momento en que se debe sospechar un error congénito del metabolismo en los niños que presentan un FC.

El fracaso de crecimiento (FC), identificado por lo general durante los 3 primeros años de vida, no es un diagnóstico, sino un síntoma de una amplia variedad de alteraciones¹. Se utiliza ampliamente para describir un crecimiento inadecuado en la primera infancia, aunque no existe un consenso respecto a su definición. Algunos autores lo definen en términos absolutos, como talla o peso inferior al tercer o quinto percentil respecto a la edad en más de una ocasión. Otros lo definen en términos relativos para cada paciente, como mediciones de la talla o del peso que disminuyen en 2 percentiles principales de las gráficas de crecimiento normalizadas². Hasta el 10% de los niños visitados en atención primaria presenta signos de FC³. Pese a ser uno de los problemas afrontados con mayor frecuencia por los médicos de atención primaria, sus causas subyacentes suelen ser esquivas y de difícil identificación. Es importante detectar la patología subyacente para iniciar el tratamiento oportuno en cuanto sea posible y para disminuir las secuelas a largo plazo. El FC es, muy a menudo, consecuencia de una inadecuada ingestión dietética de energía o de un pequeño tamaño, constitucional o genético, y raras veces está causada por una enfermedad orgánica⁴. Cuando los niños muestran un FC persistente que no responde al aumento de la ingestión de energía en la dieta, los médicos

de atención primaria deben considerar las causas orgánicas, incluyendo los errores congénitos del metabolismo (ECM).

Los ECM, raros al considerarlos individualmente, suelen estar causados por una deficiencia enzimática parcial o completa o por un defecto del transporte que provoca la acumulación de productos tóxicos o la carencia de un producto final importante. Algunos ECM pueden ser tratados con facilidad, lo que subraya el valor de su inclusión en el diagnóstico diferencial del FC. Los síntomas dependen de la vía metabólica concreta afectada.

El FC puede formar parte del cuadro clínico inicial de una enfermedad metabólica. Como estos niños tienen una vía metabólica comprometida, muestran una utilización defectuosa y desequilibrios nutricionales, que finalmente desemboca en un FC.

En este artículo aclaramos a los médicos de atención primaria cuándo deben considerar un ECM en un paciente con FC y derivarlo a un especialista en metabolismo para proseguir el estudio diagnóstico. El diagnóstico diferencial completo de los ECM en los pacientes con FC escapa al ámbito de este artículo.

¿CUÁNDO SOSPECHAR UN DIAGNÓSTICO METABÓLICO EN UN NIÑO QUE ACUDE CON FC?

Como el FC raras veces es un síntoma aislado en los trastornos metabólicos, se debe estimar todo el espectro de hallazgos clínicos al considerar la posibilidad de una enfermedad metabólica subyacente. Los médicos de atención primaria a los que acuden pacientes con FC y una historia de signos clínicos de una o más de las siguientes categorías deben considerar la posibilidad de un ECM en su diagnóstico diferencial. Incluimos casos clínicos breves tomados de nuestra práctica clínica para destacar las distintas presentaciones de diversos trastornos metabólicos. En nuestros comentarios sobre cada caso, destacamos las señales que podrían haber provocado una derivación más temprana para realizar un estudio metabólico completo y establecer el diagnóstico.

Historia de síntomas agudos, intensos y posiblemente amenazadores de la vida

Algunos pacientes tienen una presentación neonatal catastrófica debida a la acumulación de productos tóxicos en alteraciones como los trastornos de los aminoácidos, los desequilibrios de los ácidos orgánicos y los de-

Section of Biochemical Genetics, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos.

Correspondencia: Can Ficioglu, MD, PhD, Children's Hospital of Philadelphia, Section of Biochemical Genetics, 34th Street and Civic Center Boulevard, 9S23, Filadelfia, PA 19104, Estados Unidos.

Correo electrónico: ficioglu@email.chop.edu

fectos del ciclo de la urea. Muestran un cuadro similar al de una sepsis tras un período inicial normal de 24 a 48 h de duración: el neonato deja de comer bien, empieza a vomitar y presenta letargia. Suele existir acidosis con gran desequilibrio aniónico (*anion gap*), hipo o hiperglucemia o hiperamoniemia. Aparecen signos neurológicos que pueden ir acompañados de insuficiencia hepática y descompensación cardíaca. Sin diagnóstico ni tratamiento, la mayoría de estos pacientes fallece durante el período neonatal. Algunos pacientes, especialmente los que muestran cierta actividad enzimática residual, pueden sobrevivir a este cataclismo y presentar otras crisis metabólicas o desarrollar un cuadro crónico de secuelas neurológicas y del desarrollo que pueden incluir el FC (caso 1). Así pues, la búsqueda de episodios de “presunta sepsis” en los antecedentes clínicos es de gran importancia.

Sin embargo, algunos recién nacidos pueden no demostrar síntomas reconocibles durante el período neonatal. Pueden presentarse más tarde, cuando los cambios dietéticos aumentan las proteínas de la dieta (como en el cambio de la leche materna a la fórmula o en la adición de proteínas sólidas) o, con frecuencia, durante un período de catabolismo, como una enfermedad intercurrente o un ayuno prolongado. En algunos casos, el neonato puede presentarse con síntomas de crisis metabólica, como letargia, acidosis con gran desequilibrio aniónico, hiperamoniemia o hipoglucemia hipocetósica, aunque su ausencia no descarta la presencia de un ECM.

Caso 1

Un niño de 4 meses de edad fue derivado a nuestro centro por letargia y convulsiones. Había nacido a término tras un embarazo normal. El tercer día de vida presentó vómitos y acidosis metabólica con gran desequilibrio aniónico, por lo que recibió tratamiento con antibióticos y líquidos intravenosos bajo la sospecha de sepsis. Fue dado de alta de la UCIN a los 16 días de vida. Siguió con vómitos recurrentes y escasa ganancia ponderal. Fue diagnosticado de reflujo gastroesofágico y tratado con medicamentos antirreflujo. A los 3 meses de edad mostraba FC, retraso del desarrollo y vómitos recurrentes. A los 4 meses de edad presentaba convulsiones y letargia junto con un cuadro de fiebre e infección de las vías respiratorias altas, y fue derivado a nuestro hospital. Mostraba acidosis con gran desequilibrio aniónico y cetonuria, y en la exploración física destacaba letargia, hipotonía axial y coreoatetosis. Los resultados de los aminoácidos plasmáticos, los ácidos orgánicos en orina y la acilcarnitina plasmática fueron compatibles con una acidemia propiónica.

Comentarios

La acidosis con gran desequilibrio aniónico merece un estudio diagnóstico metabólico a los 3 días de vida, como el FC, el retraso del desarrollo y los vómitos recurrentes a los 3 meses de edad.

Vómitos recurrentes

Los vómitos suelen ser episódicos en los trastornos metabólicos y a menudo desembocan en un FC. Aun-

que el reflujo gastroesofágico o la intolerancia a la fórmula son, típica y adecuadamente, las principales consideraciones clínicas de un paciente con vómitos recurrentes, los síntomas relacionados con la cronología y el contenido de la ingestión de alimento (como el período de ayuno, las comidas ricas en proteínas, las que contienen fructosa), el empeoramiento de los vómitos durante una enfermedad intercurrente o el hallazgo de letargia o acidosis son muy sugerentes de una enfermedad metabólica subyacente, como los defectos del ciclo de la urea, los trastornos de los ácidos orgánicos, las alteraciones de los aminoácidos, la fructosemia hereditaria, la galactosemia, los defectos de la oxidación de los ácidos grasos o los trastornos mitocondriales^{6,8,9}.

Disfunción hepática

Los errores congénitos pueden presentarse con cualquiera de los rasgos característicos de la enfermedad hepática^{7,10}. Un ECM puede causar una hiperbilirrubinemia, conjugada o no conjugada. Los pacientes con galactosemia clásica (caso 2) suelen presentarse con vómitos, letargia, hiperbilirrubinemia en las primeras semanas de vida. Una encefalopatía aguda, parecida a la del síndrome de Reye, con disfunción hepatocelular es muy sugerente de defectos de oxidación de los ácidos grasos. La hiperbilirrubinemia conjugada asociada con ciertos rasgos dismórficos y sordera puede estar causada por un defecto de la biogénesis peroxisomal. La colestasis neonatal también puede estar causada por defectos de la síntesis o el transporte de los ácidos biliares, defectos congénitos de la glicosilación (caso 3), tirosinemia de tipo 1 o trastornos por acúmulo lisosomal, como la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. La coagulopatía asociada con la hepatopatía metabólica suele ser grave, pero puede no dar manifestaciones clínicas. Por lo tanto, cuando exista la sospecha de un trastorno metabólico subyacente, el estudio sistemático en busca de una disfunción hepática debería incluir siempre el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial y el fibrinógeno.

Caso 2

Un lactante de 16 meses de edad, nacido en Nigeria, fue derivado para la evaluación de un retraso del desarrollo y del FC. No había realizado la detección sistemática neonatal de trastornos metabólicos. Recibía lactancia materna y había empezado a comer alimentos sólidos y leche de vaca desde los 9 meses de edad. En la exploración destacaba hepatomegalia. El estudio básico inicial de laboratorio mostró una elevada actividad plasmática de transaminasa, una bilirrubinemia directa y una coagulación anormal. Los resultados de las sustancias reductoras en la orina fueron positivos, y mostraba una aminoaciduria generalizada. El valor de galactosa-1-fosfato estaba elevado (18 mg/dl; valor normal < 1 mg/dl) y la actividad enzimática de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa fue < 0,07 $\mu\text{mol/h y g}$ de hemoglobina (valor normal: 15,9-26,4 $\mu\text{mol/h y g}$), confirmando así el diagnóstico de galactosemia clásica. Era un heterocigoto compuesto de S135L/Q188R.

Comentarios

El FC, la disfunción hepática con coagulopatía, hepatomegalia y vómitos podrían estar causados por la galactosemia. Por sí mismos, estos síntomas deberían motivar la derivación a un estudio diagnóstico metabólico. Sin embargo, los médicos de atención primaria también pueden estudiar los cuerpos reductores en la orina. Si el resultado es positivo, se debe instaurar una dieta restringida en lactosa y derivar inmediatamente al paciente para un estudio diagnóstico metabólico más detenido.

Caso 3

Un niño de 6 meses de edad con FC fue derivado a nuestra consulta de metabolismo para descartar una enfermedad metabólica. En la historia clínica destacaba un FC, un leve retraso del desarrollo y vómitos recurrentes. A las 4 semanas había sido hospitalizado por vómitos en escopetazo y se descartó una estenosis pilórica. Tras el alta, fue derivado a Gastroenterología, donde se encontró hepatomegalia y FC. En ese momento, los resultados de la glucosa, la creatinquinasa, el amonio, el lactato, los aminoácidos plasmáticos y la acilcarnitina fueron normales. En la visita metabólica a los 6 meses se solicitó una prueba centrada en la transferrina isoeléctrica para descartar los defectos congénitos de la glicosilación por el hallazgo de hepatomegalia, leve disfunción hepática, FT y retraso del desarrollo. La prueba reveló un patrón anormal de glicosilación con disminución de la tetrasialotransferrina y presencia de disialotransferrina y asialotransferrina, compatible con trastornos congénitos de la glicosilación de tipo 1.

Comentarios

A las 4 semanas, este paciente ya tenía síntomas como vómitos, hepatomegalia y FC, lo que indica un posible ECM. Este paciente debía haber sido derivado para una evaluación metabólica completa. Las pruebas metabólicas citadas en la tabla 1 no descartan todos los trastornos metabólicos; algunos pacientes, incluyendo éste, tuvieron resultados normales en estas pruebas y necesitaron de una prueba especial para establecer el diagnóstico.

Síntomas neurológicos

El FC puede ir acompañado de retraso del desarrollo o de regresión, convulsiones, nistagmus (caso 4), anomalías del tono muscular o movimientos anormales. Los episodios recurrentes de letargia, ataxia, convulsiones o ictus pueden revelar un trastorno metabólico subyacente, como la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, los trastornos de los ácidos orgánicos, la enfermedad del jarabe de arce, la homocistinuria y la enfermedad mitocondrial^{6,11,12}. Los pacientes con defectos de la síntesis de creatina pueden presentar retraso del crecimiento y convulsiones¹³. La presencia de hepatoesplenomegalia con un retraso psicomotor de progresión lenta apunta a un diagnóstico de enfermedad por acúmulo lisosomal.

Caso 4

Una niña de 3 meses de edad con FC, mala ingestión oral, hipotonía muscular, nistagmo y disfunción hepática

fue derivada a nuestra consulta de metabolismo. La historia clínica reveló que la paciente tenía una concentración elevada de tirosina, detectada en el estudio sistemático neonatal. Se descartó la tirosinemia de tipo I por la normalidad de los aminoácidos plasmáticos y los ácidos orgánicos en la orina a la semana de edad. Tuvo una hiperbilirrubinemia conjugada y unos valores elevados de transaminasa y fue derivada a Gastroenterología para descartar la atresia de vías biliares y otros trastornos hepáticos. A los 3 meses de edad desarrolló nistagmo y en su exploración neurológica destacó la hipotonía. Los resultados de la microscopía electrónica de la biopsia hepática mostraron proliferación de las mitocondrias con disminución de crestas, hallazgo compatible con el síndrome de agotamiento (de ADN) mitocondrial. El contenido en ADN mitocondrial hepático fue inferior al 10% de los controles. La paciente tenía 2 mutaciones de aminoácido (*missense*) en el gen desoxiguanosinaquinasa (DGUOK).

Comentarios

El FC, la enfermedad hepática, la hipotonía y el nistagmo podrían estar causados por una enfermedad mitocondrial, siendo necesarias pruebas especiales para confirmar el diagnóstico.

Miocardopatía y miopatía

La intolerancia al esfuerzo, la rhabdmiolisis, el dolor muscular recurrente y los espasmos necesitan de un estudio más detenido para descartar los orígenes metabólicos, como los defectos de la oxidación de los ácidos grasos o los trastornos del acúmulo de glucógeno⁶. Varias alteraciones metabólicas que alteran el metabolismo del glucógeno y la energía mitocondrial, el metabolismo de los ácidos grasos, así como la vía de los ácidos orgánicos y los aminoácidos, se asocian con una miocardiopatía dilatada o hipertrófica en los niños que también podrían presentarse con FC.

Alteración sensorial

La alteración del crecimiento y el hallazgo de una sordera o una alteración visual indican la necesidad de un estudio diagnóstico metabólico y genético más detenido para descartar distintas enfermedades por acúmulo, defectos peroxisomales y anomalías mitocondriales⁶. Un lactante con FC, colestasis y sordera puede padecer un defecto de la biogénesis peroxisomal. Los signos oftalmológicos, especialmente las cataratas, la retinopatía, el nistagmo o la atrofia óptica, sugieren un trastorno metabólico subyacente.

Por ejemplo, el FC y las cataratas pueden estar causados por un ECM, como la galactosemia, el síndrome de Lowe o los trastornos mitocondriales. Las pruebas iniciales recomendadas (v. tabla 2) pueden mostrar anomalías de la función hepática y sustancias reductoras en la orina. El paso siguiente debiera ser la derivación del paciente a un especialista en metabolismo y la realización de una prueba enzimática para confirmar el diagnóstico de galactosemia. El FC, las cataratas, la hipotonía y el retraso del desarrollo en un lactante varón podrían estar causados por el síndrome de Lowe, un trastorno ligado

al cromosoma X. El hallazgo de una disfunción tubular (proteinuria, glucosuria y aminoaciduria) puede aumentar la sospecha de esta alteración, y es importante solicitar una consulta metabólica para confirmar este diagnóstico mediante un análisis de enzimas. Estos ejemplos demuestran la utilidad de exhaustivos estudios metabólicos y análisis de orina en los pacientes con FC para ofrecer indicadores de posibles ECM.

Síntomas renales

El síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal pueden asociarse con una alteración metabólica hereditaria, como la galactosemia, la tirosinemia de tipo I, la cistinosis, la enfermedad por acúmulo del glucógeno (EAG) de tipo I, la intolerancia hereditaria a la fructosa, el síndrome de Fanconi-Bickel y el síndrome de Lowe⁶. La pérdida renal anormal de bicarbonato provoca una acidosis metabólica hiperclorémica, que puede causar el FC.

Rasgos dismórficos y/o visceromegalia singulares

Las anomalías estructurales cerebrales, los leves rasgos dismórficos, o ambas características pueden indicar defectos del metabolismo energético, como los trastornos mitocondriales. Los pacientes suelen estar asintomáticos al nacer, aunque pueden presentarse en cualquier momento de la vida, dependiendo de la intensidad del defecto. Algunos pacientes con deficiencia de pirúvico deshidrogenasa, defectos de la biogénesis peroxisomal o aciduria glutárica de tipo II pueden presentar dimorfismo facial y numerosas anomalías congénitas asociadas. Los rasgos faciales bastos, las alteraciones óseas (disostosis múltiple: cráneo grande con silla agrandada, vértebras lumbares y dorsales inferiores ganchudas, displasia pélvica) y la visceromegalia sugieren enfermedades por acúmulo, como las mucopolisacaridosis, la enfermedad de la célula I, que pueden asociarse con un FC. Un FC y hepatomegalia con hipoglucemia apuntan a un trastorno del depósito de glucógeno. La forma no reumática de la enfermedad de Gaucher se presenta con esplenomegalia o hepatoesplenomegalia y retraso del crecimiento, que proviene de una enfermedad esquelética¹⁴. Los rasgos dismórficos pueden ser más sorprendentes en los trastornos de la biosíntesis de las moléculas complejas, que son necesarias para las vías y las redes del desarrollo⁶ (defectos de la biogénesis peroxisomal, defectos del metabolismo del colesterol [síndrome de Smith, Lemli y Opitz]).

¿CÓMO PUEDE AYUDAR EL ESTUDIO METABÓLICO SISTEMÁTICO NEONATAL?

Desde el inicio del programa ampliado de detección sistemática neonatal en Estados Unidos, Australia, Alemania, Países Bajos y Canadá, muchos ECM se detectan durante el período neonatal, antes de la aparición de los síntomas¹⁵. Cuando se sospecha un trastorno metabólico en un niño que presenta un FC, es importante comprobar los resultados del estudio sistemático neonatal. Siempre debemos recordar que no todos los trastornos metabólicos pueden ser estudiados sistemáticamente durante el período neonatal. El número de trastornos metabólicos

estudiados varía de un estado a otro. Algunos trastornos metabólicos, como la tirosinemia de tipo I y la deficiencia de tipo I de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga, entre los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, pueden pasar inadvertidos en el estudio sistemático neonatal¹⁶. Si un paciente tiene síntomas y signos de ECM, se debería realizar un estudio posterior, incluso cuando el resultado de la detección sistemática neonatal fue normal.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON FC PARA DIAGNOSTICAR O DESCARTAR UN ECM

Antecedentes e historia actual

La obtención de una meticulosa historia clínica, incluyendo la evaluación de la dieta, los comportamientos alimentarios y la historia social, familiar y del desarrollo, constituye un primer paso esencial¹⁷. Se debe recuperar el informe de la detección sistemática neonatal de cada paciente de los laboratorios que lo realizaron, si no está incluido ya en los registros. La historia debería centrarse en gran medida en los rasgos que hacen sospechar un ECM, como el antecedente de síntomas agudos amenazadores de la vida durante el período neonatal, el retraso del desarrollo, la miocardiopatía, los vómitos episódicos, la disfunción hepática, la hipoglucemia o la acidosis, la deshidratación y la letargia asociadas con enfermedades menores⁵ (tablas 1 y 2).

Historia perinatal

La historia perinatal puede ofrecer algunas claves que señalan al diagnóstico de ECM. La preeclampsia, la hepatopatía aguda del embarazo, o la hemólisis, el aumento de las enzimas hepáticas y la plaquetopenia (síndrome HELLP) durante el embarazo pueden indicar que el niño tiene una deficiencia de hidroxilación de coenzima A deshidrogenasa de cadena larga o una deficiencia de carnitina palmitoil transferasa de tipo I^{18,19}. Los pacientes con una enfermedad de molécula pequeña, como los trastornos de los aminoácidos, los defectos del ciclo de la urea o los trastornos de los ácidos orgánicos, suelen tener un desarrollo intrauterino totalmente normal y unos parámetros normales del crecimiento al nacer, porque las tóxicas moléculas pequeñas acumuladas se eliminan a través de la placenta y son metabolizadas por la madre. Estos pacientes no presentan síntomas durante las primeras horas de vida, y suelen hacerlo entre los 2 y 4 días de vida como consecuencia de la acumulación de metabolitos tóxicos.

Historia alimentaria

En la historia dietética es importante preguntar si existe alguna aversión a los alimentos. Por ejemplo, la autorrestricción de los alimentos ricos en proteína, fructosa o cualquier tipo de alimento que haga enfermar al paciente puede estar causada por un trastorno metabólico que desemboca en la incapacidad de metabolizar los aminoácidos o la fructosa (caso 5).

Los pacientes con trastornos de los aminoácidos o defectos del ciclo de la urea pueden autorrestringir su ingestión de proteínas. Los pacientes con intolerancia he-

TABLA 1. Abordaje diagnóstico del paciente con FC para no pasar por alto un ECM

¿Existe un fracaso aislado del crecimiento? →	SÍ	→	probablemente no existe un trastorno metabólico subyacente
↓ NO			
Sospechar un ECM en cualquiera de las siguientes soluciones (o una combinación de ellas)			
<ul style="list-style-type: none"> • Historia de signos y síntomas agudos, intensos y que pueden amenazar la vida (<i>cetoacidosis recurrente, hipoglucemia</i>) • Crisis recurrentes de vómitos, letargia, deshidratación • Disfunción hepática • Retraso del desarrollo, hipotonía, convulsiones, ictus, ataxia • Miocardiopatía, miopatía • Sordera o alteración visual • Visceromegalia • Rasgos faciales dismórficos o toscos leves • Pancitopenia 			
↓			↓
Pruebas iniciales de estudio sistemático del FC para descartar un ECM			Si existen hallazgos neurológicos anormales
Sodio, potasio, cloro, CO ₂ , alanina aminotransferasa, aspártico aminotransferasa, glucosa, urea en sangre, creatina, proteínas totales, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total			RM y RMS
Hemograma completo Análisis de orina			
Si existe sospecha de ECM^a			
<ul style="list-style-type: none"> Aminoácidos plasmáticos Acilcarnitinas plasmáticas Amonio^b Lactato, piruvato en sangre^b CK Ácidos orgánicos en orina 			

ECM: errores congénitos del metabolismo; FC: fracaso del crecimiento.

^aEstas pruebas no pueden descartar todos los ECM. Algunas pueden ser normales en período de bienestar. Si sospecha un ECM, es esencial realizar una consulta a un especialista en metabolismo.

^bMuestra de sangre de flujo libre y traslado al laboratorio en hielo para su análisis inmediato.

reditaria a la fructosa enferman cuando toman alimentos que contengan fructosa, de forma que autorrestringen la ingestión de dulces o frutas.

Caso 5

Un niño de 8 meses de edad con FC, dificultades para la alimentación y vómitos recurrentes fue derivado a un especialista en metabolismo para descartar un ECM. En la exploración física destacaba una hepatomegalia. La historia nutricional detallada demostró que el inicio de sus síntomas coincidió con la introducción de frutas en la dieta, ~5 meses de edad. Por la historia dietética se sospechó una intolerancia hereditaria a la fructosa. Los alimentos que contienen fructosa fueron eliminados inmediatamente de su dieta y el diagnóstico se confirmó mediante el análisis de la mutación del gen B de aldolasa.

Comentarios

Este caso destaca la importancia de tomar una historia dietética detallada en todos los casos de FC.

Historia familiar

La meticulosa historia familiar puede revelar claves importantes que plantean la posibilidad de un ECM. La mayoría de ellos se heredan de forma autosómica recesiva, de forma que puede haber hermanos con una enfermedad similar o muertos por una sepsis por un patógeno

TABLA 2. Hallazgos de alerta de ECM en los pacientes con FC

Neurológicos
Retraso del desarrollo
Regresión del desarrollo
Ataxia
Convulsiones
Ictus
Hipotonía
Distonía
Gastrointestinales
Vómitos recurrentes
Hepatoesplenomegalia
Colestasis
Disfunción hepática
Ictericia
Trastornos de la motilidad gastrointestinal
Cardiovasculares
Miocardiopatía hipertrófica/dilatada
Oftalmológicas
Cataratas
Atrofia óptica
Degeneración retiniana
Otorrinolaringológicas
Sordera
Frecuentes infecciones de oído
Apnea del sueño
Otros
Acidosis con gran desequilibrio aniónico, acidosis láctica, hipoglucemia hipocetósica

no identificado o por un síndrome de la muerte súbita del lactante. Los padres pueden ser consanguíneos o provenir de una zona genéticamente aislada, como una pequeña aldea de México o los amish de Pensilvania.

También existen ECM con herencia ligada al sexo y mitocondrial, de forma que la historia familiar debe incluir información acerca de los hermanos de la madre, sus hijos, etc. No es adecuado un árbol genealógico que sólo contenga a los miembros del núcleo familiar. La historia familiar positiva puede ser útil, pero una historia familiar negativa no aminora la sospecha de una enfermedad metabólica.

Exploración física

La exploración física completa es esencial y tiene 4 objetivos principales:

1. La detección de la hepatomegalia, la esplenomegalia, o ambas (p. ej., trastornos por acúmulo lisosomal, galactosemia, trastornos por acúmulo de glucógeno, tirosinemia de tipo I, intolerancia hereditaria a la fructosa).
2. Evaluación de la función neurológica (p. ej., trastornos mitocondriales, trastornos por acúmulo, trastornos peroxisomales, trastornos de los aminoácidos, trastornos de los ácidos orgánicos, defectos del ciclo de la urea).
3. Identificación de rasgos dismórficos (p. ej., defectos del metabolismo energético, trastornos peroxisomales, mucopolisacaridosis, enfermedad de la célula I, aciduria glutárica de tipo II).
4. Anomalías de la piel y el cabello, como el pelo enortijado, incoloro o de color acerado, la alopecia, la dermatitis seborreica (p. ej., enfermedad de Menkes, deficiencia de biotinidasa).

En el estudio diagnóstico se debe incluir siempre la audición y la visión. La afectación de varios sistemas orgánicos en un niño con FC debe hacer aumentar la sospecha de un ECM⁵.

Investigación radiológica y de laboratorio

Los estudios rutinarios del laboratorio pueden ofrecer claves de un ECM (tabla 1). Un ECM puede provocar resultados anormales de las pruebas hepáticas, menores valores de CO₂, hipoglucemia, presencia de sustancias reductoras en la orina y cetonuria, y el paciente debiera ser derivado a un especialista en metabolismo para realizar investigaciones metabólicas más detenidas. Cuando existe una acidosis metabólica, es muy importante calcular el desequilibrio aniónico. Un paciente con una acidosis de gran desequilibrio aniónico siempre necesita de una consulta y un estudio diagnóstico metabólico.

Los errores rutinarios del laboratorio suelen provocar una ansiedad innecesaria a los padres y derivaciones injustificadas a los especialistas en metabolismo. Para obtener resultados reales es esencial el correcto manejo de las muestras. El estudio metabólico básico se debe realizar sobre una muestra no bemolizada. Remitir las muestras a otros estados y mantener durante mucho tiempo las muestras a temperatura ambiente puede provocar una falsa disminución de los valores de CO₂.

La mayoría de los trastornos metabólicos puede ser detectada en los análisis bioquímicos de los líquidos orgánicos, especialmente la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo. El aumento o la disminución de los valores de los metabolitos pueden ser diagnósticos. En algunos trastornos, los valores de un metabolito específico

sólo aumentan en la crisis aguda; cuando los pacientes se encuentran bien, los valores de estos metabolitos pueden ser perfectamente normales. La realización de las pruebas metabólicas en sangre y orina cuando el paciente está en ayunas, enfermo con fiebre o afectado por vómitos en ocasiones ayuda a identificar metabolitos anormales que no serían detectables en otras situaciones. En una muestra aleatoria de orina, preferiblemente obtenida por la mañana, cuando la orina está más concentrada, se puede realizar muchas pruebas metabólicas.

Dada la obligatoria especificidad de las investigaciones metabólicas, estudios como los aminoácidos plasmáticos y los ácidos orgánicos en la orina sólo deben ser realizados en laboratorios experimentados que realizan estas pruebas en un número suficiente de muestras. Las determinaciones de la concentración de lactato y amonio son sumamente sensibles y susceptibles de ofrecer resultados falsos. Para garantizar la máxima exactitud de la medición es necesario tomar muestras de flujo libre, trasladarlas al laboratorio en hielo y realizar un análisis rápido. Los médicos deben ofrecer al laboratorio el contexto clínico individual para facilitar la exactitud de la interpretación de los resultados del estudio.

Si los médicos de atención primaria optan por solicitar pruebas metabólicas, deberían conocer su utilidad y sus limitaciones. Por ejemplo, el análisis de los aminoácidos plasmáticos puede ayudar a diagnosticar trastornos de los aminoácidos, como la fenilcetonuria, la tirosinemia, los defectos del ciclo de la urea y la enfermedad del jarabe de arce. Los médicos deben saber que el análisis de los aminoácidos plasmáticos puede no ser útil para descartar la homocistinuria, porque la homocisteína y la homocisteína libre pueden no ser detectables si no se retiran rápidamente las proteínas de la muestra sanguínea tras su extracción. La medición de la homocisteína plasmática total es un método muy eficaz para el diagnóstico exacto de la homocistinuria.

El análisis de la acilcarnitina plasmática ayuda a diagnosticar los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, como la deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media, la deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga y los trastornos de los ácidos orgánicos, como la academia propiónica y la academia metilmalónica. El análisis de los ácidos orgánicos en la orina debería solicitarse principalmente para diagnosticar los trastornos de los ácidos orgánicos y los defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Las concentraciones plasmáticas de carnitina total y libre deben solicitarse siempre junto a las concentraciones urinarias de carnitina. La disminución de las concentraciones plasmática y urinaria de carnitina suele estar causada por una deficiencia nutricional de carnitina. La disminución de la concentración plasmática de carnitina con aumento de su excreción urinaria está causada por un defecto del transporte de la carnitina, lo que obliga a una consulta urgente a especialistas en metabolismo y a instaurar un tratamiento con carnitina. El análisis de los aminoácidos urinarios puede ayudar a determinar la existencia de una disfunción tubular. También es importante solicitarlo para descartar ciertos trastornos metabólicos, como la intolerancia lisinúrica a las proteínas.

La orina suele ser un indicador clave de las enfermedades metabólicas, aunque varios factores clave dificultan su utilidad como clave diagnóstica⁵. Es difícil tomar

la orina de los lactantes; la mezcla de heces con la orina complica aún más la evaluación. Sin embargo, los médicos de atención primaria deben preguntar a los padres o a los cuidadores si han notado algún olor insólito o un cambio de color de la orina del niño, que puede ofrecer una clave para el diagnóstico de una serie de trastornos metabólicos. El olor dulzón de la orina puede estar causado por la cetoacidosis observada en las academias orgánicas. El olor a jarabe de arce de los líquidos orgánicos puede estar causado por la enfermedad del jarabe de arce. El olor a pies sudados de la orina o del cuerpo puede advertirse con la academia isovalérica. La orina oscura se observa en la alcaptonuria y en la mioglobinuria. El estudio de la hemoglobina en la orina mediante una tira reactiva puede detectar tanto la hemoglobinuria como la mioglobinuria. La mioglobinuria se asocia a menudo con un aumento de la creatinquinasa y con calambres o dolores musculares. La crisis de mioglobinuria puede estar causada por un defecto de la oxidación de ácidos grasos o una EAG de tipo V o VII o una deficiencia de miofosforilasa. Aunque una mancha rosada o roja en los pañales bien pudiera indicar la existencia de sangre en la orina, también podría constituir el primer signo de las porfirias, un importante trastorno metabólico que produce una orina roja.

Es importante subrayar que las pruebas estudiadas en este trabajo no descartan todos los trastornos metabólicos; algunos necesitan de pruebas especiales, como el análisis enzimático, realizado típicamente por médicos especialistas en metabolismo.

Los pacientes con hallazgos neurológicos, como hipotonía, convulsiones y retraso del desarrollo, necesitan estudios por la imagen, como radiografías simples, tomografías computadorizadas y RM cerebral. La RM puede ser muy útil para separar en grupos los trastornos metabólicos según el patrón de afectación cerebral (p. ej., afectación de la sustancia blanca o de la sustancia gris) y a veces permite establecer un diagnóstico específico. La resonancia magnética con espectroscopia se utiliza para medir los valores de distintos metabolitos, como el lactato, el *N*-acetil aspartato, la colina y la creatina en el cerebro. Por ejemplo, un valor elevado de lactato en los ganglios basales puede constituir un signo de enfermedad mitocondrial, o la ausencia del pico de creatina está causada por defectos en la síntesis o el transporte de creatina.

Las radiografías simples pueden revelar un patrón de anomalías que sugiere un tipo de trastornos metabólicos. Por ejemplo, las radiografías simples suelen mostrar una disostosis múltiple generalizada en los trastornos lisosomales por acúmulo, como las mucopolisacaridosis o la epifisiolisis en los trastornos peroxisomales de la biogénesis⁵.

CONCLUSIONES

El FC es uno de los síntomas de presentación de los ECM. Comprensiblemente, los médicos están ávidos de explicar la causa subyacente del FC. El factor aislado más importante en la decisión de realizar o no pruebas metabólicas o de derivar o no al paciente a un especialista en metabolismo es determinar si el FC es un hallazgo aislado

o si existe una patología adicional. Los niños con FC leve o moderado aislado no suelen obligar a realizar una investigación metabólica. Sin embargo, es muy probable que los hallazgos multisistémicos progresivos estén causados por un ECM y siempre merecen una investigación detenida y la evaluación de un ECM.

BIBLIOGRAFÍA

- Berwick DM. Nonorganic failure to thrive. *Pediatr Rev.* 1980;1(9):265-70.
- Schwartz DI. Failure to thrive: an old nemesis in the new millennium. *Pediatr Rev.* 2000;21(8):257-64; quiz 264.
- Zenel J. Failure to thrive: a general pediatrician's perspective. *Pediatr Rev.* 1997;18(11):371-8.
- Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics.* 2007;119(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/3/e773
- Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Alter JH, editores. *Inborn metabolic diseases.* 4.ª ed. Nueva York, NY: Springer; 2006. p. 4-41.
- Clarke JTR. *A clinical guide to inherited metabolic diseases.* 2.ª ed. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press; 2002.
- Saudubray JM, Narcy C, Lyonnet L, Bonnefont JP, Poll The BT, Munnich A. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates. *Biol Neonate.* 1990;58(Suppl 1):44-53.
- Pollitt RJ. Defects in mitochondrial fatty acid oxidation: clinical presentations and their role in sudden infant death. *Pediatr Padol.* 1993;28(1):13-7.
- Gibson K, Halliday JL, Kirby DM, Yapfitee-Lee J, Thorburn DR, Boneh A. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates: clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics.* 2008;122(5):1003-8.
- Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics.* 1998;102(6). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/6/e69
- Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord.* 2005;7(2):67-81.
- Cohen BH. Metabolic and degenerative diseases associated with epilepsy. *Epilepsia.* 1993; 34(Suppl 3):S62-70.
- Stockler S, Schutz PW, Salomons GS. Cerebral creatine deficiency syndromes: clinical aspects, treatment and pathophysiology. *Subcell Biochem.* 2007;46:149-66.
- Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):603-8.
- Howell R. Introduction: newborn screening. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(4):229.
- Ficioglu C, Coughlin C, Bennett M, Yudkoff M. Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in two patients with normal newborn screening by tandem mass spectrometry [resumen n.º 608/W; consultado 5/6/2009]. Disponible en: www.ashg.org/2008meeting/abstracts/fulltext/f22370.htm
- Sills RH. Failure to thrive: the role of clinical and laboratory evaluation. *Am J Dis Child.* 1978; 132(10):967-9.
- Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 2):78R-86R.
- Innes AM, Sargeant LE, Balachandra K, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res.* 2000;47(1):43-5.