

Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal

ML Couce Pico, JR Fernández Lorenzo, JM Fraga Bermúdez.

Servicio de Neonatología.Unidad de Trastornos Metabólicos.Dpto de Pediatría
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

Servicio Galego de Saude.

Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela

INTRODUCCIÓN

Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) son enfermedades genéticas basadas en una alteración de una proteína o de una enzima que hace que un proceso metabólico quede bloqueado.

Aunque su incidencia individual es baja, la creciente y continua descripción de nuevas enfermedades (más de 700 en el momento actual) hace que consideradas en su conjunto no sean infrecuentes: uno de cada 800 recién nacidos (RN) vivos nace con un ECM y el 50% de ellos desarrolla la enfermedad durante el período neonatal.

Por otra parte debido a que la frecuencia de las causas clásicas de cuadros clínicos neonatales (anoxia, infección...) disminuyen gracias al progreso de la medicina perinatal, las enfermedades metabólicas constituyen cada vez más una de las causas importantes de patología en el RN.

El avance en el cribado metabólico neonatal con la técnica de la espectrometría de masas en tándem permite realizar un perfil metabólico de varios de los trastornos más importantes del metabolismo intermediario; no obstante, en muchas ocasiones llegamos al diagnóstico por la sospecha clínica. De ahí que el Pediatra deba tenerlas presente, especialmente en esta época de la vida, para poder diagnosticarlas, haciendo hincapié en:

- Pensar en paralelo con la posibilidad de una enfermedad metabólica ante la sospecha de otras entidades que esta-

mos más acostumbrados a diagnosticar: sepsis, hipoglucemia, sufrimiento perinatal, ictericia, hemorragia intracraneal, cardiopatía, etc.

- Los RN tienen una respuesta clínica poco específica, lo que puede confundir enmascarar diferentes procesos patológicos.
- Se puede hacer una aproximación diagnóstica con escasos exámenes complementarios disponibles en muchos hospitales en muchas enfermedades metabólicas que se manifiestan en el período neonatal.
- La enfermedad metabólica en esta época de la vida suele constituir una urgencia vital que obliga a sospechar y tratar simultáneamente, aún antes de llegar a un diagnóstico.

FISIOPATOLOGÍA

Considerando el momento y modo de presentación, las enfermedades metabólicas en el RN pueden clasificarse en términos generales en tres grandes grupos fisiopatológicos:

1. *ECM por intoxicación*: se acumulan metabolitos, por bloqueo de la vía metabólica, provocando efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central (SNC). Se incluyen en este grupo las aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y galactosemia. Presentan clínica de encefalo-

patía aguda tras un intervalo libre de síntomas. El diagnóstico de sospecha bioquímico suele ser fácil por análisis sencillos.

2. *ECM por déficit energético*: hay un déficit en la producción o en la utilización de la energía produciéndose el bloqueo metabólico en etapas intermedias o finales de la vía metabólica. Pertenecen a este grupo: los defectos de la β oxidación de los ácidos grasos, los defectos de la gluconeogénesis y glucogenosis (I, III), las acidosis lácticas congénitas y las enfermedades mitocondriales. Se suelen caracterizar por una presentación y evolución muy variables, las manifestaciones clínicas son generalmente multisistémicas, la más común es la hipotonía muscular, intermitente o persistente, que aparece desde el nacimiento, con o sin intervalo libre de síntomas. Las alteraciones bioquímicas son en muchos casos inespecíficas aunque sí sugestivas del tipo de enfermedad.
3. *ECM de moléculas complejas*: afectan a la síntesis o degradación de moléculas complejas por diferentes organelas celulares. Se incluyen en este grupo las enfermedades peroxisomales, lisosomales, los déficits de glicosilación de proteínas (CDG) y los déficits del metabolismo de los neurotransmisores. Los síntomas son generalmente crónico-progresivos, siendo frecuentes las megalias, disfunción neurológica y los síntomas dismórficos. Su diagnóstico precisa de investigaciones especializadas.

DIAGNÓSTICO

Para poder diagnosticar una enfermedad metabólica en el período neonatal disponemos de:

1.- *Antecedentes Obstétrico-Familiares*:

- Investigar la historia familiar, pues los ECM son generalmente de herencia autosómica recesiva; si hay consanguinidad familiar, enfermedades metabólicas en otros miembros, muertes inexplicadas, sobre todo en hermanos.
- Investigar la historia obstétrica, pues se ha demostrado que por ejemplo las madres con un feto afectado por un defecto de la β -oxidación de los ácidos grasos, fundamentalmente la LCHAD (deficiencia de hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga) o la CPT2 (deficiencia de carnitín palmitoiltransferasa 2), corren más riesgo de desarrollar hígado graso agudo y Síndrome de HELLP.

2.- *Cribado neonatal*: existen 20 centros de cribado neonatal en España que ofrecen como mínimo la detección sistemática neonatal de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito.

Un paso importante en los últimos años ha sido la aplicación de la espectrometría de masas en tandem (MS-MS) al análisis sistemático de la muestra de sangre seca recogida en la tarjeta de Guthrie para valorar acilcarnitinas y aminoácidos. Este adelanto permite la detección de la mayor parte de las aminoacidopatías, de las acidurias orgánicas y de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Es una técnica muy sensible y específica, con pocos resultados falsos positivos.

3.- *Sintomatología de alerta*: existen unas formas de presentación más comunes que nos ayudan a orientar el diagnóstico:

Deterioro neurológico: Podemos identificar 2 patrones de presentación:

- Lo más común es un cuadro de intoxicación: RN a término sin problemas, que tras unas horas o días sano comienza con succión débil, vómitos, letargia y rápidamente entra en coma con alteraciones del tono muscular y movimientos involuntarios.
- Otras veces presentan la sintomatología en el período neonatal inmediato con hipotonía generalizada, distrés neurológico progresivo con convulsiones y con posterior retraso psicomotor. Puede haber síndromes dismórficos y malformaciones congénitas, principalmente del SNC. También se pueden acompañar de manifestaciones cardíacas, hepáticas, etc.

Afectación hepática: se distinguen 3 patrones predominantes:

- Fallo hepático agudo con ictericia, aumento de transaminasas, hipoglucemia, con ascitis y edemas, síndrome hemorrágico.
- Colestasis.
- Hepatomegalia.

Afectación cardíaca: Fundamentalmente:

- Cardiomiopatía progresiva, trastornos del ritmo, derrame pericárdico.

Otras manifestaciones: formas multisistémicas progresivas, síndromes dimórficos, *hydrops fetalis* no inmune....

4.- *Pruebas de laboratorio*: en la tabla I se reflejan los análisis básicos iniciales recomen-

dados en el RN con sospecha de enfermedad metabólica y las muestras que se han de recoger y congelar al mismo tiempo para enviar a Centros especializados para la realización de análisis más específicos que orienten a un diagnóstico definitivo.

DELIMITACIÓN DE UN SÍNDROME CLÍNICO-BIOQUÍMICO

En función de la presentación clínica y de las alteraciones bioquímicas predominantes tratamos de delimitar un Síndrome Clínico-Bioquímico. Este es orientativo pues en la práctica nos podemos encontrar con excepciones en todos los grupos.

1. *Síndrome Neurológico+ Hiperamonemia* (figura 1). El amonio en el neonato es normal hasta 110mmol/l. En la hiperamonemia neonatal transitoria la relación Glicina/amonio es <1,6

2. *Síndrome Neurológico+ Acidosis Metabólica*. Se debe calcular la brecha aniónica o anión gap ($\{Na^{+}\} - \{Cl^{-} + CO_3H^{-}\}$):

- Si es normal (8-16mEq/L): es sugestivo de pérdida de bicarbonato y hay que considerar acidosis tubular renal o pérdidas gastrointestinales
- Si es elevado (>16mEq/L): nos debemos de fijar fundamentalmente en los valores de lactato, piruvato, glucosa en sangre y en orina si hay cetonuria y en los ácidos orgánicos (figura 2).

3. *Acidosis láctica*. Si hay elevación del lactato mantenida en ausencia de infección o hipoxia tisular debemos pensar en una acidosis láctica congénita.

La toma de la muestra se ha de realizar sin manguito compresor. El valor normal de lactato en el recién nacido en sangre veno-

sa es $<2,1\text{mmol/L}$ ($<19\text{mg/dl}$) y en LCR $<1,8\text{mmol/L}$ ($<16\text{mg/dl}$).

Un pH sanguíneo normal no excluye una acidosis láctica; la acidosis sobreviene cuando la tasa plasmática de ac. láctico es 5mmol/L .

Se debe realizar determinación de lactato y piruvato en ayunas y una hora después de la toma de alimento (ver Tabla II). La relación lactato/piruvato normal es <20

4. *Afectación neurológica sin hiperamonemia ni acidosis metabólica.*

- Dismorfia facial
 - Trastornos peroxisomales (S. de Zellweger) ácidos grasos de cadena muy larga, ácido fitánico.
 - Defectos congénitos de la glicosilación (S. de CDG). Enfoque isoelectrico de la transferrina.
 - S. de Smith-Lemli-Opitz colesterol plasmático, 7 Dehidrocolesterol.
 - Otros.
- Glicina elevada: Hiperglicinemia no cetósica si glicina LCR/glicina plasma $>0,08$
- Hipouricemia. Ver test de sulfitos. Si es positivo alerta a deficiencia del cofactor del molibdeno.

5. *Hipoglucemia neonatal persistente*, con glucosa $<2,2\text{mmol/l}$. Una hipoglucemia neonatal persistente sin alteraciones hormonales (hiperinsulinismo, hipopituitarismo) debe hacernos investigar un ECM.

Se debe determinar con hipoglucemia el nivel plasmático de cuerpos cetónicos.

- Hipoglucemia hipocetósica
 - Hiperinsulinismo: requerimientos de glucosa generalmente $>10\text{mg/kg/min}$.

Se determinará, con hipoglucemia, la insulina (valor normal $<2-5\text{mU/L}$ cuando glucemia $<2,6\text{mmol/L}$) y el péptido C.

- Defectos de la oxidación de los ácidos grasos: generalmente el lactato está elevado. Se deben determinar las acilcarnitinas y los ácidos orgánicos en orina.
- Hipoglucemia cetósica, nos hará pensar más en: sepsis, insuficiencia adrenal, desórdenes de la cadena respiratoria, defectos de la gluconeogénesis, defectos de la cetolisis

6. *ECM con afectación hepática en el recién nacido:*

- Hepatomegalia con hipoglucemia sugiere glucogenosis tipo I o III, defectos de la gluconeogénesis, o severo hiperinsulinismo.
- Fallo hepático con aumento de bilirrubina, de transaminasas, alteración de la coagulación, hipoglucemia, sugiere galactosemia, tirosinemia I (generalmente después de la tercera semana de vida), hemocromatosis neonatal y trastornos de la cadena respiratoria, intolerancia hereditaria a la fructosa (si la dieta contiene fructosa).
- Ictericia colestática con fallo de crecimiento es observada en el déficit de α -1-antitripsina, enfermedad de Byler, errores del metabolismo de ácidos biliares, defectos peroxisomales, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome CDG, y defectos de la biosíntesis de colesterol.

7. *ECM con afectación cardíaca en el recién nacido*

- Trastornos del ritmo cardíaco con hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia, CK: alerta a defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos.

- Cardiomiopatía con acidosis láctica: desórdenes de la cadena respiratoria, aciduria metilglutacónica, defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos.
- Derrame pericárdico-cardiomiopatía: Síndromes CDG.
- Cardiomiopatía con hipotonía severa: enfermedad de Pompe.

TRATAMIENTO DE LOS ECM EN EL NEONATO

En muchas ocasiones estamos obligados a iniciar un tratamiento de emergencia sin disponer de un diagnóstico exacto de la enfermedad. Esta situación es una constante de muchos de los ECM que debutan en el período neonatal.

El éxito del tratamiento va a depender en gran parte de su precocidad, por ello, debido a que el diagnóstico etiológico puede retrasarse en ocasiones, es preciso poner en marcha ante la sospecha de enfermedad metabólica neonatal una serie de medidas terapéuticas generales para estabilizar al neonato y asegurar su supervivencia en las mejores condiciones, después ya se establecerá el tratamiento específico según el diagnóstico.

Las medidas terapéuticas generales incluyen:

1.- TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Durante la fase inicial de estabilización clínica o fase aguda de la enfermedad, puede ser necesario recurrir a medidas de ventilación asistida, soporte hemodinámico, corrección de los desajustes hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido base, así como la utilización de una cobertura antibiótica. Estar alerta sobre todo a:

Deshidratación: Es necesaria una rehidratación eficaz para establecer un equilibrio hidroelectrolítico, pero también para mantener

una diuresis eficaz ($> 1\text{ml/kg/h}$), que es un medio importante para eliminar los compuestos cuyo aclaramiento renal es bueno, como el ácido metilmalónico, las acilcarnitinas, las acilglicinas o el ácido hipúrico. La rehidratación debe realizarse con una solución no hipoosmolar en sodio para no agravar el edema cerebral, manteniendo el Na entre 140 y 145 meq/L. El aporte hídrico no debe ser elevado ($< 180\text{ ml/kg/24h}$), para evitar una hipotonía plasmática que pueda agravar la encefalopatía tóxica aguda, frecuente en este contexto patológico.

Mantenimiento de líquidos en el Recién Nacido

- Primeras 24 h de vida 60-80 ml/kg/día
- 24-48 h, 80-100 ml/kg/día
- >72 h, 100-120 ml/kg/día
- a partir del 5-7 día de vida: 130-150ml/kg/día

Acidosis: En las acidemias orgánicas, la acidosis metabólica, cuando es intensa ($\text{pH} < 7,15$), puede corregirse parcialmente mediante inyección de bicarbonato; cuando es moderada, es mejor tolerarla, por una parte debido al riesgo de hipernatremia iatrogénica y, por otro, porque puede ser un marcador útil de la acumulación de los compuestos tóxicos en las primeras horas de tratamiento. En algunos casos, los déficits enzimáticos del ciclo de la urea pueden acarrear una acidosis metabólica. Esta situación debe respetarse, porque la acidosis protege frente a la toxicidad del amoníaco al impedir su disociación ($\text{NH}_3 + \text{H}$).

Acidosis metabólica y tratamiento

Grave: $\text{pH} < 7,15$ ó $\text{HCO}_3^- < 10\text{ mmol/L}$

$$\text{mEq NaHCO}_3 = \text{déficit} \times \text{kg} \times 0,3$$

bolos 2-3 mEq/kg + perfusión 1/6 molar

Control infeccioso: Tratar precozmente posibles infecciones que es frecuente que coexistan y le pueden conducir a situaciones de catabolismo persistente empeorando su situación metabólica

2.- REDUCCIÓN DE TÓXICOS: DEPURACIÓN ENDÓGENA

Una vez estabilizado el paciente, el objetivo más importante es el de reducción de tóxicos del organismo. Los metabolitos principales que se acumulan y generan toxicidad suelen ser proteínas, menos frecuente ácidos grasos de cadena larga o media, galactosa o fructosa.

- No administrar el metabolito o fuente principal del metabolito que se acumula y genera toxicidad.
- Aporte hídrico y calórico. El aporte de calorías debe asegurar un 25 % más de las necesidades para su edad en situación normal: suero glucosado al 10% a 10mg/kg/min. (glucosa al 5% en acidosis láctica congénita). Insulina si glucosa >12mmol/l o glucosuria (0,05U/kg/hora inicialmente).
- Pueden utilizarse emulsiones lipídicas siempre que no se sospeche un trastorno de la β oxidación.
- Inicialmente suele ser necesario aporte IV pero después se debe usar la vía enteral lo más pronto posible.

3.- TRATAMIENTO DEL SÍNDROME BIOQUÍMICO

Una vez identificado un síndrome bioquímico motivado por la presencia de un metabolito potencialmente tóxico (p.ej. hiperamonemia), debe iniciarse un tratamiento sintomático urgente. Las medidas encaminadas a la depuración exógena del tóxico no

deben demorarse nunca, y en la mayor parte de las situaciones ya se han iniciado en la fase inicial del tratamiento general. Estas medidas generales de depuración buscan la eliminación del tóxico, e incluyen el establecimiento o mantenimiento de una diuresis forzada y la adecuada reposición de electrolitos. Existen asimismo medidas medicamentosas específicas que deben ser valoradas.

Administración de sustancias desintoxicantes y cofactores vitamínicos

3.1.- En las hiperamonemias:

- Quelantes del amonio: Benzoato, fenilacetato, fenilbutirato: con el fin de "lavar" el exceso de nitrógeno sanguíneo.
 - Benzoato sódico (puede ser preparación en fórmula magistral): Dosis de carga de 250 mg/kg, intravenoso, a pasar en 90 minutos, seguido por perfusión de 250-500 mg/kg/día. Preparación: 1g en 50ml de glucosa al 5 ó 10%, frasco de vidrio y protegido de la luz.
 - Fenilbutirato (*Ammonaps, comp. 500mg*): 200-600 mg/kg/día, por vía oral.

Se han descrito algunos efectos secundarios con el uso de estos quelantes del amonio: mucositis, acidosis/alcalosis, hipoalbuminemia, hipopotasemia, conjugación deficiente de la glicina (en el caso del benzoato) lo que puede incrementar la aparición de náuseas y vómitos.

En la actualidad se puede disponer de la administración de benzoato sódico más fenilacetato sódico intravenoso (*AMMONUL®*, medicamento extranjero de Swedish Orphan). Cada centímetro cúbico tiene 100 mg de benzoato y 100 mg de fenilacetato sódico, debe ser previamente diluido al 10% en sue-

ro glucosado al 10%. Se utiliza a una dosis de carga de 250 mg/kilo de fenilacetato y de benzoato a pasar en 90-120 minutos y se continúa con otra dosis igual hasta las 24 horas de tratamiento.

- En las hiperamoniemias graves: Ac. carglúmico (NCG) (Carbaglu[®] 200 mg comp dispersables): dosis inicial de carga de 100-250 mg/kg. Después 100-200 mg/kg/día, cada 6 u 8 horas, vía nasogástrica. Se sabe que es específico para el déficit de NAGS pero también muy útil en las hiperamoniemias debidas a acidemias orgánicas, trastornos de la b-oxidación y en otras de causa no aclarada por lo que se debe usar lo más pronto posible pues podemos evitar una actuación más agresiva con medidas dialíticas.
- L-arginina: En las enzimopatías del ciclo de la urea es indispensable la administración de arginina, si es posible IV a 600mg/kg/día inicialmente (L-arginine, medicamento extranjero): 350 mg/kg, dosis de carga, intravenosa, en 90 minutos, seguido de mantenimiento de 600 mg/kg/día, en perfusión continua.

Una vez se tenga el diagnóstico definitivo, si se trata de un déficit enzimático intramitocondrial del ciclo de la urea (CPS I, OTC), es suficiente dosis de 150 a 200 mg/kg/día. Altas dosis de arginina pueden producir acidosis metabólica hiperclorémica.

- Carnitina (Carnicor viales): dosis de carga de 50 mg/kg a pasar en 90 minutos. Posteriormente se mantiene a 100 mg/kg/día, repartido en varias dosis al día.

Hay que valorar el uso, especialmente de benzoato en las sospechas de acidemias orgánicas por el posible riesgo de depleción intramitocondrial de CoA. No emplear car-

nitina si se sospecha un trastorno de la b oxidación.

- 3.2- En la acidemia isovalérica, la glicina a dosis de 250 mg/kg en infusión continua, constituye un medio muy eficaz para eliminar el ácido isovalérico por su gran afinidad por el isovaleril Co-A, de manera que la isovalerilglicina es excretada en forma masiva y pasiva por la orina. Se le añade siempre carnitina, que tiene capacidad depuradora.
- 3.3- De igual forma, se emplea carnitina en las acidemias orgánicas en general como detoxificador a dosis de 100-400 mg/kg/día IV en la fase aguda.
- 3.4- En las acidosis lácticas neonatales puede estar indicado un ensayo terapéutico administrando tiamina a dosis de 100 mg/día, riboflavina a dosis de 20 – 40 mg/día, dicloroacetato sódico, activador farmacológico del enzima piruvato deshidrogenasa a dosis de 30 – 50 mg/kg en perfusión continua, y por último ensayar una dieta cetogénica administrando hasta un 60% de las calorías en forma lipídica.
- 3.5- Formas dependientes de coenzima o ligadas al activador

Los ECM dependientes de coenzimas, para los cuales existe tratamiento medicamento- so específico son poco frecuentes, pero de buen pronóstico y por tanto es preciso conocer su existencia.

Así por ejemplo:

- Existen formas de acidemia metilmalónica sensibles a la vitamina B12 que justifican que se lleve a cabo sistemáticamente un ensayo terapéutico con dosis de 1 mg/día por vía IM ante todo

cuadro clínico que haga sospechar una acidemia orgánica.

- El déficit múltiple de carboxilasas ligado al metabolismo de la biotina acarrea un déficit de propionil-CoA carboxilasa y puede manifestarse en el periodo neonatal en forma de acidemia propiónica. Ante todo cuadro que haga pensar en ello está justificado administrar 80 mg/día de biotina por vía oral. De forma general, se debe considerar la suplementación a dosis farmacológicas de sustratos-vitaminas como tratamiento multicoenzimático inicial ante toda sospecha de ECM sin identificar.

Cóctel vitamínico

Tiamina (B ₁)	100–300 mg/día
Biotina	10 – 20 mg/día
Vitamina (B ₁₂)	1-2 mg/día
Riboflavina (B ₂)	100 mg/día
Piridoxina (B ₆)	50-500 mg/día

4.- DEPURACIÓN EXTRARRENAL DEL TÓXICO

El tratamiento nutricional intensivo y la suplementación de las sustancias descritas debieran en muchos caso mejorar el cuadro. En caso de que esto no ocurra, se debe considerar la remoción de sustancias tóxicas con diálisis.

La técnica ideal para la depuración extrarrenal sería aquella que pudiera instaurarse rápidamente y sin riesgos, y que permitiera un aporte energético elevado y temprano sin aumentar el catabolismo proteico y sin dañar el sistema venoso, debiendo utilizarse aquella técnica en la se tenga más experiencia.

Medidas dialíticas:

- Hemodiafiltración venovenosa continua (la más indicada)

Método para su realización:

- Ideal: punción de vena femoral con catéter de doble luz de 5 a 7 Fr. Es conveniente en el neonato invertir los flujos de las luces, asumiendo cierta recirculación para evitar que al succionar por una luz proximal se ocluya con la pared del vaso.
- Alternativas:
 - 1 catéter más fino de 4 Fr en cada vena femoral
 - acceso a vena femoral por disección, si no es posible por punción
 - catéter de 7 Fr en vena umbilical, no en primera opción ya que el catéter ha de ser lo más corto posible y tiene que pasar la porta pues, si no, no hay flujo suficiente de sangre.

- Otras medidas dialíticas:

1. Hemodiafiltración arteriovenosa continua: se prefiere la venovenosa, pero también eficaz sobre todo en niños de más peso.
2. Diálisis peritoneal: es útil para extraer la leucina pero no extrae amonio de forma eficaz pues a pesar de instaurarla con altos volúmenes horarios y soluciones hipertónicas consigue un aclaramiento máximo de amonio de 10ml/min/m².
3. Hemodiálisis: es el tratamiento más eficaz para eliminar el amonio pero presenta dificultades técnicas y mala tolerancia hemodinámica en < 5Kg.
4. También es útil en Hiperamoniemias graves la ECMO con hemodiálisis.

lisis, ECMO con hemodiafiltración (muy útil sobre todo si cifras de amonio muy elevadas, $>1000\mu\text{mol/L}$).

5. Exanguinotransfusión: no es una técnica de depuración eficaz de los aminoácidos ramificados ni del amonio en la medida en que dicha depuración afecta únicamente al compartimiento intravascular, que no representa más que una décima parte del espacio de difusión de estas moléculas. Además su mínimo efecto es siempre transitorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Bergue G. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Heidelberg: Springer-Verlag. 2006
2. Rebage V, López-Pisón J, Baldellou A. Errores congénitos del metabolismo en el período neonatal. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon, 2006. p. 107-24.
3. Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: MacGraw-Hill. 2001.
4. Bóveda MD, Couce ML, Castiñeiras DE, Cocho JA, Pérez B, Ugarde M, Fraga JM. The tetrahydrobiopterin loading test in 36 patients with hyperphenylalaninaemia: evaluation of response and subsequent treatment. *J Inherit Metab Dis*. Short Report #060, 2007 online.
5. Sánchez L, Couce ML, Fraga JM. Errores congénitos del metabolismo que se manifiestan de forma aguda en el período neonatal. En: Brines J, Crespo M, Cruz M, Delgado A, Garagorri JM, Hernández M, Ruza F. (eds) *Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas*. Madrid: Litofinter, 1997. p. 217-22
6. Saudubray JM, Nassogne MC, De Lonlay P, Tonati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7: 3-15
7. Campistol J, Bóveda D, Couce ML, Lluch L, Merinero B. Protocolo de acidemias propiónica-metilmalónica-isovalérica. En *Libro de Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo*. Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B (eds). Enar S.A., 2007. p. 27-51
8. Blau N, Hoffman G, Leonard J, Clarke J. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlín: Springer-Verlag, 2006
9. Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol* 2002; 7: 17-26.
10. Prietsch V, Linder M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 531-46