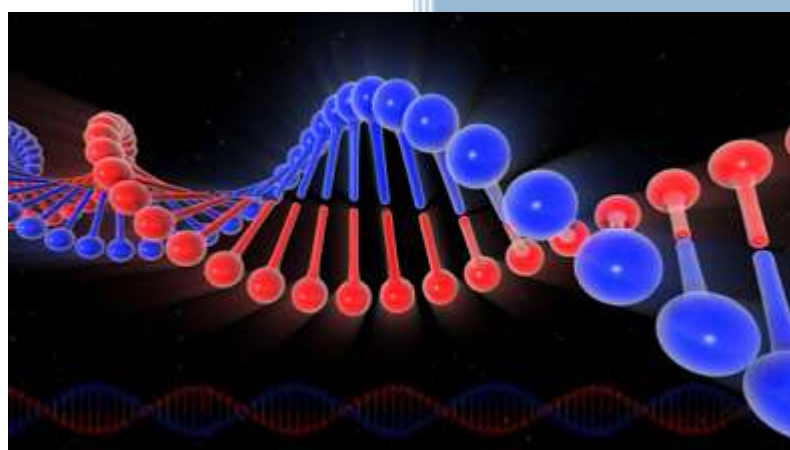


2026

PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE EIM: PKU Y MCADD



Contenido	
Equipo Elaborador de Protocolo	4
Glosario.....	5
ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO	6
Introducción	6
Presentación Clínica.....	7
Diagnóstico	8
Tratamiento	9
Seguimiento	10
Criterios de Ingreso de Pacientes con EIM a CRENADECER.....	11
FENILCETONURIA.....	12
Objetivos.....	12
Objetivo General.....	12
Objetivos Específicos	12
Metodología.....	12
Introducción.....	13
Prevalencia.....	14
Genética	14
Fisiopatología y Presentación Clínica	15
Diagnóstico	16
Programa de Seguimiento y Tratamiento	16
Tratamiento Nutricional.....	17
Adecuación del aporte de FA durante episodios de estrés fisiológico.....	18
Tratamiento Farmacológico	18
Suplementación de Minerales y Vitaminas	18
Protocolo de Seguimiento.....	19
Clínico y Nutricional.....	19
Bioquímica	19
Evaluación Psicológica	20
Evaluación Neurológica	20
ETAPA DE TRANSICION A LA EDAD ADULTA	21
ACCIONES DEL EQUIPO DE SALUD CON LA FAMILIA	21
Hiperfenilalaninemia no PKU	22
Hiperfenilalaninemia y Embarazo	22
Internación.....	23
DEFICIENCIA DE ACIL CoA-DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCADD).....	24
Objetivos.....	24
Objetivo General.....	24

Objetivos Específicos	24
Metodología.....	24
Introducción.....	25
Genética	26
Presentación Clínica.....	26
Diagnóstico	27
Tratamiento	28
Seguimiento	28
Monitoreo Clínico	28
Monitoreo Bioquímico	29
Acompañamiento Psicosocial	29
Internación y Complicaciones a Largo Plazo	30
Bibliografía	31
Anexos.....	33
ANEXOS.....	40
Modificaciones	46
Firmas	46

Equipo Elaborador de Protocolo

- Dra. Aida Lemes. Médico Genetista. Especialista en Enfermedades metabólicas.
- Dra. Cristina Zabala. Médico Pediatra. Ex. Prof. Adj. de clínica Pediátrica.
- Dr. Alfredo Cerisola. Neuropediatra. Prof. de neuropediatría.
- Dra. Verónica González. Médico Pediatra.
- Dra. Lorena Dimitroff. Médico Pediatra.
- Dra. Luana Maggiari. Médico internista adultos.
- Lic. en Enfermería Angela Cabrera.
- Lic. Nutrición Laura Fernández
- Lic. Nutrición Mariana Ruggiero.

Todos los participantes del presente protocolo trabajan en Banco de Previsión Social y 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 en relación al presente trabajo.

ACTUALIZACIÓN

Este protocolo fue realizado y publicado en el año 2026.

Glosario

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AA: Aminoácidos

BPS: Banco de Previsión Social

BH4: Cofactor Tetrahidrobiopterina

CRENADECER: Centro de Referencia Nacional en Enfermedades Raras

EIM: Errores Innatos del Metabolismo

HPA: Hiperfenilalaninemia

LPN: Laboratorio de Pesquisa Neonatal

MCADD: Deficiencia de Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Media

PHE: Fenilalanina

PHA: Fenilalanina hidroxilasa

PKU: Fenilcetonuria

PNN: Pesquisa Neonatal

TYR: Tirosina

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

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 van a ser 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 específicos o vías bioquímicas sea intrínseca 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 Figura 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.

Presentación Clínica

En general, los signos y síntomas que van a presentar las diversas entidades clínicas de los EIM están íntimamente relacionados con los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad en cuestión. 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 1: 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 tesarismosis*. Tienen un desarrollo insidioso y pueden afectar a cualquier órgano o función del niño, aunque suelen implicar al hígado y al bazo, produciendo hepatoesplenomegalia progresiva por el acúmulo de sustancias; y al sistema nervioso central, ocasionando retraso mental, convulsiones, etc.

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, etc., 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 AcilCoA 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 del mismo 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.

Existe un equipo interdisciplinario de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El mismo está integrado por: Lic. en enfermería, trabajo social, psicología y nutrición, médico neuropediatría, pediatra y genetista.

El paciente concurre a consultas al centro siendo atendido el mismo día por el equipo médico (pediatra, neuropediatra y genetista) 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 etc.

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

A su vez, cuando los pacientes se aproximan a cumplir 18 años, se realiza una transición gradual del equipo pediátrico 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 pediatras o internistas que asisten a los pacientes fuera del CRENADECER por diferentes vías: telefónica, informes, reuniones virtuales etc.

Los pacientes y el equipo médico de los prestadores de salud, cuentan con protocolos de manejo inicial de emergencia individualizados, entregado a la familia al momento del diagnóstico en el cual se incluye el teléfono para urgencias metabólicas.

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 o en el sanatorio Canzani.

Criterios de Ingreso de Pacientes con EIM a CRENADECER

Existen dos formas de ingreso de pacientes al equipo de EIM (Ver Figura 2):

- 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 las mismas, se utilizan para el abordaje de estos pacientes protocolos internacionales o recomendaciones de expertos según la patología diagnosticada.

A continuación, se detallan los dos protocolos diseñados que sirven de guía para el tratamiento y seguimiento de las dos enfermedades metabólicas de pesquisa obligatoria en el país: **Fenilcetonuria y MCADD**.

FENILCETONURIA

Objetivos

Objetivo General

- Describir el algoritmo diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de Fenilcetonuria detectados por el programa Nacional de Pesquisa Neonatal (PNN) asistido en CRENADECER - BPS - Uruguay.

Objetivos Específicos

- Divulgar el presente protocolo para que sea conocido por los pediatras de referencia y demás especialistas que participan en la asistencia de niños con Fenilcetonuria.
- 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 contrarreferencia activa con los pediatras y especialistas tratantes en los diferentes prestadores de salud.
- Promover un espacio para la investigación de esta patología.

Metodología

Para la elaboración de esta guía se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta diciembre 2025: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, y biblioteca Cochrane. Se utilizó como palabras clave: “fenilcetonuria”, “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 las mismas.

Introducción

La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo del aminoácido fenilalanina (PHE) debida a deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PHA) (OMIM 261600). La PHA cataliza la conversión de PHE en tirosina (TYR) en una reacción que requiere del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4).

En un pequeño número de casos (2%), la hiperfenilalaninemia (HPA) es causada por defectos en el metabolismo de BH4 o variantes patogénicas en el gen *ADNJC12*.

El aumento de la PHE es la anomalía bioquímica central de PKU, siendo las concentraciones normales de PHE entre 35-120 $\mu\text{mol/l}$ en sangre.

En pacientes con PKU no tratados, las concentraciones de PHE en sangre aumentan considerablemente dando como resultado la formación de metabolitos como el ácido fenilpirúvico altamente neurotóxico. Por el contrario, las concentraciones de TYR suelen ser bajas.

Pueden existir HPA transitorias en diferentes situaciones: prematuros, hijos de madres con fenilcetonuria, en casos de uso de drogas en el niño o en la madre y patología renal del recién nacido.

Históricamente, la deficiencia de PHA se clasificó por las concentraciones de PHE antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, luego de la implementación de los programas de pesquisa neonatal (PNN) a nivel mundial, la enfermedad se diagnostica antes de que las concentraciones de PHE se eleven significativamente. Por este motivo, actualmente se utiliza la tolerancia de PHE (medida o estimada) por historial dietético para clasificar la severidad de la deficiencia. Esta medida depende de la edad del paciente, de la tasa de crecimiento corporal, del estado de salud del paciente, de la precisión de la ingesta y de la adherencia al control dietético.

Actualmente la sugerencia de la Guía Europea para la clasificación de PKU es:

- *HPA leve*: concentraciones de PHE 120-360 $\mu\text{mol/l}$ y concentración de TYR plasmática normal. No requieren de tratamiento nutricional pero sí de seguimiento clínico y bioquímico.
- *PKU con concentraciones PHE > 360 $\mu\text{mol/l}$* : siempre requiere tratamiento. A su vez, puede clasificarse como *BH4-PKU sensible* o *BH4-PKU no sensible*.

Prevalencia

La prevalencia de PKU varía sustancialmente entre etnias y entre diferentes regiones geográficas en todo el mundo. Es generalmente más alta en poblaciones blancas o en Asia central (1:10.000- 15.000 nacidos vivos).

En Europa la prevalencia varía ampliamente de 1-2700 nacidos vivos en Italia a 1:4.500 nacidos vivos en Irlanda a 1:100.000 nacidos vivos en Finlandia.

La prevalencia de PKU en algunos países de Oriente Medio es superior a las poblaciones de Asia Oriental debido a la consanguinidad.

En América del sur varía de 1:25.000 a 50.000 nacidos vivos, con una menor prevalencia en el norte que en la parte sur del continente. En Uruguay se estima en 1:20.112 nacidos vivos.

Genética

La PKU está causada por mutaciones en el gen *PAH* ubicado en el cromosoma 12 que codifica la enzima PAH (región q22-24.1). El *PAH* consta de 13 exones y 12 intrones, que cubren en total 100 kb de datos genéticos.

El mecanismo de herencia de la PKU es autosómico recesivo por lo que ambos padres son portadores. El riesgo de recurrencia de la enfermedad es de 25% para cada nuevo embarazo con independencia del sexo fetal. A su vez, los padres de un paciente con PKU, tienen un 50% de probabilidades de tener un niño que sea portador (como ellos) y un 25% de probabilidades de que no hayan heredado la variante patógena (Figura 3).

La PKU es genéticamente muy heterogénea, con más de 1000 variantes de *PAH* identificadas en individuos con PKU en todo el mundo. Muchos pacientes son heterocigotos compuestos lo que conduce a más de 2600 genotipos causantes de PKU conocidos.

Fisiopatología y Presentación Clínica

La evolución natural de PKU conduce a retardo mental generalmente profundo e irreversible (coeficiente intelectual (CI) < 50) si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal. La causa precisa de la disfunción cerebral en PKU no está clara. Si bien se plantea la hipótesis de que los niveles bajos (cerebrales) de TYR y otros aminoácidos, y/o el aumento de fenilpiruvato, fenilactato y feniletilamina, podrían influir. La mayoría de los estudios sugieren efectos directos e indirectos de los niveles elevados de PHE en el cerebro.

Los niveles elevados de PHE en sangre se asocian con niveles cerebrales bajos de aminoácidos neutros y altos de PHE. En conjunto, son responsables de los bajos niveles de dopamina y, en particular, de serotonina. El consumo cerebral de glucosa, que representa la actividad cerebral, se encuentra disminuido en estudios con animales y pacientes. Además, los niveles elevados de PHE cerebral causan fibras de tipo amiloide (lo que sugiere una similitud con procesos como la enfermedad de Alzheimer), afectan el epigenoma y son causa de estrés oxidativo. Finalmente, las variaciones observadas en la diversidad o abundancia microbiana se han asociado con una mayor liberación de moléculas proinflamatorias.

En conjunto, estos datos sugieren que intervienen múltiples mecanismos, potencialmente relevantes a lo largo de la vida.

En pacientes no tratados, se ha visto una reducción en la arborización dendrítica, reducción en el número de conexiones sinápticas y anomalías de la mielinización del cerebro.

Los síntomas aparecen en los primeros meses de vida con falta de interés por el medio, convulsiones (frecuentemente espasmos masivos), eccema rebelde a tratamiento y olor a humedad o a ratón. Alrededor de los 6 meses, se evidencia el retardo en el neurodesarrollo. En el niño mayor aparecen además síntomas graves como autismo, convulsiones, problemas de conducta y síntomas psiquiátricos.

Si se inicia el tratamiento precozmente después del nacimiento, se pueden prevenir secuelas. Sin embargo, si el tratamiento ha sido inadecuado por largos períodos de tiempo, los pacientes pueden desarrollar problemas clínicos como trastorno por déficit atencional e hiperactividad y discapacidades específicas del aprendizaje.

Diagnóstico

El diagnóstico de PKU por PNN se basa en la determinación de las concentraciones en sangre de PHE. Todos los valores de PHE superiores a 120 $\mu\text{mol/l}$ (2.0 mg/dL) se consideran patológicos y requieren la realización de una segunda muestra para su confirmación.

Es de fundamental importancia conocer el valor de TYR dado que una relación PHE/TYR $>2\mu\text{mol/l}$ es patológica. En nuestro país, la pesquisa neonatal para PKU se realiza por espectrometría de masa en tándem, por lo cual se tiene el resultado de ambos aminoácidos.

Para la detección de los defectos en el metabolismo de BH4 se realizan pruebas de pterinas en orina a todos los recién nacidos con niveles elevados de PHE, así como la identificación de las mutaciones involucradas mediante secuenciación del gen *PAH*. (Figura 4)

Programa de Seguimiento y Tratamiento

El Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal cuenta con un Equipo Interdisciplinario de Tratamiento y Seguimiento de Errores Innatos del Metabolismo en el Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras (CRENADECER), el cual realiza el seguimiento de los pacientes detectados. El equipo está integrado por licenciados en nutrición, trabajo social y en enfermería, así como por médicos especializados en pediatría, genética y neuropediatría.

Cuando se confirma un valor de PHE patológico en la segunda muestra de pesquisa, se coordina una consulta con dicho equipo, iniciándose el tratamiento y seguimiento específico. A su vez, cada paciente continúa con los controles de salud con su pediatra tratante de su prestador integral de salud, realizándose contrarreferencias periódicas.

En la primera entrevista, los padres son informados respecto a las características de la enfermedad, su tratamiento y seguimiento, y se realiza asesoramiento genético. Se indica el estudio sistemático de niveles de PHE en papel filtro en hermanos y padres y se solicita secuenciación del gen *PAH* para detectar mutaciones involucradas previo consentimiento informado. El estudio molecular se realiza en el LPN.

Tratamiento Nutricional

El tratamiento debe iniciar lo antes posible, es fundamentalmente nutricional y de por vida. Se inicia con niveles de PHE > 360 $\mu\text{mol/l}$ y relación PHE/TYR > 2. Con niveles entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl) se mantiene control bioquímico, pero no se inicia tratamiento nutricional.

El objetivo del mismo es lograr un adecuado crecimiento y desarrollo, manteniendo el nivel plasmático de PHE dentro de los rangos de seguridad, el nivel plasmático de TYR en valores de normalidad y promoviendo el anabolismo.

El tratamiento se basa en la reducción del aporte de alimentos con alto contenido del aminoácido PHE. Debido a que éste es un aminoácido esencial, no se debe suprimir totalmente.

Los valores seguros de PHE en sangre varían con la edad. Se deben lograr niveles de PHE entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl) hasta los 12 años y posteriormente, en menos de 600 $\mu\text{mol/l}$. Además, mantener niveles estables de PHE es de suma importancia ya que las fluctuaciones a lo largo de la vida pueden afectar también el rendimiento cognitivo. Respecto a los niveles de TYR, se recomienda mantenerlos dentro del rango de referencia establecido por el laboratorio.

Se considera que el tratamiento nutricional es más efectivo si se inicia lo más precozmente posible, en las primeras semanas de vida. El esquema inicial de tratamiento está condicionado al valor de PHE en sangre en el momento del diagnóstico. En líneas generales, al inicio del tratamiento, se indica únicamente fórmula especial sin PHE, suspendiendo el pecho materno y cualquier otra fórmula para lactantes hasta lograr niveles seguros de PHE en sangre (período de lavado). Posteriormente, se indica fórmula especial sin PHE y pecho materno, individualizando indicaciones de acuerdo a los niveles de PHE y la evolución clínica. La ingesta de PHE debe ajustarse periódicamente hasta que el valor en sangre se mantenga dentro del rango objetivo.

La edad de introducción de alimentación complementaria es igual que en los niños sanos, variando el tipo de alimentos permitidos. Es fundamental para la familia conocer la clasificación de los alimentos permitidos y los prohibidos.

El tratamiento nutricional es individual, es decir que no todos los pacientes tienen los mismos requerimientos. Como parte del programa de seguimiento y tratamiento, el BPS brinda a todo niño con diagnóstico de PKU y en forma gratuita, el sustituto lácteo exento de PHE, harina especial con bajo contenido proteico, sustituto del huevo y otros alimentos controlados en proteínas.

Adecuación del aporte de PHE durante episodios de estrés fisiológico

Los niños con PKU deben vacunarse de acuerdo al esquema nacional. Dado que la administración de vacunas induce catabolismo proteico determinando un aumento de los niveles de PHE, se sugiere vacunar al niño, cuando el valor se encuentra próximo a 120 $\mu\text{mol/l}$. Si el valor es mayor, se sugiere reducir la ingesta de PHE entre un 15-25% y, después de una semana, reevaluar el nivel de PHE.

En caso de que el paciente presente episodios infecciosos o deba someterse a cirugía, se recomienda reducir la ingesta de PHE un 15-25% y aumentar el aporte de energía en un 10% sobre la ingesta habitual para evitar el catabolismo proteico.

Es importante mantener la indicación de fórmula libre de PHE en todo momento. Si hubiere menor tolerancia digestiva, se recomienda fraccionar la ingesta de fórmula en volúmenes no mayores a 50-100 ml por hora para facilitar la digestión.

Tratamiento Farmacológico

El tratamiento dietético se considera el habitual y el más eficaz en cuanto al manejo de la PKU. Las restricciones de PHE en la dieta limitan el consumo de aquellos alimentos con proteínas naturales de alto y medio valor biológico.

Un subgrupo de pacientes con PKU responde a tetrahidrobiopterina (BH₄, prescrito como diclorhidrato de sapropterina), que disminuye los niveles sanguíneos de PHE o permite una liberalización (parcial) de las restricciones dietéticas. En Europa, la pegvaliasa (fenilalanina amonio liasa) está aprobada como tratamiento farmacológico en pacientes a partir de los 16 años. Los tratamientos farmacológicos no están disponibles en nuestro país.

Suplementación de Minerales y Vitaminas

Desde el primer mes de vida se debe suplementar con vitamina D 400 IU/día hasta los 12 meses de edad. Luego de este período, se deben evaluar los niveles de Vitamina D en sangre y ajustar la dosis de suplementación.

La suplementación de hierro se recomienda a partir de los dos meses de vida a una dosis de 2 mg/kg/día.

Cuando se inicie la alimentación complementaria, se debe suplementar con ácidos grasos omega 3 debido a su importancia en las estructuras de la retina y del sistema nervioso central, así como el mejoramiento de las habilidades motoras. Se recomienda

que los ácidos grasos omega 3 constituyan entre el 1% y el 3% de las calorías totales, pudiendo ser obtenidos a través del consumo de aceite de soya, canola o pescado.

Protocolo de Seguimiento

El seguimiento clínico y bioquímico de los pacientes con PKU se realizará de manera individualizada, ajustándose a la evolución de cada caso en particular. En este sentido, se establece un esquema de seguimiento como guía, el cual será adaptado según las necesidades específicas de cada paciente. Para más información, se puede consultar el Anexo 2.

Clínico y Nutricional

En la tabla 1 se detalla la frecuencia con que se realiza el control clínico y nutricional. Considerando la jerarquía del tratamiento nutricional los controles nutricionales pueden ser más frecuentes.

Bioquímica

El seguimiento bioquímico se realiza en muestra de sangre en papel filtro mediante dosificación de PHE y TYR por espectrometría de masa en tándem. La muestra de sangre se realiza con ayuno dependiendo la edad del paciente. En caso de lactantes el ayuno será de 2 o 3 horas y en niños mayores de 4 horas. Se sugiere efectuar la toma de la muestra de sangre siempre a la misma hora del día. Tabla 1

Esquema de seguimiento bioquímico:

- Semanalmente los primeros 12 meses.
- Cada 15 días hasta los 12 años.
- Mayores de 12 años y adulto mensual.

El esquema podrá variar dependiendo de la adherencia a la dieta y valores de PHE.

A su vez, se realizan exámenes anuales de laboratorio, incluyendo hemograma, metabolismo del hierro, vitamina B12, 25 OH vitamina D y aminoácidos cuantitativos en plasma. Realizar Densitometría Ósea (DMO) en adolescencia temprana. Si es anormal, la medición (con o sin cambio de tratamiento) debe repetirse al año. Si los resultados siguen siendo bajos pero estables, no es necesario realizar mediciones anuales de la DMO.

En los adultos pueden aparecer complicaciones visuales, cardíacas o renales, sin embargo, la solicitud de estudios debe ser individualizada, no se recomienda la solicitud de rutina.

Evaluación Psicológica

En niños con PKU, los estudios han mostrado deterioro en la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la atención sostenida y el razonamiento abstracto. El nivel de deterioro se ha asociado con los niveles de PHE. En adultos con PKU tratados tempranamente, se ha demostrado que el razonamiento, la velocidad de atención visoespacial, la atención sostenida, el control visomotor y la flexibilidad son las funciones cognitivas que pueden estar afectadas.

La evaluación debe incluir el coeficiente intelectual y pruebas neurocognitivas que evalúen los dominios del funcionamiento ejecutivo y la atención sostenida. Se aplicarán a los 5 años, 12 años, 18 años y posteriormente según requerimiento. (Ver Tabla 1). Además, se realizará un abordaje familiar de la enfermedad crónica, ofreciendo apoyo y orientación para mejorar la adherencia al tratamiento y fomentar la aceptación del diagnóstico.

Evaluación Neurológica

Se recomienda realizar una evaluación por parte de un neuropediatra en las siguientes etapas del desarrollo del paciente: 6 meses, 18 meses y 4 años (Ver Tabla 1). Posteriormente, se realizarán controles de forma individualizada según la evolución del paciente y las necesidades específicas de cada caso.

La realización de otros estudios complementarios (Ej. electroencefalograma, potenciales visuales y auditivos, ecografía transfontanelar) se considerará en forma individualizada. La neuroimagen no debe incluirse entre las herramientas para el seguimiento rutinario de la enfermedad en individuos sanos con PKU tratada tempranamente, sino que debe reservarse para pacientes que presenten un curso clínico inesperado y/o déficits neurológicos inesperado.

ETAPA DE TRANSICION A LA EDAD ADULTA

La transición es un proceso continuo mediante el cual la responsabilidad principal del tratamiento se transfiere del padre/madre/cuidador familiar al paciente, y de los servicios médicos pediátricos a los de adultos. Este es un proceso a largo plazo en el que los niños aprenden gradualmente sobre su condición y tratamiento desde una edad temprana y luego comienzan a tomar control de su cuidado.

Al mismo tiempo, se debe orientar a los padres para que dejen de ejercer su rol de liderazgo y control.

En esta etapa se deben considerar varios factores como la edad cronológica, la maduración neuropsicológica del paciente, la estabilidad de la enfermedad y la aceptación del paciente y la familia. Es un proceso individualizado que se suele realizarse entre los 16 y 18 años, mientras que otros continúan con el proceso hasta la adultez temprana. El equipo de adultos PKU funciona en CRENADECER y tanto el médico internista como el pediatra realizan consultas en conjunto en esas etapas de la adolescencia para una mejor transición.

ACCIONES DEL EQUIPO DE SALUD CON LA FAMILIA

- Educación sobre la enfermedad, con especial énfasis en el tratamiento nutricional y técnica de toma de muestra. En estos puntos, el trabajo cotidiano de las nutricionistas y de la licenciada en enfermería con relevantes.
- Enseñar a consumir alimentos de bajo contenido de PHE y evitar hábitos que no puedan ser mantenidos en el tiempo.
- Estimular el autocontrol a partir de la edad escolar.
- Acompañamiento social de las trayectorias vitales y en etapas de incorporación a los espacios educativos, donde se coordina interinstitucionalmente apuntando a la difusión a nivel de los equipos docentes de las características de la patología, necesidades y cuidados del niño.

Hiperfenilalaninemia no PKU

Cuando los niveles de PHE se encuentran entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ el tratamiento nutricional no está recomendado, sin embargo, es necesario el seguimiento bioquímico dado que los niveles de PHE pueden aumentar en la evolución con el aumento de la ingesta proteica al iniciar de alimentación complementaria.

Si bien no hay evidencia clínica que respalde hasta qué edad se debe realizar el seguimiento se sugiere que el seguimiento continúe al menos hasta los 6 años de edad, ya que este período suele definirse como crítico para el desarrollo estructural del cerebro. En niñas y mujeres, considerando el síndrome de PKU materno, el seguimiento se extiende hasta la adolescencia.

Hiperfenilalaninemia y Embarazo

Toda mujer con HPA que desea embarazarse debe realizar dieta estricta para lograr niveles de PHE seguros ($<360 \mu\text{mol/l}$) por lo menos 3 meses previo a la concepción y mantenerse con ese límite durante toda la gestación.

La HFA materna afecta el desarrollo fetal y el *síndrome de PKU materna* está claramente descrito por Lenke y Levy. El mismo se caracteriza por dismorfias faciales (que recuerdan al síndrome de alcohol fetal), microcefalia, retraso del desarrollo, retraso del crecimiento, dificultades del aprendizaje y malformación cardíaca.

Por estos motivos, es fundamental la planificación del embarazo en toda mujer con PKU y estricto control clínico y bioquímico.

A su vez, las mujeres con PKU pueden amamantar a sus hijos con pecho directo exclusivo siempre que el niño no tenga la enfermedad.

Internación

La PKU es una enfermedad crónica que no presenta descompensaciones agudas metabólicas, existen pocas situaciones en las que se requiera internación.

- 1- Al momento del diagnóstico: en caso de que la madre requiera apoyo para sostener lactancia materna, asesoramiento por ordeño o dificultades en el cumplimiento de las indicaciones.
- 2- En caso de embarazo: puede ser necesario internación para asegurar niveles estables de fenilalanina dado el riesgo para el feto.
- 3- Otras internaciones podrán estar vinculadas a la mala adherencia a la dieta, al fallo nutricional del paciente y siempre que el problema persista a pesar del abordaje ambulatorio por equipos multidisciplinarios en territorio.

DEFICIENCIA DE ACIL CoA- DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCADD)

Objetivos

Objetivo General

Describir el algoritmo diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de niños con diagnóstico de Deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) detectados por el programa Nacional de Pesquisa Neonatal asistidos en CRENADECER - BPS - Uruguay.

Objetivos Específicos

- Divulgar el presente protocolo para que sea conocido por los pediatras de referencia y demás especialistas que participan en la asistencia de niños con MCADD.
- Capacitar a los padres y/o cuidadores en el conocimiento y manejo de la enfermedad con la finalidad de prevenir daño neurológico ante descompensaciones.
- Establecer contrarreferencia activa los pediatras y especialistas tratantes en los diferentes prestadores de salud.
- Promover un espacio para la investigación de esta patología.

Metodología

Para la elaboración de este protocolo se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos hasta diciembre 2025: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, y biblioteca Cochrane. Se utilizaron palabras clave como: “MCADD”, “tratamiento”, “guías”, “protocolos” en idioma español e inglés.

Introducción

La MCADD (OMIM 201450) es el trastorno de la β -oxidación de ácidos grasos más comúnmente diagnosticado en humanos. El defecto se hereda de forma autosómica recesiva y la prevalencia de esta enfermedad es alta en poblaciones de origen caucásico.

La frecuencia estimada por programas de tamizaje neonatal que utilizan Espectrometría de Masas en Tandem varía en un rango que va de 1:4900 a 1:25000, lo cual está determinado por la estructura genética de cada población estudiada.

La enfermedad se debe a la deficiencia de la enzima acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media, la cual es necesaria para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena media. Dado que las grasas son una fuente muy importante de energía para el organismo, esta enzima es indispensable para que el cuerpo pueda utilizar sus propias reservas de grasa para producir energía en periodos de ayuno o estrés.

En la MCADD, como resultado de un ineficiente metabolismo de esos ácidos grasos, se produce un bloqueo en el paso de longitud de cadena media de la oxidación de grasas (longitudes de cadena de carbono C6-C12), provocando una acumulación de distintos compuestos, en particular de octanoilcarnitina (C8) y sus metabolitos.

Genética

El mecanismo de herencia es autosómico recesivo por lo que hay alto riesgo de recurrencia para los hermanos del paciente y ante nuevo embarazo de la pareja. El gen *ACADM* se localiza en la región 31 del brazo corto del cromosoma 1 (1p31). La mutación puntual A985G del gen *ACADM* que causa el cambio de una lisina por un glutamato en la posición 304 (K304E) en la proteína madura, se presenta en el 60% de los alelos de pacientes con la deficiencia. De los pacientes clínicamente diagnosticados con MCADD, 81% son homocigotos y un 18% son heterocigotos compuestos para esta mutación.

La frecuencia de portadores oscila entre 1:40 a 1:100. Es posible que no todos los pacientes homocigotos para A985G muestren niveles elevados de octanoilcarnitina (C8) en el periodo neonatal. Posiblemente otros polimorfismos presentes en las chaperonas podrían ofrecer cierta protección al estabilizar la proteína mutante y normalizar la actividad enzimática.

Las otras mutaciones en el heterocigoto compuesto son raras y diversas.

Presentación Clínica

En la MCADD los síntomas suelen presentarse antes de los dos años, con una edad media de trece meses. Si bien no es lo más habitual, también se han informado casos en neonatos y se postula que esta patología podría ser responsable de una pequeña proporción de los casos de Síndrome de Muerte súbita del lactante.

Los síntomas durante los primeros meses de vida no suelen ser evidentes y aproximadamente un tercio de los casos de MCADD permanecen asintomáticos durante toda la vida. Sin embargo, en paciente con MCADD con dificultades de alimentación, los síntomas pueden desarrollarse muy rápidamente.

Las complicaciones suelen surgir durante períodos de estrés causados por una enfermedad, situación asociada con el ayuno y/o vómitos, momentos en que el organismo necesita degradar/metabolizar la grasa rápidamente. Los síntomas pueden ser hipoglicemia hipocetósica, vómito, letargo, convulsiones, encefalopatía, paro respiratorio o cardíaco, hepatomegalia, apnea, coma y

muerte súbita. Entre los hallazgos de laboratorio se puede encontrar hiato aniónico aumentado, aumento de transaminasas hepáticas e hiperamonieamia. Las arritmias pueden ser inducidas por la acumulación de acilcarnitinas de cadena media en la MCADD, especialmente en la infancia. En casos neonatales, también se ha descrito prolongación del intervalo QT. Muchos de estos síntomas se presentan durante el aumento en la actividad física y/o el ayuno prolongado.

Los episodios de descompensación metabólica pueden prevenirse evitando el ayuno mediante una estrecha vigilancia del paciente para determinar los períodos de tiempo "seguros" entre las comidas y manteniendo un horario de alimentación estricto.

Diagnóstico

La detección de los pacientes mediante pesquisa neonatal es muy importante, ya que permite una intervención médica precoz mejorando el pronóstico. De acuerdo con nuestro Programa de Pesquisa Neonatal, a todo recién nacido con aumento de C8 (marcador para MCADD) en sangre, se le solicita una segunda muestra de sangre de talón.

Pacientes con MCADD presentan un incremento de octanoilcarnitina ($C8 > 0.23 \mu\text{mol/L}$) y un aumento de la relación octanoilcarnitina-decanoilcarnitina ($C8/C10 > 5$). Si el perfil se mantiene en la segunda muestra el paciente es citado por el equipo clínico de la policlínica de tratamiento y seguimiento del BPS.

Posteriormente se solicitan ácidos orgánicos en orina, que se realizan en el LPN y se evidencia el incremento en los ácidos dicarboxílicos y acilglicina. (Figura 8). De esta manera, el análisis por MS/MS permite, en principio, el diagnóstico de todos los pacientes con deficiencia de MCADD. Posteriormente, se solicita el estudio genético al paciente y ambos padres (previa firma del consentimiento informado).

Una vez confirmada la MCADD, se realiza asesoramiento genético a la familia en cuanto al riesgo de recurrencia, así como también se ofrece el estudio bioquímico y genético a los hermanos del paciente.

Tratamiento

La base del tratamiento de los pacientes con MCADD consiste en prevenir el ayuno prolongado y asegurar la ingesta de calorías suficientes durante períodos de estrés metabólico. Se recomienda la restricción del aporte graso con un incremento del aporte de carbohidratos, ofreciendo suficientes ácidos grasos esenciales y manteniendo un aporte calórico adecuado.

Se entrega a la familia el “Instructivo de orientación” con las medidas a tomar en domicilio ante una situación de riesgo y con las sugerencias para el médico de urgencia en caso de consulta por descompensación aguda (Ver Anexo 1).

Se instruye a los padres a identificar las situaciones de riesgo y la necesidad de aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de carbohidratos como medida de prevención.

Seguimiento

Al momento actual, no hay consenso en cuanto a pautas de seguimiento clínico y bioquímico de los pacientes con MCADD detectados por PN.

Nuestro equipo, tomando como referencia los lineamientos de algunos centros con experiencia, aplica el siguiente esquema

Monitoreo Clínico

El seguimiento clínico es considerado la medida más importante. Las visitas son coordinadas regularmente según la edad. El manejo dietético es supervisado por un nutricionista.

En cada visita se evalúa el crecimiento y el desarrollo del paciente y se revisan junto a los cuidadores las recomendaciones para el manejo en caso de descompensaciones y las sugerencias nutricionales en general (Ver Tabla 2).

El paciente continúa el seguimiento habitual con el prestador integral de salud con el que se mantiene referencia y contrarreferencia oportunas.

Monitoreo Bioquímico

Respecto al monitoreo bioquímico, en cada visita se realiza toma de muestra de sangre en papel filtro para identificar el perfil para acilcarnitinas (Ver Tabla 2). De acuerdo con el resultado de carnitina libre (marcador C0), se inicia aporte si los valores de C0 se encuentran por debajo del rango de referencia (11,4-54 $\mu\text{mol/L}$). Se utiliza l-carnitina vía oral a 50 g/kg/día administrado tres veces por día y se monitoriza el aumento de la misma con muestras de sangre en papel filtro. Ante un episodio de descompensación, se realiza un seguimiento más frecuente hasta la estabilización del paciente. Según el cuadro clínico, se evalúa la necesidad de realizar otros estudios.

Acompañamiento Psicosocial

El acompañamiento psicosocial se basa en un abordaje familiar de enfermedad crónica para apoyar y mejorar la adherencia al tratamiento, la aceptación del diagnóstico y las prescripciones médicas.

A su vez, se proporciona acompañamiento social en las diferentes etapas de las trayectorias vitales, especialmente en aquellas que implican la incorporación a espacios educativos. En estos casos, se realiza una coordinación interinstitucional para difundir entre los equipos docentes las características de la patología, las necesidades de cuidados a nivel individual y colectivo, y así contribuir a una mejor atención y apoyo a los pacientes.

Internación y Complicaciones a Largo Plazo

La internación en pacientes con MCADD puede ser necesario para el manejo de hipoglicemia en caso de que las medidas tomadas en domicilio no sean efectivas.

Generalmente los episodios de hipoglicemia se producen ante procesos catabólicos como puede ser infección, stress, cirugías. En el anexo, Anexo 2, se adjunta la Guía para manejo de la familia y urgencia hospitalaria de MCADD. La misma es actualizada regularmente en los controles.

La evidencia sugiere que las personas con MCADD tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica con la edad, concretamente infiltración grasa renal y fibrosis tubulointersticial. Además, tienen un alto riesgo de desarrollar obesidad como efecto secundario del aumento del número de comidas, y se ha reportado el desarrollo de diabetes mellitus II en varios pacientes diagnosticados en la infancia.

Si presentan descompensaciones agudas no tratadas oportunamente existe riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas.

Bibliografía

1. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, Bosch AM, 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. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Mol Genet Metab*. 2025 Jun;145(2):109125. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109125. Epub 2025 Apr 30. PMID: 40378670.
2. 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.
3. Guía de diagnóstico y tratamiento de la Fenilcetonuria. Couce ML, González-Lamuiño D, Venegas E, Forga M, Morales M. Editorial Ergon, España. 2020.
4. 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
5. 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
6. 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.
7. 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
8. 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
9. 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
 10. 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
 11. 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.
 12. 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.

Figuras

Figura 1: Clasificación internacional de los Errores innatos del metabolismo. ICIMD

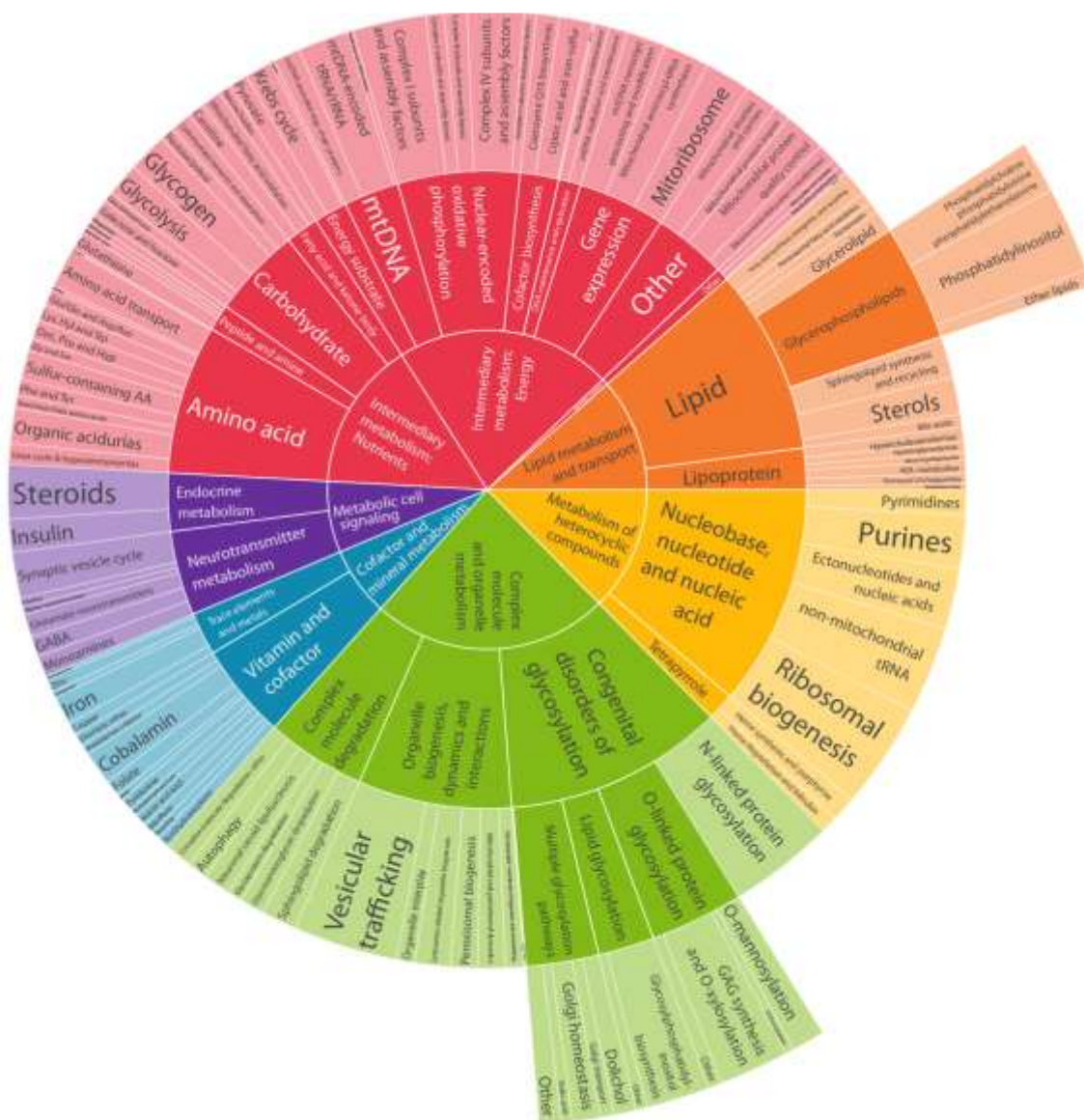
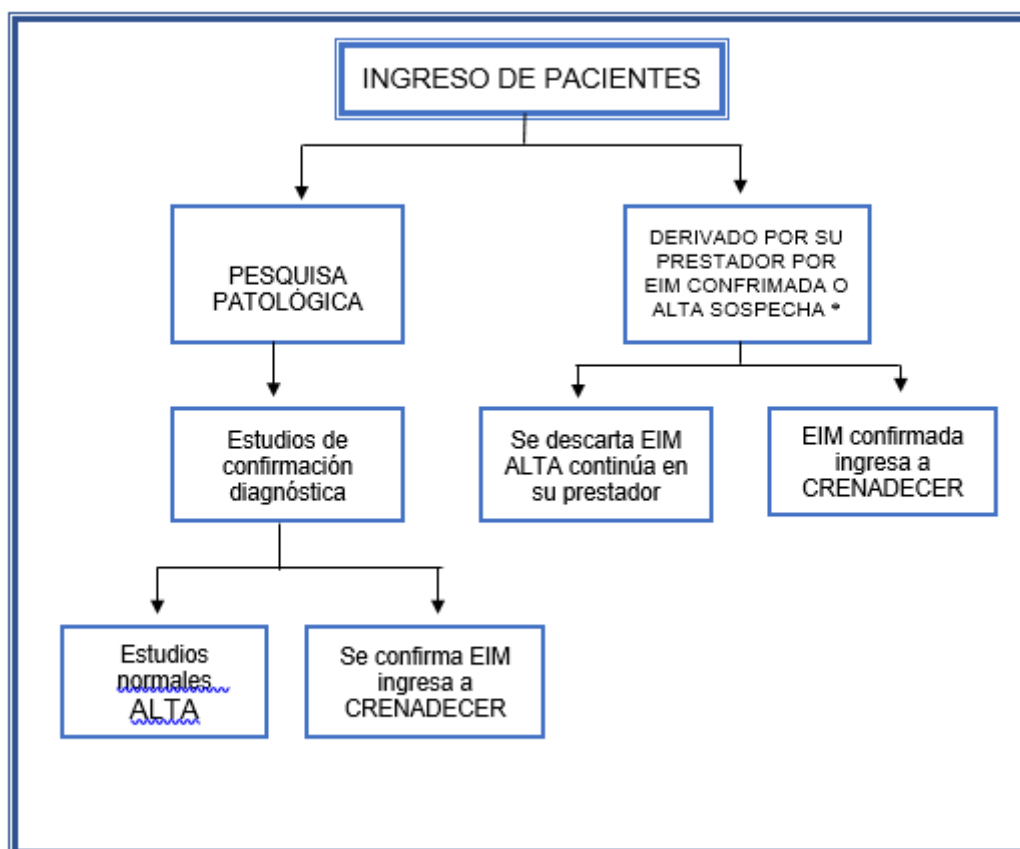


Figura 2: Algoritmo de ingreso de los pacientes a EIM



*El paciente debe haber realizado todos los estudios necesarios para sospechar o confirmar la enfermedad en su prestador.

Figura 3: Mecanismo de Herencia Autosómica Recesiva

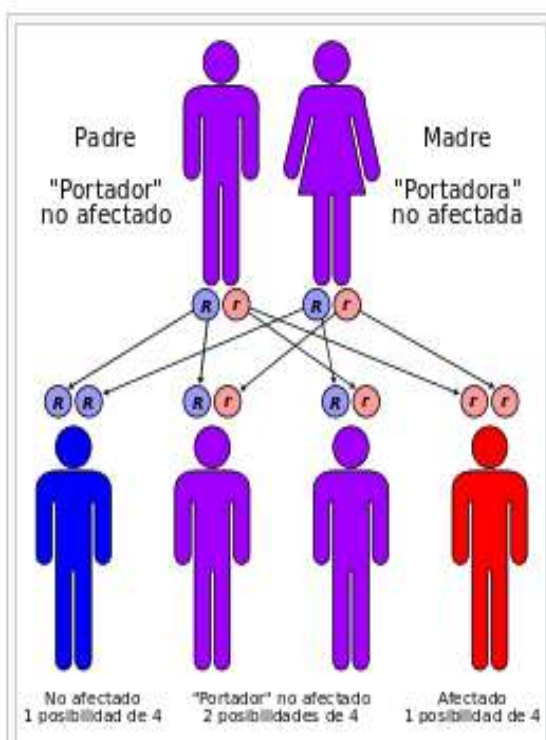


Figura 4: Algoritmo de pesquisa neonatal para hiperfenilalaninemia.

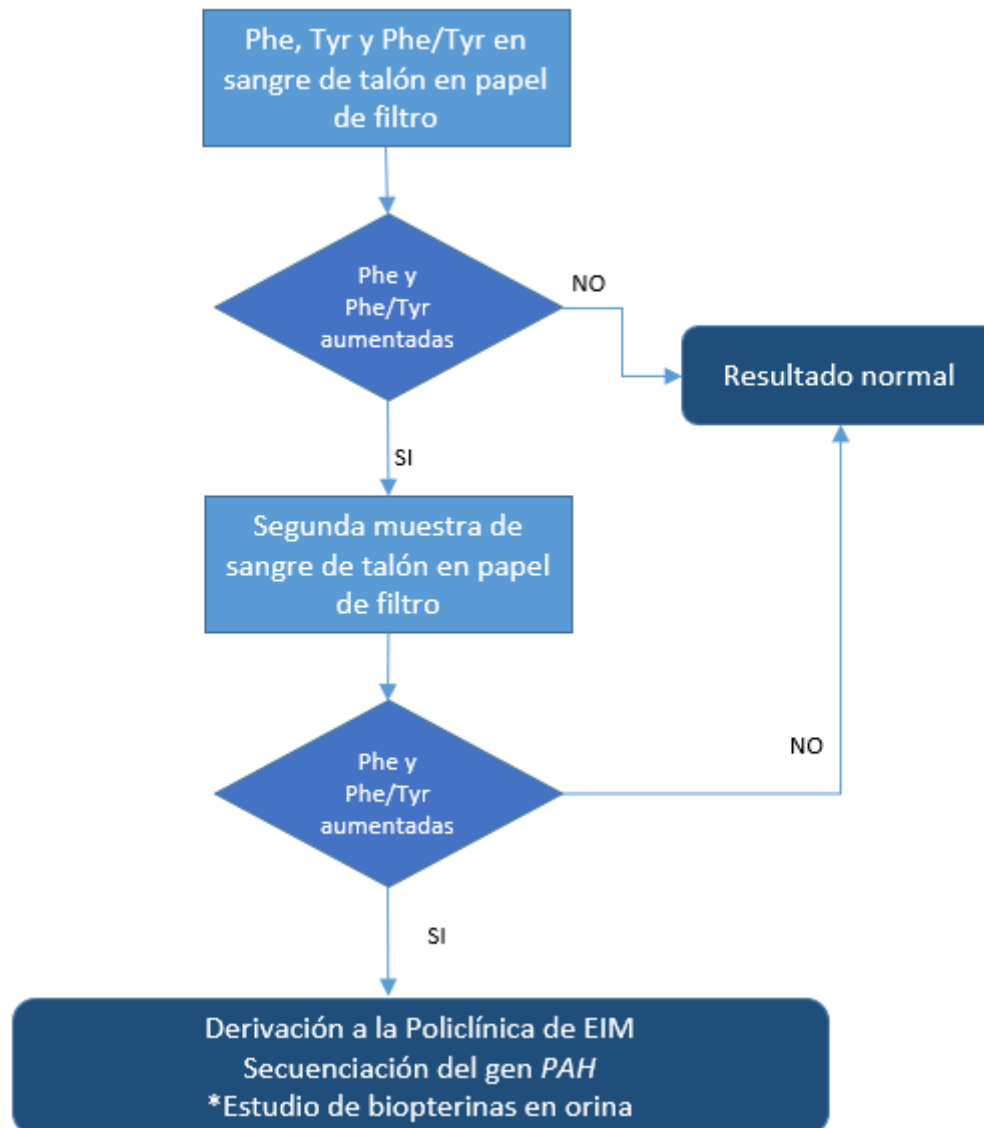


Figura 5: Tarjeta recolectora de muestra



TIPO DE MUESTRA:

☐ Cordon

☐ Repetición

☐ Paciente en Seguimiento

CÓDIGO DE LA MATERNIDAD

NO ESCRIBIR, DE USO INTERNO DEL LABORATORIO

17-OH p

PKU/MCADD

IRT

TSH

NUMERO DE INGRESO

DATOS DEL RECIEN NACIDO

Nombre y Apellido:

C.I.:

Fecha de Nacimiento

Dia

Mes

Año

Sexo

Peso al nacer

Edad gestacional

Sem

Gemelar

Nº Orden

Fecha de la muestra

ALIMENTACIÓN:

☐ Materna

☐ Artificial

☐ Mixta

☐ No se alimentó

MEDICACIÓN:

☐ Antibióticos

☐ Corticoides

☐ Ninguna

☐ Otro: Al dorso

TRANSFUSIÓN:

☐ NO

☐ SI

Fecha:

DATOS DE LA MADRE

Nombre y Apellido:

C.I.:

Domicilio:

Departamento:

Teléfono:

MEDICACIÓN:

☐ Ninguna

☐ Corticoides

☐ Antibióticos

☐ Otro: Al dorso

Normalización y Diseño N de I 060 695 V04

DATOS COMPLEMENTARIOS DEL RECIEN NACIDO

MEDICACIÓN:

DATOS COMPLEMENTARIOS DE LA MADRE

MEDICACIÓN (en los últimos 15 días):

ALIMENTACIÓN:

☐ Vegana

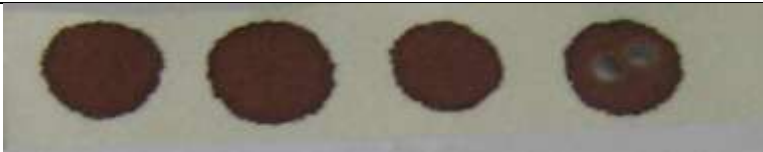
☐ Vegetariana

☐ Otra:

COMENTARIOS/OBSERVACIONES:

Normalización y Diseño N de I 060 695 V04

Figura 6: Calidad de la muestra de sangre de talón

MUESTRAS NO VALIDAS	MUESTRA VALIDA	
	Sobresaturada	
	Muestra sin secar antes del envío	
	La muestra exhibe anillos de suero	
	Aparenta tener coágulos o capas sucesivas	
	Muestra Insuficiente	
	Muestra diluida, desteñida o contaminada	

Protocolos de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de EIM: PKU y MCADD
CRENADECER-BPS/Versión 2 - 2026

37

Figura 7: Secador de tarjeta



Figura 8: Algoritmo de pesquisa para MCADD



TABLAS

Tabla 1: Seguimiento clínico, nutricional, bioquímico de PKU.

	<u>Control clínico y nutricional</u>	<u>Control bioquímico*</u>	<u>Control neurólogo</u>	<u>Exámenes de sangre **</u>	<u>Aplicación de test psicológicos</u>
<6 m	Mensual	Semanal			
6-12 m	Bimensual	Semanal	A los 6 meses	Anual	
12-24 m	Bimensual	C/15 días	A los 18 meses	Anual	5 años
2-12 años	C/3-6meses	C/15 días	A los 4 años	Anual	12 años
Adultos	Anual	Mensual	Individualizada	Anual	18 años

*Nivel bioquímico óptimo 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl) hasta los 12 años. < 600 $\mu\text{mol/l}$ en > 12 años.

**Hemograma, metabolismo del hierro, dosificación de Vit B12, 25 OH Vit D y aminoácidos plasmáticos
DMO en adolescencia temprana.

Tabla 2: Seguimiento clínico, nutricional y bioquímico de MCADD

Edad	Frecuencia controles	Evaluación Clínica	Paraclínica	Bioquímica
0-1 año	4 visitas al año	Crecimiento/desarrollo Recordatorio dietético Y manejo en urgencia	No	Acilcarnitinas
1-18 años	1 visita al año	Recordatorio dietético y manejo en urgencia	No	Acilcarnitinas
>18 años	1 visita cada 2 años	Recordatorio dietético y manejo en urgencia	No	Acilcarnitinas

ANEXOS

Anexo 1: Procedimiento para toma de muestra

Materiales:

- Alcohol
- Algodón
- Guantes
- Lanceta
- Cinta Adherente
- Soporte para secado de muestra
- Tarjeta

1. El área rayada indica la zona adecuada para la punción.		
2. Solicitar a la madre que coloque al bebé en posición vertical con uno de los pies descubierto. (Mantener el pie abrigado hasta último momento)		
3. Masajear suavemente el talón para facilitar la punción. Desinfectar con alcohol el talón.		

4. Puncionar el talón con la lanceta y descartar la primera gota.	
5. Presionar suavemente el talón para dejar formar la gota de sangre completamente.	
6. Apoyar el papel en la punta de la gota de sangre y permitirle difundir. Asegurarse de que la gota atravesó el papel de ambos lados. Repetir el procedimiento para obtener al menos cuatro gotas.	
7. Dejar secar la muestra al menos cuatro horas en los soportes adecuados, en posición horizontal, lejos de fuentes de calor.	
8. Completar los sobres de envío de la muestra con los datos de la madre y de la maternidad. Enviarlos por correo al Programa.	

Consideraciones importantes para la toma de muestra

Para la toma de muestra es importante que el recién nacido haya ingerido alimento que contenga proteína (como leche materna o complemento con contenido proteico). Dicha muestra debe extraerse tras las 40 horas de nacido y antes de la próxima toma de alimento.

Previo a realizar la toma de muestra, es importante completar en forma clara todos los datos requeridos en ambas caras de la tarjeta. Dado que el tratamiento con ciertos fármacos puede interferir en el análisis, es fundamental indicar la medicación que recibió o reciben la madre y el bebé (Figura 5).

Todas las tarjetas que entren dentro del criterio “MUESTRAS NO VALIDAS”, serán rechazadas y se solicitará nueva muestra a la maternidad (Figura 6).

Toda solicitud de nueva muestra implica demora en el diagnóstico final, de allí la importancia de la correcta toma de la muestra inicial.

A tener en cuenta:

- Restos de alcohol pueden diluir la muestra y afectar indirectamente los resultados.
- Apretar o exprimir la zona de punción puede causar hemólisis y pasaje de fluido tisular a la muestra.
- Si la muestra se contamina porque entra en contacto con agua, con fórmulas alimenticias, con soluciones antisépticas, etc., debe ser descartada y repetirse.
- Dejar secar la tarjeta en el secador por lo menos dos horas (Figura 7).
- Se debe guardar la tarjeta en el sobre sólo cuando la misma esté completamente seca.
- Un secado insuficiente o en condiciones inadecuadas afecta el resultado de la determinación.
- Si al niño se le realiza una punción venosa para otro examen, se pueden descargar desde la jeringa (sin la aguja), 4 gotas en la tarjeta, sin necesidad de puncionar el talón. No usar la sangre descargada en un tubo porque los anticoagulantes alteran el resultado del examen.

- En recién nacidos que han recibido transfusión previa a la toma de muestra para pesquisa, esperar 8 días para una segunda toma de muestra.
- Siempre que se realice una segunda toma es esencial que el recién nacido esté con ayuno habitual (realizar toma de muestra previo a su alimentación).
- Hasta los 12 meses de vida la toma de muestra puede realizarse por punción de talón. Posteriormente se realiza por punción digital.

Anexo 2: Guía para manejo de la familia y urgencia hospitalaria de MCADD.

Protocolo guía para un paciente menor de 1 año

PROTOCOLO PARA MANEJO DE ENFERMEDAD AGUDA EN MCADD

Nombre del paciente:

Fecha de nacimiento:

Cédula de Identidad:

(Nombre)_____, fue detectado y confirmado como afectado de un defecto en la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos: deficiencia de Acil CoA deshidrogenasas de cadena media (MCADD) mediante el Sistema Nacional de Pesquisa neonatal.

MCADD es el más frecuente de los defectos de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Normalmente, con el ayuno prolongado, se instala descenso de glucosa en sangre y ante situación de alto requerimiento energético como fiebre, estrés, etc. hay exceso de demanda de energía. Cuando se llega a una hipoglicemia, los ácidos grasos se movilizan desde el tejido adiposo y van a la mitocondria para su oxidación y producción de energía. En el caso de la MCADD, los ácidos grasos de cadena media, no se pueden oxidar produciéndose acúmulo de metabolitos con efecto toxico para el hígado y que llevan a acidosis metabólica.

PRESENTACION CLINICA

Letargia

Nauseas o vómitos (con trazas o falta de cuerpos cetónicos en orina)

Hepatomegalia

Síndrome de Reye "like"

Convulsiones

Coma

Casi muerte súbita o muerte súbita

Los afectados pueden presentarse en la lactancia o niñez especialmente entre los 2 a 24 meses de edad. Ha sido descrito descompensaciones en adultos luego de ejercicio severo.

Los padres de los niños con enfermedades metabólicas conocen los signos precoces de descompensación de sus hijos. Por favor escúchelos

EVALUACION

Causas de descompensación: Deshidratación, fiebre, infección o cualquier otra causa de estrés como cirugía.

Paraclínica: glicemia, ionograma, gasometría, funcional hepático, tiempo de protrombina, amonio.

TRATAMIENTO

1- Si el paciente presenta solo vómitos con un foco infeccioso claramente identificado, pero con Hemoglucotest normal y examen físico normal no es necesario realizar paraclínica.

Si es fundamental asegurar la tolerancia a la vía oral.

Probar con líquidos azucarados (Ej: jugo de manzana con azúcar) gradualmente, hasta que el niño tolere, si es necesario utilizar antieméticos. Se iniciará concomitantemente el tratamiento que requiera para la infección.

2- Si el paciente presenta vómitos reiterados, no respuesta a los antieméticos, hipoglucemia o algún síntoma de los mencionados previamente (letargia, hipotonía, convulsiones etc.) asegurar el aporte de glucosa por vía intravenosa como se detalla debajo.

TRATAMIENTO EN EMERGENCIA

1-Indicación de glucosa i/v al 10% o más: escasa tolerancia vía oral, vómitos reiterados, hipoglicemia, deshidratación, compromiso de conciencia, acidosis metabólica. Aportar glucosa a 7-10mg/k/min

2-Hipoglicemia: 2ml/k glucosa 10% en push, repetir a los 5 min controlando glicemia. Seguir con glucosa al 10% a 7-10mg/k/min.

3-Acidosis metabólica (bicarbonato $< 16\text{mEq/l}$): tratamiento agresivo con bicarbonato i/v a 1mEq/k

4-Buscar factores precipitantes como infección, los que deben ser tratados agresivamente para minimizar catabolismo.

5-Aparentemente bien. Si toma bien, vía oral y no hay factores precipitantes claros, ver detalladamente la historia de vómitos, fiebre, u otros factores de estrés. Observación y asegurarse que tome y tolere bien líquidos dulces por vía oral. Monitorear periódicamente glucosa en sangre.

6-Cuando se suspende infusión i/v, evitar ayuno prolongado.

Tener presente:

- Epinefrina, puede estimular la lipólisis, si está indicada, asegurarse de cubrir con infusión de dextrosa 10%.
- Amoxicilina-clavulánico: no se recomienda su uso.

Firma Médico

Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	01/2024	Versión Inicial
002	01/2026	Segunda versión

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Dra. Aida Lemes. Médico Genetista. Especialista en Errores Innatos del metabolismo.	Dra. Ana Kuster	Dra. Ana Kuster
Dra. Cristina Zabala. Médico Pediatra. Ex. Prof. Adj. de clínica Pediátrica.	Dr. Ignacio Seijas	Dr. Ignacio Seijas
Dr. Alfredo Cerisola. Prof. De neuropediatría.		
Dra. Verónica González. Médico Pediatra		
Dra. Lorena Dimitroff Médico Pediatra		
Dra. Luana Maggiari Médico internista		
Lic. enfermería Angela Cabrera		
Lic. Nutrición Laura Fernández		
Lic. Nutrición Mariana Ruggiero		