



Revista Digital de Postgrado
ISSN: 2244-761X
revistadpgmeducv@gmail.com
Universidad Central de Venezuela
Venezuela

Errores innatos metabólicos en parálisis cerebral. Estudio en 174 infantes

Rodríguez R, Jesús Manuel; Sánchez, Jadwiga

Errores innatos metabólicos en parálisis cerebral. Estudio en 174 infantes

Revista Digital de Postgrado, vol. 9, núm. 2, 2020

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e205>

© Universidad Central de Venezuela, 2020

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 3.0 Internacional.

Errores innatos metabólicos en parálisis cerebral. Estudio en 174 infantes

Inborn errors of metabolism in 174 cases of cerebral palsy

Jesús Manuel Rodríguez R
 Centro de Parálisis Infantil. Caracas, Venezuela
 drjmrodriguezr@yahoo.es

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e205>

 <http://orcid.org/0000-0001-6945-907X>

Recepción: 06 Diciembre 2019
 Aprobación: 18 Febrero 2020

Jadwiga Sánchez
 Facultad Odontología. Universidad Central de Venezuela.
 Caracas, Venezuela
 jaddwigas@yahoo.com

 <http://orcid.org/0000-0001-6643-6497>

Recepción: 06 Diciembre 2019
 Aprobación: 18 Febrero 2020

RESUMEN:

Introducción: La Parálisis Cerebral (PC) es un conjunto de alteraciones motrices no progresivas en la población infantojuvenil, ocasionadas por lesión –a nivel cerebral- de neuronas o fibras de esa vía, de sus aferencias o de las que la modulan; para su diagnóstico deben conocerse otras patologías también frecuentes y que pueden incidir simultánea o causalmente en la motricidad del paciente; la resultante sería disfunción motora tanto voluntaria como involuntaria, refleja o con propósito, de la postura y/o del tono muscular. **Objetivo:** detectar errores innatos metabólicos (EIM) que causan o se asocian con PC en una serie significativa. **Métodos:** Estudio descriptivo-interpretativo, se revisaron los expedientes clínicos del Centro de Parálisis Cerebral de Caracas, en cuyos diagnósticos se presentaron ambas alteraciones, entre los años 1988 y 2018. **Resultados:** De las 2.000 historias clínicas revisadas, el examen clínico y las pruebas de laboratorio permitieron seleccionar 174 casos de EIM. **Conclusiones:** Se tipificaron los errores innatos metabólicos en diez formas clínicas distintas, se evidenciaron en pacientes con PC atendidos en un centro público de Caracas, es posible que la casuística sea varias veces mayor en Venezuela dado que ya no se aplica la pesquisa en los centros de atención pública.

PALABRAS CLAVE: Errores innatos metabólicos, Parálisis cerebral, Genética.

ABSTRACT:

Introduction: Cerebral Palsy (CP) is a set of non-progressive motor alterations in the child and youth population, caused by injury - at the brain level - of neurons or fibers of that pathway, their afferences or those that modulate it; for its diagnosis, other pathologies that are also frequent and that can simultaneously or causally affect the motor skills of the same patient must be known; The result would be both voluntary and involuntary motor dysfunction, reflected or with purpose, of posture and / or muscle tone. **Objective:** to detect inborn metabolic errors (EIM) that cause or are associated with CP in a significant series. **Methods:** Descriptive-interpretive study, we reviewed the clinical records of the Cerebral Palsy Center of Caracas, in whose diagnoses both alterations were presented, between the years 1988 and 2018. **Results:** Of the 2,000 clinical histories reviewed, the clinical examination and tests Laboratory tests allowed the selection of 174 cases of IMD. **Conclusions:** Inborn metabolic errors were typified in ten different clinical forms, they were evidenced in patients with CP treated in a public center in Caracas, it is possible that the casuistry is several times greater in Venezuela since the investigation is no longer applied in the centers of public attention.

KEYWORDS: inborn errors of metabolism, cerebral palsy, genetic.

INTRODUCCIÓN

La patología motriz no progresiva de la infancia engloba a diferentes entidades que son su causa o que con frecuencia se asocian a ella, unas veces ocurre por daño directo de neuronas o sus fibras que conforman las vías motoras y/o sus conexiones a nivel central (parálisis cerebral de cualquier etiología), por alteración genética

de la matriz extracelular de donde la célula toma elementos para su propio funcionamiento y sobrevivencia (dismetabolías electrolíticas, proteicas, enzimáticas, etc.), por combinaciones de las anteriores o por otros mecanismos no bien establecidos. En todo caso, esa disfunción motora es un estado neurológico secuelar y no una enfermedad en sí, es una discapacidad física, puede complicarse o asociarse con alguna alteración progresiva u otras neurológicas, dando la errónea apreciación de que está empeorando: en estos casos lo que hay son nuevas lesiones por la entidad nosológica agregada. Muchas de las actividades de la vida diaria tiene un componente motriz importante: el habla, la respiración, la excreción endócrina, el peristaltismo enteral, la lectura, uso de extremidades, etc.: todas ellas, en grado variable, disfuncionan cuando hay daño de la expresada vía por acción o consecuencia de malformaciones genéticas o congénitas, hipoxia, isquemia, infección, trauma directo, o acción de agentes físicos y químicos. El conocer si está presente alguna alteración metabólica es importante porque a las medidas terapéuticas eminentemente físicas y pedagógicas con que se tratan estas secuelas, se agregarían las nutricionales y farmacológicas apropiadas⁽¹⁻³⁾.

Los defectos en el metabolismo de aminoácidos o de ácidos orgánicos ocasionan sintomatología en parte motora, a causa de trastornos por excesiva presencia intracelular de sus metabolitos dada la falla enzimática. Están descritas más de 800 de estas patologías monogénicas, con herencia autosómica recesiva en su mayoría, que se expresan por ausencia o falla de uno o varios genes o de su transportador postranscripcional. Mutaciones genéticas producen síntesis de proteínas anormales que ocasionan fisiología disfuncional, con acúmulo de sustancias intermedias o finales anormales, las cuales tendrán efectos según la toxicidad de las mismas; otras mutaciones genéticas provocan uso de vías metabólicas no apropiadas, las cuales forman sustancias intermedias o productos finales anormales, que, al acumularse, devienen en toxicidad⁽⁴⁻⁶⁾.

El objetivo de este estudio fue determinar, en una población de niños y adolescentes con Parálisis Cerebral (PC) y Errores Innatos Metabólicos (EIM), cuáles son los diversos tipos de EIM en esa combinación de noxas –con una prevalencia de 1-2,5 por mil nacidos vivos.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo interpretativo en el cual se revisaron 2.000 Historias Clínicas del archivo del Centro de Parálisis Cerebral de Caracas (institución pública venezolana) de menores de 18 años, atendidos entre los años 1998 y 2018, con diagnóstico (Dx.) de PC de todo tipo y Dx agregado de EIM, confirmado por la clínica y el laboratorio.

RESULTADOS

De las 2000 historias clínicas de infantes con PC diagnosticadas entre 1988 y 2018, el examen clínico y las pruebas de laboratorio permitieron seleccionar 174 historias clínicas con EIM como Dx agregado, como se especifica en la Tabla 1.

TABLA 1.
Errores innatos metabólicos en 174 niños con parálisis cerebral.

Tipo de EIM	Total n(%)	Femenino n(%)	Masculino n(%)
Acidosis glutárica	42 (24,1%)	30 (71,42%)	12 (28,58%)
Miopatía mitocondrial	38 (21,8%)	25 (65,78%)	13 (34,22%)
Acidosis láctica primaria	26 (14,9%)	14 (53,84%)	12 (46,16%)
Trastorno piruvatodeshidrogenasa	25 (14,3%)	13 (52%)	12 (48%)
Acidosis metilmalónica	15 (8,6%)	9 (60%)	6 (40%)
Hipotiroidismo Cong.	12 (6,8%)	7 (58,33%)	5 (41,67%)
Aciduria OH butírica	4 (2,2%)	2 (50%)	2 (50%)
Biotinidasa deficiente	4 (2,2%)	3 (75%)	1 (25%)
Fenilcetonuria	4 (2,2 %)	3 (75%)	1 (25%)
Galactosemia	4 (2,2 %)	4 (100%)	0 (0%)

Fuente: Archivo de Historias Médicas, Centro de Parálisis Cerebral (Casuística propia)
EEI: errores innatos metabólicos.

DISCUSIÓN

En los EIM de aminoácidos y/o de ácidos orgánicos los organelos celulares que con más frecuencia están afectados y causan trastornos degenerativos, metabólicos o ambos son: mitocondrias, lisosomas y peroxisomas; dado que deficiencias enzimáticas impiden que los nutrientes sean transformados en energía, en cualquiera de esos 3 casos se acumularan sustancias biológicas dentro de las células de manera anormal, o productos intermedios de ellas, por ello el daño es doble: acúmulo anormal y falla en la producción energética al no ser metabolizadas. Raramente cualquier otro organelo puede estar afectado como para expresar un error innato, mostrando –como los otros- algunas alteraciones en resonancias magnéticas cerebrales: refringencias bilaterales, sobre todo en núcleos lenticulares y tálamo.

Las mitocondrias -que se cree es una asociación protistal con una célula compleja-, tienen su propio ADN, diferente al del núcleo celular, poseen su propio ritmo replicativo; en la concepción, las células hijas luego de dividirse el huevo o cigoto, solo reciben mitocondrias maternas (recordar que al óvulo engullir

al espermatozoide lo disuelve y solo su material cromosómico fecundante es lo que queda de él): por esa razón las patologías de estos organelos por vía paterna no existen⁽⁷⁾. La respiración celular (fosforilación oxidativa) produce el adenosin trifosfato (ATP) que es la fuente energética celular⁽⁸⁾. Los lisosomas son organelos derivados del aparato de Golgi contentivos de hidrolasas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso, estas enzimas almacenadas, al liberarse pueden digerir la totalidad de la célula⁽⁹⁾. En cuanto a los peroxisomas, por gemación deriva este organelo del retículo endoplásmico liso, almacena diversas enzimas (catalasas, peroxidadas) que actúan en el metabolismo lipídico y de aminoácidos⁽¹⁰⁾.

En las alteraciones mitocondriales no se producen niveles de ATP fisiológicamente adecuados, por eso hay en sangre, Líquido Céfalorraquídeo (LCR) y músculo, cantidades excesivas de alanina, lactato y piruvato⁽¹¹⁾; en alteraciones lisosomales, el déficit de hidrolasas hace que se depositen excesivamente mucopolisacáridos, lípidos y/o carbohidratos dentro de la célula, sin autofagocitarse: entonces se producirán leucodistrofias y mucopolisacaridosis; en éste último grupo de patologías glucídicas no hay un adecuado catabolismo lisosomal de tres glucosaminoglicanos: heparán sulfato, dermatán sulfato y/o keratán sulfato, lo cual impide la excreción de ellos por vía urinaria y las consecuencias serán: dismorfias óseas, alteraciones visuales progresivas y regresión cognoscitiva⁽¹²⁾.

En alteraciones de los peroxisomas, la deficiencia de la enzima acetilCoA sintetasa (necesaria para mielinización) hace que los ácidos grasos se acumulen, produciéndose leucodistrofia (no se recupera la mielina lesionada en sustancia blanca cerebral), displasia cortical (polimicrogiria y paquigiria), cataratas, hipotonía al principio; cuando es progresiva, la sobrevida esperada es hasta el final de la primera década de vida⁽¹³⁾.

Las deficiencias enzimáticas o enzimas defectuosas impiden el metabolismo normal de glúcidos, lípidos y prótidos, no permiten que los nutrientes sean transformados en energía por falta de parte de vía metabólica, y se acumulan sustancias biológicas intracelulares y/o productos intermedios, es decir, hay un doble mecanismo de daño o falla doble: por el acúmulo anormal y por falla en la producción energética. La resultante: disfunción motriz –voluntaria e involuntaria- y en muchos casos, alteraciones de funciones ejecutivas. El origen de todo esto, más que errores al momento de la regeneración diploide del óvulo fecundado, es por mutación, aunque un gen mutado no necesariamente provoca trastorno pues está el otro alelo (no mutado), y están el medio ambiente y el microbioma; finalmente, pocos EIM tienen un fenotipo típico⁽¹⁴⁾.

Hay asociaciones entre EIM y PC hipóxica-isquémica, es difícil saber en estos casos mixtos si son los primeros los que ocasionan la alteración del movimiento o si traen como consecuencia las complicaciones descritas al principio que lesionan los centros y vías motrices centrales propias de la PC; en todo caso, en Medicina, la asociación no necesariamente es igual a etiología.⁽¹⁵⁾

Clínicamente, en los EIM lo más evidente al principio son las fallas motrices, a pesar de que se afecta todo el organismo; al nacer muchos se observan muy afectados como sepsis neonatal, la motricidad patológica es inespecífica -mermada por hiper o hipotonía según la deficiencia presente-, presencia de movimientos involuntarios en extremidades y respuesta disminuida ante estímulos ambientales. Más adelante se le adicionan alteraciones en control de peristaltismo manifestadas como reflujo gastroesofágico y emesis frecuentes; tardíamente, cuando se logra la marcha ésta es atáxica. Los otros componentes signo sintomatológicos más comunes son: retardo mental, convulsiones, deformidades óseas y alteraciones musculares o en órganos internos.

Los hallazgos que apunten a EIM dependen de la edad, en recién nacidos: convulsiones, apneas, emesis, intolerancias alimentarias y deterioro del estado de conciencia; en las semanas siguientes puede ser la misma situación o empeoramiento con cambios nutricionales, hiperlactacidemia, hiperamonemia o cetoacidosis; retardo motor e infecciones frecuentes. Puede haber períodos intercríticos asintomáticos; luego se acentúan intolerancias alimentarias, se evidencia retardo psicomotor y dismorfias, alteraciones moderadas de órganos vitales, y ya en escolaridad: dificultades en aprendizaje, retardo mental y/o del crecimiento⁽¹⁶⁾.

Por todas estas razones es que el laboratorio general neonatal y de primera infancia incluye hematología, gasometría y electrolitos séricos, química sanguínea básica, ácido cetónico (DPNH) y cetonuria, amonio, ácido láctico en sangre, aminoácidos en sangre y cromatografía de ácidos orgánicos en orina, CPK total y fraccionada, tirosinemia, y además de las pruebas propias para detección de alteraciones en aminoácidos y ácidos orgánicos, tanto en sangre como en orina⁽¹⁷⁾. Aunque pocas veces se cuenta con imágenes de resonancia cerebral, con frecuencia se ve hiperintensidad en corona radiada, striatum o periventricular⁽¹⁸⁾.

Las medidas terapéuticas de urgencia buscan corregir desequilibrios y pueden incluir hemodiálisis SOS; las de mantenimiento son básicamente restricciones dietéticas según el caso y uso de fármacos, L-carnitina en todos los casos, las más específicas dependen de si es necesario aplicar terapia farmacológica de inhibición de sustrato o de reemplazo⁽¹⁹⁾.

En la acidosis/aciduria glutárica hay deficiencia de GlutarilCoA deshidrogenasa para catabolizar a los aminoácidos: triptófano, lisina e hidroxilisina; se degeneran los núcleos estriados basales telencefálicos, y aparecen retardo motriz y distonías. Se indica dieta evitando esos aminoácidos y se agrega L carnitina. La Aciduria glutárica tipo II difiere de la tipo I en que habiendo dos proteínas defectuosas: flavoproteína de transferencia de electrones (FTE), y FTE-ubiquinona oxidoreductasa, se interrumpen secuencias metabólicas en la cadena respiratoria por lo cual tanto el anabolismo como el catabolismo de aminoácidos y ácidos grasos se alteran, acumulándose el ácido glutárico de manera anormal, por lo cual la clínica es de acidosis común⁽²⁰⁾.

La encéfalomiopatía mitocondrial: ocasiona baja energía, exceso de radicales libres y también acidosis láctica, por eso sus efectos son sistémicos. Habrá debilidad muscular e intolerancia al ejercicio, ptosis palpebral asimétrica y estrabismo⁽²¹⁾.

En la acidosis láctica primaria o congénita hay un trastorno de la vía metabólica de la alanina y de la glucólisis, la dismetabolía es con el piruvato, acumulándose lactato en sangre y LCR, el resultado es espasticidad y a veces coreoatetosis, diarrea frecuente, trastornos cutáneos y acidosis persistente con hiperventilación compensatoria. Las medidas habituales son hidratación y uso de bicarbonato vía endovenosa⁽²²⁾.

Trastornos en la enzima piruvato-deshidrogenasa o acidosis láctica por deficiencia de piruvato deshidrogenasa: tres enzimas de ese complejo transforman al piruvato en Acetil Coa (mediante descarboxilación del piruvato), ese Acetil CoA es usada en el ciclo del citrato para la respiración celular; aparecen anomalías cerebrales. Es uno de los EIM más estudiados, los genes que mutan son: PDHA1, PDHB, PDHX PDP1 y DLAT. En estos pacientes hay retardo mental, acidosis metabólica, alaninuria, hiperlactacidemia, incoordinación muscular y empeoran con stress o al ingerir carbohidratos. El crecimiento prenatal es lento, y aparece acidosis neonatal. Se utilizan L-carnitina, tiamina y dieta cetogénica⁽²³⁾.

En la aciduria/acidemia metilmalónica pueden darse alguna de tres posibilidades: deficiencia de la enzima metilmalonil-CoA epimerasa, de la enzima metilmalonil CoA mutasa o déficit en el transporte del cofactor adenosil cobalamina; por tal razón se acumula ácido metilmalónico; es una acidemia orgánica en la cual hay hiperamonemia, hiperlactacidemia y acidosis metilmalónica; los recién nacidos son normales al iniciar ingesta de nutrientes, entonces aparecen reflujo gastroesofágico y emesis, movimientos espontáneos anormales, retardo psicomotor e hipotonía. Es útil en ellos no guardar ayuno, vigilar niveles de cuerpos cetónicos y el uso de L-carnitina y vitamina B-12⁽²⁴⁾. No confundir con hiperamonemia primaria debido a deficiencias en enzimas que metabolizan al amonio, lo cual es mucho más grave porque empeora con la ingesta proteica y se producen rápidas lesiones en el sistema nervioso central (en resonancia cerebral: núcleo caudado con alta señal y atrofia cerebral); la sintomatología de hiperamonemia neonatal es: hipotonía, emesis, debilidad hasta para succionar, depresión del estado de conciencia y crisis comiciales (en estos casos la cromatografía de ácidos orgánicos en orina es normal), no habrá la acidosis de la metilmalónica y se alteran otros valores: ornitina, citrulina, arginina y ácido orótico⁽²⁵⁾.

Aciduria hidroxibutírica: una mutación en el gen SSADH (cromosoma 6p22) provoca falla en la síntesis de la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa para metabolizar al ácido gammaaminobutírico GABA (neurotransmisor inhibitorio cerebral), por eso se acumulará y eliminará en exceso el ácido OH- butírico, detectándose su aumento en orina, sangre y LCR. Clínicamente habrá retardo mental severo (algunos afortunados solo retraso psicomotor y retardo en desarrollo del lenguaje), hipotonía, hiporreflexia y ataxia, luego aparecen las convulsiones de difícil control, déficit de atención y agresividad. En resonancias aparece refringencia palidal y de núcleos cerebelosos. Su tratamiento es sintomático⁽²⁶⁾.

Deficiencia de biotinidasa: la enzima biotinidasa (codificada en el cromosoma 3p25) permite el procesamiento de la biotina dietaria, el uso y reciclaje de esta vitamina hidrosoluble del complejo B que participa en reacciones mediadas por carboxilasas para gluconeogénesis, catabolismo de aminoácidos y síntesis de ácidos grasos; las consecuencias serán: hipotonía, retardo psicomotor, ataxia, disminución en funcionalismo opto-acústico, convulsiones, disfunción acústica y trastornos cutáneos; hiperamonemia leve, acidosis sérica y aciduria. Se indican suplementos de biotina⁽²⁷⁾.

En la galactosemia se imposibilita el paso de galactosa a glucosa; cursa con insuficiencia ovárica, renal, hepática y cataratas, alteraciones del lenguaje y discinesias a nivel motriz; se recomienda dieta sin galactosa, aun así, la mejoría cognoscitiva es escasa⁽²⁸⁾. En el hipotiroidismo congénito, un 20% son por EIM y no por defecto primario de la glándula tiroidea, cursa con retardo mental; en laboratorio se reportan valores bajos en el perfil tiroideo. Se indica reemplazo hormonal con L-tirosina⁽²⁹⁾. Otros errores metabólicos de origen genético con frecuencia reportados como la fenilcetonuria (hipo o normotirosinemia con hiperfenilalaninemia desde el nacimiento debido a falla de la enzima fenilalanina hidroxilasa), adrenoleucodistrofia, tirosinemia genética y acidemia isovalérica, no se encontraron en nuestro estudio de PC con EIM⁽³⁰⁾: ¿fallas en diagnóstico?, ¿ausencia real de estas patologías?, ¿o por inexistencia de instituciones que gratuitamente procesen esto de manera oportuna? En la fenilcetonuria hay cognición baja, hiperactividad, motricidad anómala, conducta disruptiva; se indica dieta sin fenilalanina.

En nuestra casuística, se observa coincidencia entre nuestros resultados y los reportados en la literatura en lo relativo a frecuencia, predominancias por sexo y a no poder establecer con seguridad si el trastorno motriz en estos casos mixtos fue causado por hipoxia, infección, o por un EIM: cualquiera de los tres puede generar una secuencia en cascada con impacto en los centros motrices de los pacientes por vía de falla respiratoria o al facilitar la invasión de gérmenes al neonato por alterar procesos inmunológicos. Uno de cada 12 niños con PC tenía alguno de los 10 tipos de EIM encontrados. Es posible que muchas de las situaciones descritas como causales de PC (infecciones, hipoxia perinatal, dismetabolopatías, etc.) no sean más que consecuencias de la cadena de eventos iniciada por un daño primario en las estructuras celulares antes mencionadas.

CONCLUSIONES

Se tipificaron los errores innatos metabólicos que, en número de 174, y con diez formas clínicas distintas, se evidenciaron en pacientes con PC atendidos en un centro público de Caracas, especializado en PC. Para diagnosticar hay que pensar y, en base a ello, buscar; tomar en cuenta los «signos de alarma» descritos por edades, si hay datos positivos: se recomienda aplicar la pesquisa completa. Instaurar rápidamente el tratamiento de reemplazo y la dieta apropiada pues son infantes que pueden tener otras patologías, ingresarlos en programas de Intervención Temprana y, más adelante, Integración Educativa. Por las circunstancias catastróficas de Venezuela en los últimos años, es posible que la casuística sea varias veces mayor, el descarte neonatal es relativamente fácil efectuarlo y dejó de hacerse en forma completa en los centros asistenciales públicos hace casi dos decenios, y el segmento que sí se hacía, desapareció hace una decena de años; el tratamiento es relativamente sencillo pero está fuera del alcance del estrato social bajo que es al cual están insertos todos los casos registrados en el estudio. De no instaurarse la terapia requerida (rehabilitación, dieta

y terapias de reemplazo, luego, atención educativa según capacidades), se producen o acentúan las secuelas, las cuales no revierten.

Agradecimiento

Agradecemos a las familias de los trabajadores del Centro de Parálisis Cerebral y de los más de siete mil infantes que han asistido allí en los últimos 32 años, y sobre todo, las de los 2.000 infantes con parálisis cerebral aquí revisados.

REFERENCIAS

1. Barkudah E, Glader L. Cerebral palsy: Epidemiology, etiology and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed July 10, 2019.
2. Ali A, Yalçın R, Ünlüer-Gümüştaş A. Cranial MR characteristics of Cerebral Palsy cases and correlation of findings with clinical results. *Turk J Pediatr*. 2019; 61(4): 525-537.
3. Stadskleiv K. Cognitive functioning in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar; 62(3): 283-289.
4. Lemeshko V. Mitocondrias normales. El papel de la membrana mitocondrial externa en el control del metabolismo energético celular. *Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat Enero-marzo 2018*; 42(162): 6-21.
5. Rebecca V, Nicastrì M, McLaughlin N, Fennelly C, McAfee Q, Roughe A, et al. A Unified Approach to Targeting the Lysosome's Degradative and Growth Signaling Roles. *Cancer Discov* 2017; 7(11): 1266-1283. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0741. Epub 2017 Sep 12
6. García G. Los peroxisomas y su importancia biomédica. *Rev Medic Sanitas* 2019; 12 (2): 30-40.
7. D'Ortencio A, Navigante A. Disfunción mitocondrial y enfermedades cardiovasculares. *Insuf Card* 2016; 11 (4): 201-214.
8. Rua M. Enfermedades metabólicas lisosomales. Manifestaciones osteoarticulares. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2014; (1): 231-239.
9. Coutinho M. Molecular, biochemical and functional study in genes determining missorting of lysosomal proteins. ProQuest LLC, Ann Arbor, MI. (2017). P. 1-3.
10. Rosewich H, Waterham H, Tien B, Ohlenbusch A, Gärtner J. Clinical utility gene card for Zellweger syndrome Spectrum. *European Journal of Human Genetics*. 2015; 23. doi:10.1038/ejhg.2014.250; published online 19 November 2014.
11. Cabello J, Giugliani R. Errores innatos del metabolismo. *Rev Med Clin Las Condes* 2015; 26(4): 483-486.
12. López L, Gutiérrez L. Tratamiento de las enfermedades lisosomales en la población pediátrica. *Anal Ped Contin* 2013; 11(3): 159-161.
13. Mattman A, Potter M. Approach to the interpretation of unexpected laboratory results, arising in the care of patients with inborn errors of metabolism (IEM). *Rev Endocr Metab Disord* 2018 Mar; 19(1):5-12.
14. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz K, Montejo M, García M. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. *Anales Sis San Navarra* 2008; 31(Suppl 2): 55-73.
15. Kleinstaub K, Avaria M, Varela X. Parálisis cerebral. *Rev Ped Electrón* 2014; 11(2): 54-70.
16. Cabello J, Giugliani R. Errores innatos del metabolismo. *Rev Med Clin Las Condes*. 2015/07/01 doi10.1016/j.rmcl.2015.06.022
17. Rejingoud DJ. Flux analysis of inborn errors of metabolism. *J Inher Metabolism Dis* 2018; 41(3): 309-28.
18. Campistol J. Orientación diagnóstica de los errores congénitos del metabolismo a partir de la neuroimagen. *Pediatr Panamá* 2017; 46 (2): 87-92.

19. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, Dalmau Serra J, Gómez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2a ed. Madrid Drug Farma 2017. Pp. 22-29.
20. Forero E, Echeverri O, Espinosa E, Guevara J, Barrera L. Acidemia glutárica tipo 1: presentación de un caso y revisión de la literatura. Iatreia. 2015 Abr-Jun;28(2):193-197. DOI 10.17533/udea.iatreia.v28n2a09.
21. Dominguez C, Martin M. Miopatías metabólicas, mitocondriales y tóxicas. Medicine 2019; 12(76): 4497-4506.
22. Pallarés M, Díaz M, Cervino J, Ripoll E, Martínez M. Acidosis láctica en pediatría. Quím Clín 2002; 21 (4): 280-284.
23. Brown G. Pyruvate dehydrogenase deficiency and the brain. Dev Med Child Neurol 2012; 54: 395-396.
24. Manoli I, Sloan J, Venditti C. Isolated Methylmalonic Acidemia. Gene Reviews. Dec 1, 2016; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>. Accessed 1/21/2020.
25. Mora L, Suárez F. Aproximación diagnóstica de los errores innatos del metabolismo en la unidad de cuidado intensivo neonatal: acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia. Revista Biosalud 2017; 16(2): 83-95 DOI: 10.17151/biosa.2017.16.2.8
26. Kontoangelos K, Lazaratou H, Economou M, Dikeos D, Papageorgiou C. Acute Psychotic Syndrome in a Male Adolescent with Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. Psychiatry Investig. 2019 Feb; 16(2): 172–173.
27. Mato S, Queiro V, Merino A, López M. Cribado neonatal del déficit de biotinidasa. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014.
28. Martins J, Teixeira M, Cardoso M, Lima P, Briones C. Galactosemia: genotipo y fenotipo de siete pacientes. Rev Neurol 2004; 38(12):1132-1135.
29. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre# pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; 9: CD011263. DOI: 10.1002/14651858.CD011263.pub2.
30. Sanchez A, Martínez L, Arteaga G, Torres R, Marroquín A, Abrego V, et al. Secuelas neurológicas en tres pacientes con fenilcetonuria clásica diagnosticada tardíamente. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [online]. 2008; 65(3): 191-195.

© Universidad Central de Venezuela, 2020

CC BY

INFORMACIÓN ADICIONAL

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Cómo citar: Rodríguez JM, Sánchez J. Errores innatos metabólicos en Parálisis Cerebral. Estudio en 174 infantes. Rev Digit Postgrado. 2020; 9(2): e205. doi: 10.37910/RDP.2020.9.2.e205.