

diagnóstico y tratamiento de las
enfermedades metabólicas hereditarias

4ª EDICION

Pablo Sanjurjo
Antonio Baldellou

Coeditores
M^a Luz Couce
Luis Aldámiz-Echevarría
M^a Concepción García-Jiménez
Domingo González-Lamuño



diagnóstico y tratamiento de las
enfermedades metabólicas hereditarias
4ª EDICION

Pablo Sanjurjo
Antonio Baldellou

Coeditores

M^a Luz Couce
Luis Aldámiz-Echevarría
M^a Concepción García
Domingo González-Lamuño

La Medicina es una ciencia sometida a un progreso diario tan acelerado que da lugar a continuos cambios en las pautas terapéuticas, en los métodos diagnósticos e incluso en la interpretación de algunos resultados. Además es muy difícil evitar la existencia de errores humanos en el proceso de redacción de un texto. Por ello es necesario que el lector compruebe cualquier aspecto que pueda resultar dudoso antes de utilizar una información relacionada con estos temas.

Los editores.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2014 P. Sanjurjo Crespo y A. Baldellou Vázquez

Edita: Ergon. C/ Arboleda 1, 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-15351-96-2

Depósito Legal: M-5101-2014

Prólogo

Para los expertos no serán necesarias muchas palabras para proclamar los méritos de una cuarta edición de este verdadero Tratado de **Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias** de los profesores Pablo Sanjurjo y Antonio Baldellou cuando están en la cumbre de una sobresaliente actividad en sus sedes profesionales de Bilbao y Zaragoza. Tal vez bastaría con decir que este libro presenta de nuevo y de forma excelente el enorme progreso experimentado desde la anterior edición, en el seno de esta flamante especialidad pediátrica que abarca de manera global los llamados también errores congénitos del metabolismo. Sus avances, con no ser definitivos, han obligado a fundar sociedades científicas propias, crear unidades de diagnóstico y tratamiento en los hospitales de alto nivel o tener congresos y revistas especializados, pero sigue siendo muy conveniente presentar todo ello en un libro amigo de estructura lógica y pedagógica que facilite su comprensión con la máxima actualidad y la total garantía, no siempre existentes en otras fuentes de información.

El lector pronto verá que el centenar largo de autores de la tercera edición se ha visto superado, con mucho, sin perder uniformidad gracias al trabajo de los dos autores-editores y eso que su procedencia sigue ampliándose también. Si antes era una obra con predominio de autores-colaboradores hispanos y latinoamericanos, ahora hay contribuciones destacadas procedentes de Alemania, Francia, Italia y Portugal, mientras que las del nuevo continente van desde los Estados Unidos y México hasta Chile. Estos datos, por sí solos, avalan los méritos y el éxito cierto de este libro, que no nos puede sorprender a los muchos amigos y admiradores de Pablo Sanjurjo y Antonio Baldellou cuando evocamos su formación inicial sólida, sus fundamentos clínicos, el dominio de ciencias tan estimulantes como la genética, la nutrición y la bioquímica, y sus numerosas aportaciones científicas, sin olvidar la fama en su actividad asistencial y la eficiente labor docente. Tal vez comenzaron en épocas de cierta penuria y así consiguieron almacenar unas grandes reservas de ilusión y entusiasmo, que están en la base de esta nueva actualización de su libro.

Cuando hablamos de una especialidad, esto no supone que sea un gran capítulo del que se pueden olvidar el pediatra general y otras especialidades pediátricas y médicas en general ya que, si la etiología es variable y los mecanismos patogénicos son complejos,

el polimorfismo clínico les supera: unas veces desconcierta un niño que nace bien pero empieza a presentar trastornos diversos más adelante después de un tiempo transcurrido de días, meses o años; en ocasiones habrá algún antecedente familiar pero no siempre e, incluso, un mismo disturbio génico puede dar un fenotipo distinto; es posible encontrar cuadros clínicos orientadores donde el papel de la atención primaria es importante, como al apreciar anomalías dermatológicas, ictericia, dismorfia facial o generalizada, lesiones oculares, trastornos digestivos, hepatomegalia, discapacidad intelectual, retraso del crecimiento o síntomas neurológicos, entre otros muchos. Su reconocimiento pronto y la inclusión de una enfermedad metabólica genética entre sus causas, le harán desviar al posible paciente hacia la unidad especializada hospitalaria, donde se podrá beneficiar del progreso terapéutico actual, que irá desde un cambio en la alimentación a la sustitución de la enzima deficiente e, incluso, algún tipo de trasplante en tanto es una realidad la terapia génica o el más hipotético abordaje del punto celular donde ocurre el trastorno, sea la mitocondria, el lisosoma, el peroxisoma, el retículo endoplásmico o el aparato de Golgi y, tal vez en el futuro, el citoesqueleto y el cilio primario celular.

Mucho más podría decir sobre este libro, que sigue siendo prácticamente único en lengua hispana, y de sus apreciados autores. Aunque en este momento están indefensos frente a mis elogios, no abusaré detallando el extenso currículo de cada uno, pero sí anticiparé mi opinión en cuanto a la necesaria difusión de su obra, que veo como la culminación no de una casualidad, como tantas veces ocurre, sino de un plan preconcebido y cumplido con tesón. Han contado, ciertamente, con la colaboración de los numerosos autores, del editor y patrocinadores, así como de esa red protectora que supone trabajar en un medio donde sus merecimientos han sido debidamente reconocidos y apreciados. Así, han llegado muy alto y, al alcanzar la cima, están libres tanto del hastío como del vértigo y, por tanto, en condiciones óptimas de ir pensando en la siguiente edición de un libro imprescindible para todos los interesados en las enfermedades metabólicas genéticas, que, en su mayoría, pertenecen a la patología de baja prevalencia de tanta repercusión actual.

M. Cruz Hernández

Catedrático de Pediatría.

Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona

Agradecimientos

A los autores verdaderos artífices de la obra. Una vez más, todo el mérito es suyo.

A la editorial Ergon que ha confiado en este proyecto desde el primer momento.

A Nutricia-SHS que, como siempre, ha prestado ayuda desinteresada para el estudio de los trastornos del metabolismo.

A Esther y a Pilar, sin cuya comprensión nada hubiera sido posible.

Bilbao y Zaragoza, Enero 2014.

Pablo Sanjurjo
Antonio Baldellou

Autores

F.J. Aguirre Rodríguez

Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería

L. Albajara Velasco

*Médico Adjunto del Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid
Profesor de Odontopediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea, Madrid*

L. Aldámiz-Echevarría Azuara

*Médico Adjunto de la Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
Profesor Asociado Pediatría, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya*

T. Alegra

*Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil
Alumna de Doctorado del Programa de Postgrado en Genética e Biología Molecular, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Brasil*

S.F. Aliño Pellicer

Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia

L. Almeida

Unidad de Investigación, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Salud Dr. Ricardo Jorge, INSA, Portugal

E. Alustiza Martínez

Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

F. Andrade Lodeiro

Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

L. Aquino Fariña

Servicio de Pediatría, Hospital de Mataró, Barcelona

G. Ariceta Iraola

*Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d' Hebron, Barcelona
Departamento de Pediatría, Universitat Autònoma de Barcelona*

R. Artuch Iriberrí

Médico Adjunto de la Sección de Bioquímica-Genética, Hospital Sant Joan de Déu-CIBERER, ISCIII, Barcelona

L. Azevedo

Investigadora, Instituto de Patología e Inmunología Molecular de la Universidad de Porto (IPATIMUP), Portugal

A. Baldellou Vázquez

*Departamento de Pediatría, Universidad de Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza*

A. Baña Souto

*Facultativo Especialista de Pediatría, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas, Congénitas, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Departamento Pediatría, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela*

L.A. Barrera Avellaneda

*Director del Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Bogotá
Profesor Titular, Pontifica Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

S. Beltrán García

*Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza*

H.J. Böhles

Departamento de Pediatría, Universidad Johann Wolfgang Goethe, Frankfurt/Main, Alemania

M.D. Bóveda Fontán

Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

M. Bueno Delgado

Unidad de Metabolopatías y Nutrición Infantil, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

M.G. Burin

Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

A. Burlina

Departamento de Enfermedades Metabólicas, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Padova, Italia

J. Campistol Plana

*Unidad de Seguimiento de la PKU, Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Universidad de Barcelona, Barcelona*

Y. Campos González

Unidad de Patología Mitocondrial, UFIEC Instituto de Salud Carlos III, Madrid

V. Cantarín Extremera

Médico Adjunto de la Sección de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

J. Carrillo-Farga

Director del Instituto de Hematopatología, Querétaro, México

L. Castaño González

*Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya*

E. Castejón Ponce

*Unidad de Seguimiento de la PKU, Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Universidad de Barcelona, Barcelona*

D.E. Castiñeiras Ramos

Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

J.R. Castro Conde

Médico Adjunto del Servicio de Neonatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna
Profesor Titular de Pediatría, Universidad de La Laguna, (S/C de Tenerife)

J.A. Cocho de Juan

Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

M.J. Coll Rosell

Adjunto Consultor, Sección de Errores Congénitos, Instituto de Bioquímica Clínica, Hospital Clínic, Barcelona

C. Colón Mejeras

Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

V. Cornejo Espinoza

Profesor Asociado, Universidad de Chile, Jefa de la Unidad Académica Nutrición Humana, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile
Asesora del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito, Ministerio de Salud de Chile

M.L. Couce Pico

Facultativo Especialista de Pediatría de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela

J. Dalmau Serra

Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Infantil La Fe, Valencia

J. de las Heras Montero

Médico Adjunto de la Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

M. del Toro Riera

Médico Adjunto del Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona

A. Díaz Gómez

Neuropediatra. Asistente, Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona

E. Doménech Martínez

Jefe del Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna
Catedrático de Pediatría, Universidad de La Laguna, (S/C de Tenerife)

N. Egea Castillo

Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

S. Emperador Ortiz

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza

R. Enríquez de Salamanca Lorente

Laboratorio de Porfirias y Hemocromatosis, Instituto de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

E. Espinosa García

Coordinadora del Servicio de Neuropediatría, Hospital Militar Central, Colombia
Profesor Titular, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

D. Esteban Oliva

Servicio de Pediatría, Unidad de Enfermedades Raras, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona

A. Federhen

Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

R. Fernández de la Puebla

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

A. Fernández Marmiesse

Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

J.R. Fernández Lorenzo

Jefe del Servicio de Pediatría, Hospital Xeral Cés de Vigo
Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela

A. Fernández Sánchez

Centro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

J.M. Fraga Bermúdez

Jefe del Servicio de Pediatría, Unidad Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Catedrático del Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela

E. Fusté Rich

Unidad de Seguimiento de la PKU, Sección de Psicología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Universidad de Barcelona, Barcelona

E. Galán Gómez

Jefe del Servicio de Pediatría, Unidad de Genética Clínica, Hospital Materno Infantil-Hospital Regional Universitario Infanta Cristina, Badajoz
Catedrático de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz

A. Galán Ortega

Jefe de Sección, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

A. García Cazorla

Médico Adjunto de Neuropediatría, Servicio de Neurología, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Profesora Asociada, Universidad de Barcelona
CIBER-ER, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona

M. García Fuentes

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
Universidad de Cantabria, Santander

J.P. García Iñiguez

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza

M.C. García Jiménez

Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza

M.J. García Muñoz

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Madrid
Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

J. García Puig

Unidad Metabólico-Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid
Universidad Autónoma de Madrid, IdiPaz, Madrid

A. García Ribes

Médico Adjunto de la Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

M.T. García Silva

Coordinadora de la Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. E. Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias, Departamento de Pediatría, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre-CIBERER ISCIII, Madrid
Profesor Asociado de Pediatría, Universidad Complutense de Madrid

R. Gassió Subirachs

Unidad de Seguimiento de la PKU, Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Universidad de Barcelona, Barcelona

R. Giugliani

Doctor en Genética, Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil
Profesor Titular del Departamento de Genética, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Brasil

D. González-Lamuño Leguina

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
Profesor Titular de Pediatría, Universidad de Cantabria, Santander

L. González Gutiérrez-Solana

Médico Adjunto de la Sección de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

A. Gutiérrez Sánchez

Unidad de Seguimiento de la PKU, Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Universidad de Barcelona, Barcelona

M.J. Herrero Cervera

Técnico Superior de Investigación, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia

I. Irastorza Terradillos

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya

M.T. Labayru Echeverría

Médico Adjunto de Pediatría, Lactantes, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

S. Lage Medina

Laboratorio de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

C.B. Langman

Isaac A. Abt, MD Professor of Kidney Diseases, Feinberg School of Medicine, Northwestern University. Chief, Division of Kidney Diseases, Lurie Children's Hospital of Chicago, EE.UU.

N. Lambruschini Ferri

Unidad de Seguimiento de la PKU, Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Universidad de Barcelona, Barcelona

E. Leão Teles

Pediatra, Coordinadora de la Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar de S. Juan EPE, Portugal

R. Leis Trabazo

Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

S. Leistner-Segal

Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

R. López Almaraz

Médico Adjunto del Servicio de Pediatría (Oncohematología pediátrica), Hospital Universitario de Canarias, La Laguna (S/C de Tenerife)

E. López-Gallardo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza

M.S. López García

Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza

L. López Marín

Médico Adjunto de la Sección de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

F.J. López-Pisón

Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza

M. Llarena Fernández

Doctora en Bioquímica de la Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

M.D. Lluch Fernández

Jefe de la Sección de Pediatría de la Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Profesora Asociada, Universidad de Sevilla

P. Mabe Santana

Pediatra, Especialista en Enfermedades Metabólicas, Programa de Enfermedades Metabólicas, Unidad de Neurología, Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Chile

M.A. Martín Casanueva

Facultativo Adjunto del Servicio de Bioquímica, Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neurometabólicas, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERER-ISCIII, Madrid

E. Martín Hernández

Médico Adjunto de la Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. E. Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Profesor Asociado de Pediatría, Universidad Complutense de Madrid, Madrid

R. Martín Jiménez

Unidad de Patología Mitocondrial, UFIEC Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

M.J. Martínez González

Médico Adjunto de la Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

M. Martínez-Pardo Casanova

Unidad de Enfermedades Metabólicas de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

R. Martínez Salazar

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya

S. Meavilla Olivas

Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

M. Méndez Alba

Laboratorio de Porfirias y Hemocromatosis, Instituto de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

B. Merinero Cortés

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

L. Monge Galindo

Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza

- M. Montejo Fernández**
Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
- J. Montoya Villarroya**
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza
- C.F. Moura de Souza**
*Especialista en Genética Clínica Bioquímica, Doctora en Ciencias: Genética, Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil
Departamento de Genética, Universidad Federal de Río Grande do Sul, Brasil*
- M.J. Morán Jiménez**
Laboratorio de Porfirias y Hemocromatosis, Instituto de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
- J.M. Moreno Villares**
Pediatra de la Unidad de Nutrición Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
- C.B. Netto**
Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil
- M.M. O'Callaghan Gordo**
Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu-CIBERER, ISCIII, Barcelona
- L. Oliveros Leal**
Dietista-nutricionista de la Unidad de Nutrición Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
- A. Ormazábal Herrero**
Adjunto de Bioquímica del Departamento de Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
- T. Pàmols Ros**
Consultor Senior de la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-Institut de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona
- S.I. Pascual Pascual**
*Médico Adjunto del Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid
Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid*
- L. Peña Quintana**
*Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias
Profesor Titular de Pediatría, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria*
- J.L. Peña Segura**
*Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza*
- M.A. Peñalva Soto**
Profesor de Investigación del Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid
- C. Pérez-Cerdá Silvestre**
Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- B. Pérez-Dueñas**
Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu-CIBERER, ISCIII, Barcelona
- E. Pérez Estévez**
Médico Adjunto de Pediatría de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
- B. Pérez González**
Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- A. Pérez Martínez**
Médico Adjunto de la Sección de Oncología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid
- A. Pérez Muñozuri**
*Facultativo Especialista en Pediatría, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas, Congénitas, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Departamento Pediatría, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela*
- M. Pineda Marfà**
*Médico Consultor de Neurología Pediátrica, Instituto Pediátrico, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital San Juan de Dios, Barcelona
Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Universidad de Barcelona*
- G. Pintos Morell**
*Jefe Clínico del Servicio de Pediatría, Sección de Nefrología Pediátrica y Metabolismo, Unidad de Enfermedades Raras, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona*
- J.M. Prats Viñas**
Exdirector de la Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
- P. Quijada Fraile**
Médico Adjunto de la Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. E. Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
- S. Rodríguez de Córdoba**
Profesor de Investigación, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid
- A. Rodríguez-Palmero Seuma**
Servicio de Pediatría, Unidad de Enfermedades Raras, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona
- J. Rodríguez Soriano†**
Catedrático Emérito de Pediatría, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya
- M. Roig Quilis**
Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona
- I. Ros Arnal**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza
- L. Ros Mar**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza
- V. Rubio Zamora**
Profesor de Investigación, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia
- L. Ruiz Desviat**
Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- M.P. Ruiz-Echarri Zacaya**
*Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza*
- M. Ruiz García**
Neuróloga Pediatra, Jefe del Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, México
- M.B. Ruiz Larrea**
Profesora Titular, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya

E. Ruiz-Pesini

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud Fundación Aragón I+D (ARAID), Zaragoza

M. Ruiz Pons

Adjunto de Pediatría, Nutrición y Metabolismo, Departamento de Pediatría, Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

J.I. Ruiz Sanz

Profesor Agregado, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya

F. Sánchez-Valverde Visus

Unidad de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Virgen del Camino, Pamplona

P. Sanjurjo Crespo

Jefe Clínico de la Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo Catedrático de Pediatría, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya

J.M. Saudubray

Departamento de Enfermedades Metabólicas, Federación de Enfermedades del Sistema Nervioso, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), París, Francia

I.V.D. Schwartz

Doctorado en Genética, Servicio de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre Profesora Adjunta, Departamento de Genética, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Brasil

F. Sedel

Departamento de Enfermedades Metabólicas, Federación de Enfermedades del Sistema Nervioso, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), París, Francia

N. Spécola

Unidad de Metabolismo, Servicio de Especialidades Pediátricas, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

R. Tojo Sierra

Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

M.A. Torralba Cabeza

Facultativo Especialista de Área (FEA), Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

R. Torres Jiménez

Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario La Paz Universidad Autónoma de Madrid, IdiPaz, Madrid

C. Tutau Gómez

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

M. Ugarte Pérez

Directora del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

A. Vela Desojo

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vizcaya

L. Vilarinho

Investigadora, Directora de la Unidad de Cribado Neonatal, Metabolismo y Genética, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Salud Dr. Ricardo Jorge, INSA, Portugal

M.A. Vilaseca Buscá

Unidad de Seguimiento de la PKU, Equipo Guía Metabólica, Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona Universidad de Barcelona, Barcelona

J. Villarrubia Espinosa

Facultativo Especialista de Área (FEA), Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

J.C. Vitoria Cormenzana

Jefe de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo Catedrático de Pediatría de la Universidad del País Vasco/EHU, Vizcaya

I. Vitoria Miñana

Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Infantil La Fe, Valencia

Índice

A. GENERALIDADES

1. **Desarrollo del pensamiento metabólico**
H.J. Böhles 1
2. **Bases moleculares de las enfermedades metabólicas hereditarias**
B. Pérez González, M. Ugarte Pérez, L. Ruiz Desviat 13
3. **Diagnóstico prenatal de las enfermedades metabólicas hereditarias**
T. Pàmpol Ros 27
4. **Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo**
*J.A. Cocho de Juan, D.E. Castiñeiras Ramos, M.D. Bóveda Fontán, C. Colón Mejeras,
A. Fernández Marmiesse, M.L. Couce Pico, J.M. Fraga Bermúdez* 45
5. **Enfermedades metabólicas hereditarias: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos**
J.M. Saudubray, F. Sedel 69
6. **Pruebas funcionales en las enfermedades metabólicas hereditarias**
*M. Llarena Fernández, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, F. Andrade Lodeiro, J. de las Heras Montero,
P. Sanjurjo Crespo* 121
7. **Errores congénitos del metabolismo en el período neonatal**
*J.P. García Íñiguez, I. García Jiménez, S. Beltrán García, J.L. Peña Segura, F.J. López-Pisón,
A. Baldellou Vázquez* 131
8. **Muerte súbita y enfermedades metabólicas**
M.T. Labayru Echeverría, E. Pérez Estévez 147
9. **Valoración neurológica en las enfermedades metabólicas**
*F.J. López-Pisón, M.C. García Jiménez, M.S. López García, L. Monge Galindo, J.L. Peña Segura,
A. Baldellou Vázquez* 155
10. **Patología hepática en las enfermedades metabólicas**
M.C. García Jiménez, A. Baldellou Vázquez, F.J. López-Pisón, S. Beltrán García, M.P. Ruiz-Echarri Zacaya 179
11. **Cardiomiopatías metabólicas**
H.J. Böhles 193
12. **Urolitiasis pediátrica y enfermedades congénitas del metabolismo**
H.J. Böhles 207
13. **Tratamiento de urgencias de los errores innatos del metabolismo**
M. Bueno Delgado, M. Montejo Fernández, L. Aldámiz-Echevarría Azuara 213
14. **Valoración del estado nutricional e ingestas dietéticas recomendadas**
R. Leis Trabazo, R. Tojo Sierra 231
15. **Nutrición y errores innatos del metabolismo**
L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M.L. Couce Pico, P. Sanjurjo Crespo, A. Baldellou Vázquez 255

16. Dieta cetogénica en pediatría <i>V. Cornejo Espinoza</i>	267
17. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los errores congénitos del metabolismo <i>L. González Gutiérrez-Solana, A. Pérez Martínez, V. Cantarín Extremera</i>	279
18. Trasplante de órganos en las enfermedades metabólicas hereditarias <i>A. Burlina</i>	299
19. Terapia génica de las enfermedades hereditarias <i>S.F. Aliño Pellicer, M.J. Herrero Cervera, V. Rubio Zamora</i>	305
20. Errores congénitos del metabolismo de presentación en el adulto <i>A. García Ribes, M.J. Martínez González, A. García Cazorla</i>	321
21. Asesoramiento genético y enfermedades metabólicas hereditarias <i>E. Galán Gómez</i>	333
22. Aproximación desde la genética al estudio de los errores congénitos del metabolismo <i>D. González-Lamuño Leguina</i>	343
23. Planificación de la asistencia sanitaria de las enfermedades metabólicas hereditarias <i>A. Baldellou Vázquez, P. Sanjurjo Crespo</i>	361
 B. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO	
<i>B.1. TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LOS HIDRATOS DE CARBONO</i>	
<i>B.1.1. Defectos de metabolismo de carbohidratos</i>	
24. Hipoglucemias <i>M.C. García Jiménez, S. Beltrán García, J.P. García Íñiguez, M.P. Ruiz-Echarri Zacaya, A. Baldellou Vázquez</i>	371
25. Hiperinsulinismo persistente en el neonato <i>L. Castaño González, A. Vela Desojo, R. Martínez Salazar</i>	385
26. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y trastornos relacionados <i>J.M. Moreno Villares, L. Oliveros Leal</i>	397
27. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa <i>A. Baldellou Vázquez, M.C. García Jiménez</i>	419
28. Errores congénitos del metabolismo de la fructosa <i>M. Ruiz Pons</i>	431
<i>B.1.2. Defectos de transporte de carbohidratos</i>	
29. Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa GLUT1 <i>R. Artuch Iriberry, M.M. O'Callaghan Gordo, S. Meavilla Olivas, N. Egea Castillo, B. Pérez-Dueñas</i>	443
 <i>B.2. TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS</i>	
<i>B.2.1. Defectos de metabolismo de los aminoácidos</i>	
30. Hiperfenilalaninemia <i>J. Campistol Plana, N. Lambruschini Ferri, E. Castejón Ponce, A. Gutiérrez Sánchez, E. Fusté Rich, R. Gassió Subirachs, M.A. Vilaseca Buscá</i>	455
31. Hiperfenilalaninemias por déficit de cofactor BH4 <i>M. Martínez-Pardo Casanova, M.J. García Muñoz</i>	479
32. Tirosinemia aguda hereditaria <i>M.L. Couce Pico, L. Aldámiz-Echevarría Azuara</i>	489
33. Hiperglicemia no cetósica <i>A. Baldellou Vázquez, M.C. García Jiménez, F.J. López-Pisón</i>	497

34. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados	509
<i>M.L. Couce Pico, J.R. Fernández Lorenzo, J.M. Fraga Bermúdez</i>	
35. Alcaptonuria	519
<i>S. Rodríguez de Córdoba, M.A. Peñalva Soto</i>	
36. Enfermedad de orina de jarabe de arce	531
<i>J. Dalmau Serra, A. Fernández Sánchez, F. Sánchez-Valverde Visus, I. Vitoria Miñana</i>	
37. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP)	543
<i>J. de las Heras Montero, F. Andrade Lodeiro, M. Llarena Fernández, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, P. Sanjurjo Crespo</i>	
38. Acidemia isovalérica. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina	555
<i>B. Merinero Cortés, C. Pérez-Cerdá Silvestre</i>	
39. Aciduria glutárica tipo I	569
<i>J.M. Prats Viñas</i>	
40. Enfermedad de Canavan	577
<i>A. García Cazorla</i>	
<i>B.2.2. Defectos de transporte de los aminoácidos</i>	
41. Lisinuria con intolerancia a las proteínas	583
<i>F. Andrade Lodeiro, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M. Llarena Fernández, J. de las Heras Montero, P. Sanjurjo Crespo</i>	
42. Cistinuria	591
<i>G. Ariceta Iraola, C.B. Langman</i>	
<i>B.3. TRASTORNO DEL METABOLISMO DE LÍPIDOS</i>	
43. Alteraciones de la β-oxidación y del sistema carnitina	599
<i>L. Peña Quintana, P. Sanjurjo Crespo</i>	
44. Alteraciones de la síntesis y de la utilización de los cuerpos cetónicos	627
<i>G. Pintos Morell, A. Galán Ortega, A. Díaz Gómez</i>	
45. Dislipemias genéticas	643
<i>L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro, E. Alustiza Martínez, J. de las Heras Montero, P. Sanjurjo Crespo</i>	
46. Síndrome metabólico en la infancia	667
<i>J. de las Heras Montero, M. Llarena Fernández, F. Andrade Lodeiro, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, P. Sanjurjo Crespo</i>	
47. Defectos de la biosíntesis del colesterol	673
<i>M.A. Vilaseca Buscà, E. Castejón Ponce, M. Pineda Marfà</i>	
48. Defectos congénitos de la síntesis de los ácidos biliares	691
<i>M.B. Ruiz Larrea, J.I. Ruiz Sanz</i>	
49. Enfermedad de Wolman (EW) y enfermedad de depósito de ésteres de colesterol (EDEC): deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL)	703
<i>S. Lage Medina, L. Aldámiz-Echevarría, P. Sanjurjo Crespo</i>	
C. ERRORES CONGÉNITOS EN CICLOS METABÓLICOS ESPECÍFICOS	
50. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea	713
<i>P. Sanjurjo Crespo, V. Rubio Zamora</i>	
51. Trastornos del metabolismo de las purinas	729
<i>J. García Puig, R. Torres Jiménez</i>	

52. Porfirias	
<i>M. Méndez Alba, M.J. Morán-Jiménez, R. Enríquez de Salamanca Lorente</i>	747
53. Errores congénitos del metabolismo del glutatión	
<i>E. Martín Hernández, P. Quijada Fraile, M.T. García Silva</i>	761
D. PATOLOGÍA CONGÉNITA DE ORGANELAS CELULARES	
<i>D.1. PATOLOGÍA MITOCONDRIAL</i>	
54. Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas producidas por alteración del ADN mitocondrial	
<i>J. Montoya Villarroya, S. Emperador Ortiz, E. López-Gallardo, E. Ruiz-Pesini</i>	773
55. Déficits bioquímicos de la cadena respiratoria mitocondrial	
<i>Y. Campos González, R. Martín Jiménez</i>	791
56. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa (OXPHOS): sintomatología y diagnóstico clínico	
<i>M.T. García Silva, M. Pineda Marfà, E. Martín Hernández, P. Quijada Fraile, R. Artuch Iriberry, M.A. Martín Casanueva</i>	803
57. Tratamientos en las enfermedades mitocondriales	
<i>M. Pineda Marfà, R. Artuch Iriberry, M.T. García Silva</i>	837
58. Acidemias lácticas. Hiperlactacidemia. Déficit de piruvato deshidrogenasa. Déficit de piruvato carboxilasa	
<i>M. del Toro Riera, M. Roig Quilis</i>	849
<i>D.2. PATOLOGÍA LISOSOMAL</i>	
59. Enfermedades lisosomales	
<i>A. Baldellou Vázquez, P. Sanjurjo Crespo, M. del Toro Riera</i>	861
60. Mucopolisacaridosis tipo I. Síndromes de Hurler, Scheie, Hurler/Scheie	
<i>L.A. Barrera Avellaneda, E. Espinosa García</i>	871
61. Mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter)	
<i>R. Giugliani, C.F. Moura de Souza, C.B. Netto, M.G. Burin, S. Leistner-Segal, A. Federhen</i>	879
62. Síndrome de Sanfilippo	
<i>F. Andrade Lodeiro, M. Llarena Fernández, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, J. de las Heras Montero, P. Sanjurjo Crespo</i>	889
63. Mucopolisacaridosis IV y VI	
<i>F.J. Aguirre Rodríguez, M.L. Couce Pico, P. Sanjurjo Crespo</i>	895
64. Oligosacaridosis y mucolipidosis	
<i>C.F. Moura de Souza, T. Alegria, R. Giugliani, I.V.D. Schwartz</i>	903
65. La enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática	
<i>P. Mabe Santana</i>	917
66. Enfermedad de Gaucher	
<i>J. Villarrubia Espinosa, M.A. Torralba Cabeza, R. Fernández de la Puebla, J. Carrillo-Farga, A. Baldellou Vázquez</i>	931
67. Enfermedad de Fabry	
<i>A. Rodríguez-Palmero Seuma, D. Esteban Oliva, G. Pintos Morell</i>	947
68. Enfermedad de Niemann-Pick tipos A, B y C	
<i>M. Pineda Marfà, M.J. Coll Rosell</i>	961
69. Gangliosidosis GM1 y GM2	
<i>L. González Gutiérrez-Solana, L. López Marín</i>	973
70. Lipofuscinosis cerioidea neuronal en la edad pediátrica	
<i>J. Campistol Plana</i>	989
71. Enfermedad de Pompe	
<i>S.I. Pascual Pascual, L. Albajara Velasco</i>	1009

<i>D.3. PATOLOGÍA PEROXISOMAL</i>	
72. Diagnóstico de las enfermedades peroxisomales <i>N. Spécola</i>	1021
73. Adrenoleucodistrofia, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento <i>M. Ruiz García</i>	1031
<i>D.4. PATOLOGÍA DEL SISTEMA GOLGI</i>	
74. Defectos congénitos de la glicosilación <i>L. Vilarinho, L. Azevedo, E. Leão Teles</i>	1039
E. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS METALES	
75. Hemocromatosis, alteraciones del metabolismo del cobre y déficit del cofactor molibdeno <i>J.C. Vitoria Cormenzana, I. Irastorza Terradillos, C. Tutau Gómez</i>	1057
76. Alteraciones del metabolismo del cinc. Acrodermatitis enteropática <i>I. Ros Arnal, L. Ros Mar</i>	1073
F. TRASTORNOS CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LAS VITAMINAS	
77. Alteraciones del metabolismo de la biotina. Alteraciones del metabolismo de la tiamina <i>C. Pérez-Cerdá Silvestre, B. Merinero Cortés</i>	1081
78. Trastornos del metabolismo de la vitamina B₁₂ y del ácido fólico <i>M.L. Couce Pico, A. Pérez Muñuzuri, A. Baña Souto, J.A. Cocho de Juan</i>	1093
79. Epilepsias dependientes de la vitamina B₆. Trastornos de los transportadores de la riboflavina <i>J.L. Peña Segura, L. Monge Galindo, J.P. García Íñiguez, M.S. López García, M.C. García Jiménez, F.J. López-Pisón</i>	1103
G. OTRAS ENFERMEDADES METABÓLICAS	
80. Síndrome de Fanconi <i>G. Ariceta Iraola, J. Rodríguez Soriano</i>	1113
81. Defectos del metabolismo de la creatina <i>E. Leão Teles, L. Almeida, L. Vilarinho</i>	1131
82. Enfermedades hereditarias del metabolismo de los neurotransmisores <i>M.D. Lluch Fernández, A. García Cazorla, A. Ormazábal Herrero</i>	1143
83. Déficiencia de α_1-antitripsina y otras serpinopatías. Manifestaciones pulmonares, hepáticas y sistémicas <i>D. González-Lamuño Leguina, M. García Fuentes</i>	1165
84. Drepanocitosis <i>J.R. Castro Conde, E. Doménech Martínez</i>	1181
85. Otras hemoglobinopatías hereditarias <i>R. López Almaraz, E. Doménech Martínez</i>	1201
86. Nuevos síndromes genético-metabólicos <i>L. Aquino Fariña, P. Sanjurjo Crespo</i>	1227
H. APÉNDICE	
<i>L. Aldámiz-Echevarría Azuara, M.C. García Jiménez F. Andrade Lodeiro, M. Llarena Fernández</i>	1281
ÍNDICE ALFABÉTICO	1307