



## Hipotonía e hiperamonemia para el diagnóstico oportuno de errores innatos del metabolismo

*Hypotonia and hyperammonemia for the timely diagnosis of inborn errors of metabolism*

José Luis González-Chávez,\* Omar Hernández-Vargas,\*  
Sofía Brenes-Guzmán,\* Susana Aideé González-Chávez‡

\* Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua; ‡ Laboratorio PABIOM, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, Chih., México.

### RESUMEN

**Introducción:** la detección temprana de pacientes con errores innatos del metabolismo (EIM) puede mejorar su pronóstico. Los signos y síntomas que presentan los pacientes con EIM son de ayuda para su identificación. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la capacidad diagnóstica de la hipotonía e hiperamonemia como indicadores de EIM en recién nacidos (RN). **Material y métodos:** estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron 74 RN atendidos en el área de Neonatología del Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua. Los pacientes contaban con registro de las características clínicas del tono muscular, determinación sérica de niveles de amonio y resultado del tamiz metabólico neonatal *ampliado*. La capacidad diagnóstica de los datos clínicos fue mediante sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). **Resultados:** se detectaron seis RN con EIM diferentes, con lo cual la prevalencia fue de 8.1%. Por grupo de EIM, las acidemias orgánicas fueron las más frecuentes. La hiperamonemia como marcador diagnóstico de EIM resultó con una sensibilidad de 100%, especificidad de 91.2%, VPP de 50% y VPN de 100%; mientras que los resultados para hipotonía fueron de 100%, 52.9%, 15.7% y 100%, respectivamente. **Conclusiones:** la hipotonía y particularmente la hiperamonemia pueden ser considerados como hallazgos clínicos útiles para la detección oportuna de EIM.

**Palabras clave:** hiperamonemia, hipotonía, recién nacidos, errores innatos del metabolismo, tamiz metabólico ampliado.

### ABSTRACT

**Introduction:** early detection of patients with inborn errors of metabolism (IEM) can improve their prognosis. Patients' signs and symptoms are helpful in identifying IEM. The objective of this study was to evaluate the diagnostic capacity of hypotonia and hyperammonemia as indicators of IEM in newborns. **Material and methods:** observational and retrospective study. A total of 74 newborns treated in the Neonatology area of the Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua were included. The patients had records of the characteristics of newborn muscle tone, determination of serum ammonia levels and the result of the expanded neonatal screening for metabolic disorders. The diagnostic capacity of the clinical data was based on sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). **Results:** six newborns with different IEM were detected; thus, the prevalence was 8.1%. By IEM group, organic acidemias were the most frequent. Hyperammonemia as a diagnostic marker IEM resulted in a sensitivity of 100%, specificity of 91.2%, PPV of 50% and NPV of 100%; while the results for hypotonia were 100%, 52.9%, 15.7% and 100%, respectively. **Conclusions:** hypotonia and particularly hyperammonemia can be considered useful clinical findings for early detection of IEM.

**Keywords:** hyperammonemia, hypotonia, newborns, inborn errors of metabolism, expanded neonatal screening.

**Correspondencia:** Susana Aideé González-Chávez, E-mail: susana\_glezch@hotmail.com

**Citar como:** González-Chávez JL, Hernández-Vargas O, Brenes-Guzmán S, González-Chávez SA. Hipotonía e hiperamonemia para el diagnóstico oportuno de errores innatos del metabolismo. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(1): 5-11. <https://dx.doi.org/10.35366/106853>

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades que se originan por la deficiencia o anomalía de una enzima o su cofactor que puede condicionar falta de metabolitos esenciales, o bien, acumulación de metabolitos tóxicos en el organismo.<sup>1</sup> La etiología de los EIM es principalmente atribuida a mutaciones en genes que codifican proteínas que funcionan en el metabolismo, la mayoría heredada en forma autosómica recesiva.<sup>2</sup>

El amonio (NH<sub>4</sub>) es uno de los principales agentes relacionados a patologías del metabolismo. Este metabolito nitrogenado que, en condiciones fisiológicas, se mantiene estable a través de la regulación de su producción y eliminación en el ciclo de la urea, en concentraciones elevadas es altamente tóxico.<sup>3</sup> La hiperamonemia se define como la elevación en niveles de amonio en plasma por arriba de los valores normales. El criterio hiperamonemia depende de la edad; > 50 μmol/L corresponde a niños mayores de un mes, mientras que el valor debe ser > 90 μmol/L para el periodo neonatal normal, incluyendo prematuros.<sup>4</sup>

En la hiperamonemia, el amoníaco cruza la barrera hematoencefálica y se incorpora a la glutamina por la glutamina sintetasa, la cual principalmente se localiza en los astrocitos cerebrales. Esta reacción amortiguadora conduce a edema cerebral citotóxico.<sup>5</sup> En los astrocitos se presenta inhibición de la deshidrogenasa alfa-cetoglutarato y depleción de los ácidos carboxílicos necesarios para la síntesis de la glutamina, lo que conduce a la parálisis del ciclo de Krebs.<sup>6</sup> La disminución de la expresión de los receptores de glutamato en los astrocitos induce aumento en sus concentraciones, lo cual puede conducir a crisis convulsivas, aumento en el flujo sanguíneo cerebral, pérdida de la autorregulación cerebral efectiva, desarrollo de edema cerebral e hipertensión intracraneana.<sup>7</sup>

El déficit enzimático en el ciclo de la urea es la causa de mayor frecuencia de las hiperamonemias graves, ya que representa 60% en el periodo neonatal,<sup>8</sup> mientras que otro 30% es por acidemias orgánicas. En este último grupo, los pacientes presentan acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, hiperlactacidemia y cetosis o cetonuria.<sup>9</sup> La acumulación de estos metabolitos pueden llevar a la encefalopatía secundaria a la inflamación central, cuya sospecha es fundamental para el manejo oportuno y prevención de comorbilidades. Las alteraciones del tono muscular son un signo cardinal de los cambios clínicos que se asocian a esta encefalopatía metabólica.<sup>10,11</sup>

El síndrome hipotónico neonatal (SHN) o hipotonía se define como la disminución de la resistencia muscular al movimiento pasivo en las cuatro extremidades, tronco y cuello, durante los primeros 28 días de vida extrauterina.<sup>12</sup> A pesar de que el músculo es capaz de mantener un tono constante con el control de un arco reflejo monosináptico simple, a nivel central, la formación reticular, los núcleos vestibulares, núcleo rojo, tectum y la corteza cerebral regulan el tono muscular a través de la médula espinal.<sup>13</sup> En la exploración neurológica del recién nacido (RN), el análisis del tono muscular es importante para la evaluación de la función neurológica y motora, observando la postura en descanso del RN y valorando la resistencia a los movimientos pasivos de las extremidades.<sup>14</sup>

Entre los trastornos de la beta-oxidación que producen hipotonía se encuentran: defectos del complejo II de la cadena respiratoria, síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia, trastornos del ciclo de la urea, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA), acidemias orgánicas, déficit múltiple de carboxilasas, atrofia girata, el síndrome de hiperornitinemia, homocitrulinuria e hiperamonemia, entre otros. Pero también, existen otros EIM que pueden condicionar hipotonía, sin elevación de amonio, como la tirosinemia, fenilcetonuria, fructosemia, galactosemia, entre otros.<sup>15,16</sup>

Entre las EIM que producen hiperamonemia se estima que las acidemias orgánicas tienen una incidencia de 1:100,000 habitantes.<sup>17</sup> El diagnóstico de éstas generalmente es complicado, ya que la presentación clínica es inespecífica y no se dispone de herramientas diagnósticas en la mayoría de los hospitales, por lo cual el tratamiento es tardío, ensombreciendo el pronóstico de estos pacientes. Por esta razón, la detección temprana de los EIM debería ser mediante el tamiz metabólico neonatal, sin embargo, en la actualidad en muchos países aún no se cuenta con esta herramienta diagnóstica para todas las enfermedades. Por ejemplo, en México está disponible la detección de EIM en RN, pero sólo para algunas enfermedades (hipotiroidismo congénito, galactosemia, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita y deficiencia de biotinidasa).<sup>18</sup> No obstante, las EIM no consideradas en este tamiz siguen siendo un reto para la práctica pediátrica tanto para el diagnóstico como para su manejo.

Por lo anterior, el presente estudio tuvo como objetivo determinar la probabilidad que tiene la presencia de hipotonía o hiperamonemia para el diagnóstico de EIM en RN atendidos en las áreas de cuidados intensivos, en el Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua (HIECH).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, comparativo y retrospectivo, que se llevó a cabo en el periodo de octubre de 2016 a diciembre de 2018. Se incluyeron RN de término de cero a 29 días de vida extrauterina, así como RN pretérmino de menos de 42 semanas de gestación corregidas atendidos en el área de neonatología. El HIECH corresponde a un hospital de tercer nivel de referencia, especializado en la atención de pacientes menores de 18 años, procedentes de unidades de primer y segundo nivel. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del mismo hospital.

Para la inclusión de los pacientes, en los expedientes deberían estar especificadas tanto las características clínicas del tono muscular como la determinación sérica de niveles de amonio y el resultado del tamiz metabólico neonatal *ampliado*. Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas mayores, pacientes con causa conocida de hipotonía y en quienes hubo errores en la toma de muestra para laboratorio.

De los expedientes también se registró el diagnóstico y motivo de ingreso al área de neonatología de cada paciente, como sepsis, dificultad respiratoria, prematuridad, hiperbilirrubinemia o crisis convulsivas. Quienes presentaron alguna malformación congénita fueron considerados como pacientes dismórficos, pero los neonatos con cardiopatías congénitas o con malformaciones anorrectales se consideraron de manera independiente. Como estado postparto se definió cuando los pacientes requirieron maniobras avanzadas de reanimación neonatal.

La detección de hipotonía fue realizada por el médico neonatólogo; para incluirlos en este estudio, en la nota médica debería estar consignado que había disminución del tono muscular en las cuatro extremidades, tronco y cuello, durante los primeros 28 días de vida extrauterina. La hiperamonemia fue definida con niveles de amonio  $> 110 \mu\text{mol/L}$ .

Con respecto a la determinación de niveles de amonio, su solicitud fue realizada a consideración del médico tratante; en general, la solicitud fue por sospecha de encefalopatía, por diagnóstico de sepsis sin mejoría con el manejo habitual, o bien, por alteraciones ácido-base con brecha aniónica elevada, sin causa aparente. La toma de muestra fue de sangre venosa, mediante ligadura, por la mañana con ayuno de seis horas en tubos; dicha muestra se depositó en tubo con ácido etilendiamino-tetraacético (EDTA), preservada hasta su análisis a  $4^\circ\text{C}$  y procesadas por método enzimático dentro de la primera hora de la extracción.

Para la realización del tamiz metabólico *ampliado* se utilizó muestra de sangre capilar del talón, además de muestra de orina, las cuales se depositaron en paleta de algodón. Este tamiz incluyó la identificación y cuantificación de aminoácidos, ácidos orgánicos en sangre y orina por espectrometría de masas en tándem, asimismo, se determinó la actividad de biotinidasa cualitativa, actividad de uridiltransferasa, galactosa total, hormona estimulante de tiroides, actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa cualitativa y prueba de tripsinógeno inmunorreactivo.

**Análisis estadístico.** Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentan con frecuencias simples y porcentajes, y las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartilar (RIC), ya que no tuvieron distribución normal.

En el análisis inferencial se empleó la prueba de  $\chi^2$  para comparar las variables cualitativas entre los grupos con y sin EIM; mientras que la comparación de las variables cuantitativas se empleó U de Mann-Whitney. Los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

Para evaluar la capacidad diagnóstica de la hiperamonemia e hipotonía para identificar EIM se calculó sensibilidad (Sn), especificidad (Ep), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), de acuerdo con el teorema de Bayes.<sup>19</sup> Los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 25.0 (IBM).

## RESULTADOS

De un total de 83 pacientes, 74 cumplieron con los criterios de selección. La mayor proporción de pacientes fueron del sexo masculino (49, 66.2%), cuya mediana de edad fue de 19 días, con una variación de cuatro a 98 días. Por tamiz metabólico se detectaron seis pacientes, cada uno con un tipo diferente de EIM (8.1%): hiperplasia suprarrenal congénita, EOOJA, hiperglicinemia no cetósica, acidemia propiónica, acidemia metilmalónica y acidemia orgánica no clasificada (*Tabla 1*). Como también se observa en la *Tabla 1*, los principales diagnósticos de ingreso fueron sepsis neonatal (20.2%), dificultad respiratoria (14.8%) y prematuridad (14.8%), sin haber diferencia en la frecuencia entre pacientes con y sin EIM.

### Comparación entre pacientes con y sin EIM

Como era esperado, los niveles de amonio fueron mayores en los pacientes con EIM: mediana  $156.5 \mu\text{mol/L}$

versus mediana 57.8  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.001$  (Tabla 1). Al clasificar por nivel de amonio se observó que los seis pacientes (100%) con EIM tuvieron hiperamonemia, en comparación con 8.8% ( $n = 6$ ) del grupo sin EIM ( $p < 0.001$ ).

Con respecto a la hipotonía, hubo 38 pacientes (51.4%) que la presentaron, pero también la proporción fue mayor entre quienes tuvieron alguna EIM (100 versus 47.1%,  $p = 0.002$ ).

En total, fueron 11 pacientes que tuvieron ambas condiciones (hiperamonemia e hipotonía), de los cuales seis (100%) eran los casos de EIM y cinco (7.9%) sin EIM.

En la Tabla 2 se describe el desempeño como prueba diagnóstica de hiperamonemia y de hipotonía para detectar casos de EIM. En general, se observa que una u otra condición identifica apropiadamente a pacientes con EIM (sensibilidad); sin embargo, la tasa de falsos

**Tabla 1:** Comparación de los pacientes con y sin errores innatos del metabolismo (EIM).

Variable	Población total (N = 74) n (%)	Con EIM (N = 6) n (%)	Sin EIM (N = 68) n (%)
Sexo			
Femenino	25 (33.8)	2 (33.3)	23 (33.8)
Masculino	49 (66.2)	4 (66.7)	45 (66.2)
Edad en días, [mediana (RIC)]	19.0 (12.0-29.5)	27.5 (15.8-35.0)	18.0 (12.0-26.8)
Hiperamonemia*			
Sí	12 (16.2)	6 (100)	6 (8.8)
No	62 (83.8)	0	62 (91.2)
Nivel de amonio ( $\mu\text{mol/L}$ ), [mediana (RIC)]	59.2 (39.0-82.4)	156.5 (117.7-507.0)	57.8 (38.9-76.0)
Hipotonía			
Sí	38 (51.4)	6 (100)	32 (47.1)
No	36 (48.6)	0	36 (52.9)
EIM			
Sí	6 (8.1)	6 (100)	0
No	68 (91.9)	0	68 (100)
Tipo de EIM			
Hiperplasia suprarrenal congénita	1 (1.4)	1 (16.7)	—
EOOJA	1 (1.4)	1 (16.7)	—
Hiperglicinemia no cetósica	1 (1.4)	1 (16.7)	—
Acidemia propiónica	1 (1.4)	1 (16.7)	—
Acidemia metilmalónica	1 (1.4)	1 (16.7)	—
Acidemia orgánica no clasificada	1 (1.4)	1 (16.7)	—
Diagnóstico de ingreso			
Sepsis neonatal	15 (20.2)	1 (16.7)	14 (20.6)
Dificultad respiratoria	11 (14.8)	1 (16.7)	10 (14.7)
Prematurez	11 (14.8)	1 (16.7)	10 (14.7)
Hiperbilirrubinemia	7 (9.4)	0	7 (10.3)
Crisis convulsiva	7 (9.4)	2 (33.3)	5 (7.4)
Deshidratación	5 (6.7)	1 (16.7)	4 (5.9)
Dismórfico	3 (4.0)	0	3 (4.4)
Cardiopatía	3 (4.0)	0	3 (4.4)
Malformación anorrectal	3 (4.0)	0	3 (4.4)
Estado postparto	2 (2.7)	0	2 (2.9)
Otros	7 (9.4)	0	7 (10.3)

\* Considerada en niveles plasmáticos de amonio  $> 110 \mu\text{mol/L}$  ( $190 \mu\text{g/dL}$ ).  
RIC = rango intercuartil. EOOJA = enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

**Tabla 2:** Capacidad diagnóstica de hipotonía e hiperamonemia para detección de errores innatos del metabolismo.

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %
Hipotonía	100	52.9	15.7	100
Hiperamonemia*	100	91.2	50.0	100
Hiperamonemia + hipotonía	100	92.6	54.5	100

\* Considerada en niveles plasmáticos de amonio > 110 µmol/L (190 µg/dL).

positivos es muy alta para ambas condiciones, por lo cual los VPP fueron bajos (50% para hiperamonemia y 15.7% para hipotonía). Pero se debe observar que el VPP mejoró (54.5%) cuando se analizaron los pacientes que tenían ambas condiciones.

Por último, se debe destacar que cuando los niveles de amonio son normales, es muy poco probable que los pacientes tengan alguno de los seis EIM que tuvieron nuestros pacientes, en vista de la alta especificidad (91.2%) y VPN (91.2%) que se obtuvieron. Lo anterior no ocurre para hipotonía.

## DISCUSIÓN

Los EIM son raros en lo individual, pero numerosos de manera colectiva cuando se consideran como causa de síntomas neurológicos en RN.<sup>12</sup> La espectrometría de masas en tándem así como los avances en la secuenciación de exomas y la metabolómica han permitido el diagnóstico presintomático para algunos EIM; sin embargo, la mayoría de las pruebas de detección neonatal son lentas y de alto costo.<sup>16,17</sup> En consecuencia, la detección de datos clínicos y de laboratorio específicos que nos orienten a su diagnóstico son necesarios antes de iniciar la secuencia de estudios de laboratorio para su identificación.<sup>13,18</sup>

Las manifestaciones clínicas de los EIM dependen del grado y del tipo de participación enzimática, pero todas comparten algunas características. La presentación más común de estas enfermedades son trastornos neurológicos, incluyendo retraso o regreso en el desarrollo psicomotor, tono muscular deficiente, mala succión y convulsiones, las cuales se presentan en aproximadamente 80%. La segunda presentación más común son síntomas gastrointestinales, que incluyen vómito, hepatomegalia, diarrea, aversión a los alimentos y deshidratación. Alrededor de la mitad de los casos de EIM presentan datos clínicos neurológicos y gastrointestinales anormales, por lo que cuando se

presenten en conjunto, este tipo de enfermedades debe incluirse en el diagnóstico diferencial.<sup>1</sup>

La hiperamonemia y la hipotonía han sido descritas como manifestaciones clínicas de diversos EIM.<sup>12,13,17,20</sup> El presente estudio confirma que estos dos datos clínicos son de mucha ayuda para identificar casos de EIM en neonatos, sugiriendo que deben ser considerados para lograr un diagnóstico oportuno. Cabe destacar que los seis pacientes que se identificaron con EIM tenían hipotonía e hiperamonemia, pero en su mayoría (n = 3) correspondieron a acidemias orgánicas (propiónica, metilmalónica y no clasificada), además de un caso de aminoacidopatía, EOOJA, otros pacientes con diagnóstico de hiperglicinemia no cetósica y el sexto fue hiperplasia suprarrenal congénita.

La prevalencia global de EIM ha sido previamente reportada por Waters D y cols.<sup>21</sup> en el año 2018, quienes a través de la revisión sistemática de estudios previos en diversos países reportan que las aminoacidopatías ocupan el primer lugar con 14.69 casos por cada 100,000 nacidos vivos, seguidas de las acidemias orgánicas con 8.71 casos por cada 100,000 nacidos vivos. Por su parte en México, Ibarra-González I y cols.<sup>22</sup> describen una prevalencia de EIM de 1:184, siendo la acidemia metilmalónica aislada la más frecuente, seguida de la EOOJA, trastornos del ciclo de la urea, acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica y acidemia isovalérica. En su estudio también informan que 90.9 y 72.7% de los neonatos presentaron hipotonía e hiperamonemia, respectivamente. De manera específica, comparando los diagnósticos de nuestro estudio (acidemia metilmalónica y EOOJA), la hipotonía fue un síntoma presente en todos los pacientes en ambos estudios; sin embargo, la hiperamonemia (presente en todos nuestros casos), en el otro estudio sólo se detectó en tres de los cuatro casos de acidemia metilmalónica y dos de los tres casos con EOOJA.

Es importante mencionar que la hipotonía o hiperamonemia forman parte de la presentación clínica de EIM, pero estas dos manifestaciones no fueron las

principales características clínicas de las seis enfermedades que se señalan en este estudio. En las acidemias orgánicas (metilmalónica y propiónica),<sup>23,24</sup> ambas manifestaciones se presentan en estos pacientes, pero no es común para la EOOJA,<sup>25,26</sup> hiperglicinemia no cetósica<sup>27</sup> e hiperplasia suprarrenal congénita.<sup>28</sup>

A pesar de lo señalado, se tiene que considerar que en este estudio se determinó que los seis pacientes con EIM tuvieron hiperamonemia; no obstante, al analizar el total de pacientes estudiados (n = 74), esta característica sólo estuvo presente en 16.2%, es decir, en 12 pacientes, y que solamente en la mitad se detectó alguna EIM (VPP = 50%), lo cual debe hacernos reflexionar que se deben descartar otras enfermedades que condicionen hiperamonemia. Esto mismo aplica para la hipotonía, ya que la presentó 51.4% de los RN estudiados (n = 38), por lo que no se puede considerar como una buena prueba diagnóstica para EIM, ya que la tasa de falsos positivos es muy alta, de ahí que el VPN fue de 15.7% (Tabla 2). Sin embargo, parece ser que la capacidad diagnóstica mejora cuando los pacientes con hipotonía también tienen hiperamonemia, dado que aumenta el VPP a 54.5%.

Los EIM causados por defectos enzimáticos que comprometen directa o indirectamente la actividad del ciclo de la urea son la principal causa de hiperamonemia en el periodo neonatal. Estas enfermedades están representadas principalmente por los defectos congénitos del ciclo de la urea, las acidurias orgánicas clásicas y los defectos de oxidación de los ácidos grasos mitocondriales.<sup>29,30</sup> Los síntomas de la hiperamonemia son principalmente neurológicos y, en la mayoría de los pacientes, son poco específicos, lo que ocasiona que se piense que estos pacientes tienen sepsis, lo que retrasa el diagnóstico. Habitualmente, una EIM sólo se considera después de observar que no hay cambio en los niveles de amonio a pesar del uso de antimicrobianos.<sup>31</sup>

Los datos clínicos de hiperamonemia principalmente son neurológicos, pero su magnitud depende de la cantidad y el tiempo que el amoníaco se encuentre en el cerebro.<sup>3</sup> Los niveles plasmáticos normales en RN a término y pretérmino son de  $45 \pm 9 \mu\text{mol/L}$  (de 80 a  $90 \mu\text{mol/L}$  es considerado el límite superior normal) y  $71 \pm 26 \mu\text{mol/L}$ , respectivamente. Se conoce que la sintomatología en el RN con niveles de amoníaco es por encima de  $100\text{-}150 \mu\text{mol/L}$ .<sup>32</sup> Por lo anterior, en nuestro estudio, el punto de corte para clasificar a los pacientes con y sin hiperamonemia fue de  $110 \mu\text{mol/L}$ .<sup>4</sup>

El presente estudio tiene limitaciones. El tamaño de la muestra fue pequeño con respecto al número

de casos de EIM, lo cual impacta en los cálculos de Sn, Es, VPP y VPN.<sup>19</sup> Además, los seis casos de EIM identificados son diferentes entre sí, en los cuales pueden haber otros signos que sean más frecuentes que la hiperamonemia o la hipotonía. Otro punto importante es que es un estudio retrospectivo y puede ser que, durante el periodo de estudio, hubiera más casos de EIM, pero su detección no fue posible porque no se solicitó tamiz metabólico.

## CONCLUSIONES

La presencia de hiperamonemia y de hipotonía en RN son datos clínicos útiles para detectar pacientes con diagnóstico de algún tipo de error innato del metabolismo.

## REFERENCIAS

- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. *Inborn errors of metabolism*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459183/>
- Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab*. 2019; 127(2): 117-121.
- Walker V. *Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders*. In: Advances in clinical chemistry [Internet]. Elsevier; 2014. 73-150. Available in: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242314000031>
- Murray RK, Harper HA. *Harper's illustrated biochemistry*. 26th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill; (A Lange Medical Book), 2003, 693.
- Stone WL, Basit H, Jaishankar GB. *Urea cycle disorders*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482363/>
- Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 472-472.
- Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol*. 2001; 25(1): 32-37.
- Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol*. 2004; 19(6): 439-442.
- Alfonso I, Papazian O, Valencia P. Hipotonía neonatal generalizada. *Rev Neurol*. 2003; 37(3): 228-239.
- Madhok SS, Shabbir N. Hypotonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562209/>
- Mercuri E, Pera MC, Brogna C. *Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions*. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019. p. 435-448. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640291000217>
- Ferreira CR, van Karnebeek CDM. *Inborn errors of metabolism*. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019. p. 449-481. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640291000229>
- Saudubray JM, García-Cazorla À. Inborn errors of metabolism overview. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(2): 179-208.
- Carrillo-Esper R, Noriega-Iriondo MF, Sánchez-García R. Amonio e hiperamonemia. Su significado clínico. *Rev Investig Medica Sur*. 2008; 15(3): 209-213.

15. Córdova VJA, Hernández AM, Ortiz DME, Martínez AL, Sotelo MJ, Limon LT et al. Tamiz neonatal detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. [Internet] Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2010. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/13774/TN\\_E\\_Innatos\\_Metabolismo.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/13774/TN_E_Innatos_Metabolismo.pdf)
16. Vernon HJ. Inborn errors of metabolism: advances in diagnosis and therapy. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(8): 778-782.
17. Kwon JM. Testing for inborn errors of metabolism. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2018; 24(1): 37-56.
18. Bijarnia-Mahay S, Kapoor S. Testing modalities for inborn errors of metabolism-what a clinician needs to know? *Indian Pediatr.* 2019; 56(9): 757-766.
19. Rendón-Macías ME, Valenzuela M, Villasís-Keever MA. Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67(2): 165-173.
20. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol.* 2015; 42(2): 413-439.
21. Waters D, Adey D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health.* 2018; 8(2): 021102.
22. Ibarra-González, Fernández-Lainez C, Reyes-González D, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, et al. Inborn errors of intermediary metabolism in critically ill Mexican newborns. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2014; 2: 232640981452964.
23. Luciani A, Denley MCS, Govers LP, Sorrentino V, Froese DS. Mitochondrial disease, mitophagy, and cellular distress in methylmalonic acidemia. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2021; 78(21-22): 6851-6867.
24. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: complications. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42(5): 730-744.
25. Hassan SA, Gupta V. *Maple syrup urine disease.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557773/>
26. Yang C, Chen T, Lei X, Liu Y, Xu M, Yang D. Progress of research on maple syrup disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2019; 36(7): 737-741.
27. Krawiec C, Goyal A. *Nonketotic hyperglycinemia.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556140/>
28. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2021; 186(1): R1-14.
29. Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in inherited metabolic diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2021. Available in: <https://link.springer.com/10.1007/s10571-021-01156-6>
30. Md AN. Neonatal presentations of metabolic disorders. *Neoreviews.* 2020; 21(10): e649-662.
31. Haberle J. Primary hyperammonemia: current diagnostic and therapeutic strategies. *J Mother Child.* 2020; 24(2): 32-38.
32. Ali R, Nagalli S. *Hyperammonemia.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557504/>

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.