



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO  
INTERMEDIO EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

**URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

PRESENTA:

**DRA. GRECIA CAROLINA TABOADA PÉREZ**

TUTOR:

**DRA. NURIA FRANCISCO REVILLA ESTIVILL**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**




**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO  
INTERMEDIO EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA"**




---

**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDEROS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DR. MARIO ALBERTO ACOSTA BASTIDAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

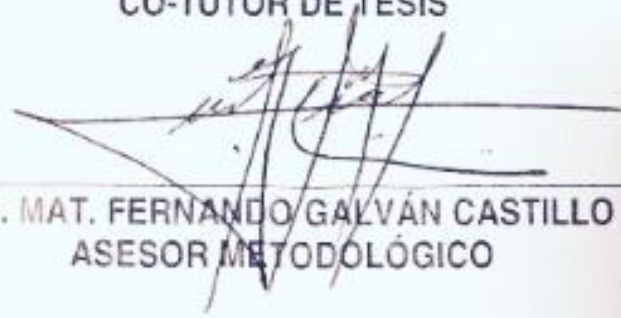


---

**DRA. NURIA FRANCISCO REVILLA ESTIVILL  
TUTOR DE TESIS**

---

**DRA. MARCELA VELA AMIEVA  
CO-TUTOR DE TESIS**



---

**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLÓGICO**

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	5
Epidemiología y estadística OMIM	5
Clasificación	6
Tamiz metabólico neonatal	7
Diagnóstico	8
Evaluación bioquímica	10
Estudios de gabinete:	11
Tratamiento	12
Soporte a metabolismo energético:	15
Eliminación de sustancias tóxicas	15
Control del desencadenante	17
Búsqueda y tratamiento de complicaciones específicas	17
Tratamiento específico	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	22
General	22
Específicos	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
Población a estudiar	23
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	23
Criterios de eliminación	23
Selección de expedientes	24
Análisis estadístico	24
RESULTADOS	25
1) PERFIL EPIDEMIOLOGICO	25
2) PERFIL CLINICO Y BIOQUÍMICO	32
3) TRATAMIENTO Y EVOLUCION	37
3.1 Comorbilidades y complicaciones en los pacientes con EIM.	38
3.2 Estancia intrahospitalaria y evolución clínica	39
3.3 Mortalidad	41
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFIA	49
ANEXOS	51

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo complejo de trastornos monogénicos, que característicamente afectan la síntesis o la degradación de biomoléculas y cuya principal consecuencia es la acumulación de compuestos tóxicos y déficit energético celular. Individualmente son raros, pero colectivamente representan una importante causa de morbi-mortalidad infantil, que afecta generalmente al sistema nervioso.<sup>1</sup> Se clasifican en: trastornos de metabolismo intermedio, trastornos de biosíntesis y degradación de moléculas complejas y trastornos del metabolismo de neurotransmisores (tabla 1)<sup>2</sup>.

La mayoría de los EIM se manifiestan en la edad pediátrica, desde las primeras horas de vida hasta la adolescencia, con síntomas y signos similares a otras patologías, lo cual dificulta el diagnóstico.<sup>3</sup> No reconocerlas conduce a la muerte, descompensación metabólica, o secuelas importantes siendo las más frecuentes la discapacidad intelectual<sup>4</sup>,<sup>5</sup>.

La prevención de estas secuelas con un diagnóstico oportuno es el enorme desafío al que se enfrentan los pediatras. Con este objetivo es necesario que los clínicos estén familiarizados con los síntomas y signos más comunes en los EIM, para poder iniciar el tratamiento y referencia oportunos y adecuados<sup>4</sup>.

## **ANTECEDENTES**

Los trastornos metabólicos congénitos resultan de la ausencia o anomalía de una enzima o cofactor, promoviendo la acumulación o deficiencia de metabolitos específicos. El pronóstico de los pacientes con EIM depende del reconocimiento de signos y síntomas de la enfermedad metabólica, evaluación y tratamiento temprano así como referencia a centros especializados en dichos trastornos. El retraso en el diagnóstico puede resultar en descompensación metabólica aguda, crónica intermitente o progresiva, secuelas (entre ellas la más frecuente es la lesión neurológica) o muerte.

### **Epidemiología y estadística OMIM**

Se estima que, de manera colectiva, los EIM afectan a 1 de cada 500 a 1,500 recién nacidos, dependiendo de la fuente. La presencia de estos trastornos entre los niños enfermos es aún mayor <sup>3,5-8</sup>. Sin embargo, dada su dificultad diagnóstica, su frecuencia generalmente está subestimada.

Habitualmente, los datos robustos sobre la frecuencia de los EIM provienen de la información generada por los sistemas de tamizaje (cribado) neonatal ampliado (TNA) y se sabe que existen diferencias en la prevalencia de los EIM dependiendo de la etnicidad de la población analizada <sup>9,10</sup>. Actualmente contamos con la fuente estadística “*Online Mendelian Inheritance in Man*” (OMIM, <https://www.omim.org>), en la que hasta abril del 2017 se han reportado 669 EIM identificados.

Muchos EIM se revelan en el periodo neonatal o cercano a éste, sin embargo, se ha encontrado que hasta en un 50% de ellos se llegan a manifestar durante la infancia tardía o la edad adulta <sup>11, 12</sup>.

En México estos padecimientos han sido poco estudiados, no existen registros nacionales, su detección mediante el TNA no es obligatoria y en general se desconoce su frecuencia, tanto en la población de recién nacidos vivos como entre los niños enfermos. Estudios previos realizados en nuestra institución señalan a las acidemias orgánicas y a los defectos del ciclo de la urea como los más frecuentes <sup>2</sup>.

## Clasificación

Existen varias clasificaciones de los EIM. Por utilidad clínica se ha elegido la descrita por Hoffman et al, que los agrupa en: trastornos de metabolismo intermedio, trastornos de biosíntesis y degradación de moléculas complejas, y trastorno del metabolismo de neurotransmisores (tabla 1) <sup>2</sup>.

Tabla 1. Clasificación de Errores Innatos del Metabolismo

<b>Trastornos de metabolismo intermedio</b>	<b>Trastornos de biosíntesis y degradación de moléculas complejas</b>	<b>Trastornos del metabolismo de neurotransmisores</b>
Metabolismo y transporte de aminoácidos	Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas	Trastorno del metabolismo de glicina y serina
Beta oxidación de ácidos grasos y cetogénesis	Trastornos del almacenamiento lisosomal	Trastorno del metabolismo de aminos biogénicas y uterina
Trastorno y metabolismo de carbohidratos	Trastornos peroxisomales	Trastornos del metabolismo gamma-aminobutirato
Trastornos relacionados a vitaminas	Trastornos del metabolismo de isoprenoide y esterol	Otros (epilepsia dependientes de piridoxina o ácido folínico, deficiencia de sulfato oxidasa)
Trastornos del metabolismo de péptidos	Trastornos del metabolismo del grupo Hem- y ácidos biliares	
Trastornos del metabolismo mineral	Trastornos de glucosilación	
Trastornos del metabolismo energético mitocondrial	Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas	

La inmensa mayoría de los pacientes con EIM que presentan una descompensación aguda que deba ser sospechada y tratada inicialmente en los Departamentos de Urgencias, corresponden a errores de metabolismo intermedio, a los cuales se enfoca el presente estudio. Los EIM intermedio se clasifican a su vez, de acuerdo con la fisiopatología, en EIM de intoxicación o déficit energético de acuerdo con el cuadro clínico predominante (tabla 2) <sup>2</sup>.

Tabla 2. Clasificación de los EIM intermedio y ejemplos

<b>Trastornos que dan intoxicación</b>	<b>Deficiencia en metabolismo energético</b>
<b>Alteración catabolismo de aminoácidos:</b> Fenilcetonuria Enfermedad del jarabe de maple Homocistinuria Tirosinemia  <b>Síntesis y transporte de aminoácidos</b> Serina, prolina ornitina/prolina  <b>Acidemias orgánicas</b> Metilmalónica Propiónica Isovalérica Valérica  <b>Trastornos del ciclo de la urea</b>  <b>Trastornos del metabolismo de carbohidratos:</b> - Galactosemia - Fructosemia  <b>Síntesis y catabolismo de neurotransmisores</b>  <b>Intoxicaciones por metales</b> Enfermedad de Wilson, Menkes, Hemocromatosis Porfirias  <b>Trastornos del metabolismo de lípidos</b>	<b>MITOCONDRIALES</b>  <b>Acidemias lácticas congénitas:</b> - Defectos en el transportador de piruvato - Déficit de piruvato carboxilasa - Déficit de piruvato deshidrogenasa - Defectos del ciclo de Krebs  <b>Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial</b>  <b>Defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos (mecanismo mixto del déficit de energía e intoxicación)</b>  <b>Defectos de cuerpos cetónicos</b>  <b>CITOPLASMÁTICAS</b>  <b>Trastornos del metabolismo del glucógeno</b>  <b>Defectos de cetogénesis y cetolisis</b>  <b>Trastornos de la glucolisis y gluconeogénesis</b>  <b>Trastornos con hiperinsulinismo</b>  <b>Metabolismo de la creatina</b>  <b>Metabolismo vía de la pentosa fosfato</b>

### Tamiz metabólico neonatal

Los recién nacidos pueden presentar un tamiz metabólico positivo para errores innatos del metabolismo aun antes de manifestaciones clínicas, sin embargo, los programas de tamiz metabólico, así como su aplicación obligatoria, varían de país a país. Dichos programas han incrementado la detección de EIM, pero no se puede confiar en ellos de manera exclusiva, tanto por su limitado espectro como por un porcentaje muy variable de falsos positivos y falsos negativos, usualmente asociados a una mala técnica de recolección, cuando son realizados muy temprano, o influenciados por medicamentos o transfusiones



El programa de tamizaje obligatorio en México incluye exclusivamente 5 enfermedades: hipotiroidismo, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia y fenilcetonuria <sup>16</sup>.

## **Diagnóstico**

La historia clínica es una herramienta fundamental para el diagnóstico de los EIM, nos puede hablar de episodios previos de descompensación metabólica, identificar los potenciales desencadenantes de los eventos, historia familiar o personas en la familia con manifestaciones parecidas. El médico debe estar consciente de que las manifestaciones iniciales de los EIM pueden ocurrir a cualquier edad. <sup>15</sup>

La historia clínica puede orientarse con preguntas específicas:

### *1) Antecedentes heredofamiliares*

1.1) Consanguinidad: Con pocas excepciones, la mayoría de los EIM son de origen autosómico recesivo. Otros patrones de transmisión genética incluyen:

a) Herencia ligada al X: deficiencia de ornitina transcarbamilasa, síndrome de Hunter, adrenoleucodistrofia ligada al X, deficiencia de transportador de carnitina. b) Herencia mitocondrial: MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a EVC), MERFF (epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas) y NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa).

1.2) Individuos afectados de manera similar.

1.3) Muertes tempranas en niños con disfunción neurológica, cardíaca o hepática. 1.4) Sepsis o muertes inexplicables en hermanos o familiares masculinos relacionados en rama materna.

### *2) Historia personal previa o actual de:*

2.1) Vómitos recurrentes (antecedentes de dificultad para la alimentación, diagnósticos como intolerancia a la lactosa, estenosis hipertrófica de píloro, alergia a la proteína de leche de vaca, complicaciones quirúrgicas o postquirúrgicas).

2.2) Ingresos a hospitalización por letargo, deshidratación con rápida respuesta a infusiones intravenosas o glucosa.

- 2.3) Hipoglucemia recurrente.
- 2.4) Descompensación metabólica desproporcionada a la severidad de la enfermedad.
- 2.5) Retraso en el neurodesarrollo, con o sin pérdida de hitos, cambios en el comportamiento, psicosis o coma.
- 2.6) Letargo matutino (después de ayuno prolongado).
- 2.7) Falla de medro.
- 2.8) Rechazo a carbohidratos o proteínas.
- 2.9) Diarrea, que se relaciona con intolerancia a carbohidratos o alteraciones mitocondriales.
- 10) Historia personal o familiar de eventos trombóticos (sugestivo de homocistinuria).
- 11) Episodios de dolor abdominal, que ocurre en enfermedad de Fabry y porfirias hepáticas.
- 12) Fotofobia, indicación de cicatrización corneal que ocurre en la cistinosis y en tirosinemia tipo 2.
- 13) Calambres musculares después del ejercicio, sugestivo de alteraciones de la beta oxidación, glucogenosis musculares y otras alteraciones del almacenamiento del glucógeno, o deficiencia de mioadenilato desaminasa.

Algunos EIM se pueden desencadenar tras circunstancias específicas, por lo que se debe hacer énfasis en cuestiones como:

- a) Infecciones, fiebre, ayuno o cualquier estado catabólico, ya que pueden desencadenar descompensación en trastornos de aminoácidos, acidemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, trastornos de glucogenolisis o gluconeogénesis.
- b) Ingesta de azúcares específicos (galactosemia, intolerancia hereditaria a fructosa, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial).
- c) Ingesta de proteínas, que puede desencadenar alteraciones en el ciclo de la urea, acidemias orgánicas, trastornos de aminoácidos e hiperinsulinismo con hiperamonemia.
- d) Introducción de alimentación complementaria (cereales, jugo de frutas, puré de frutas o carnes), con afección en EIM de los carbohidratos, defectos del ciclo de la urea y acidemias orgánicas.

- e) Eventos de anestesia o cirugía pueden desencadenar eventos trombóticos en homocistinuria en complemento con periodos de ayuno.
- f) Ejercicio excesivo
- g) Relación con el ciclo menstrual o periodo postparto.

### **Evaluación bioquímica**

Para el diagnóstico confirmatorio de EIM se cuenta con

- a) Análisis de metabolitos específicos en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo.
- b) Análisis bioquímicos de actividad enzimática en piel, eritrocitos, leucocitos, músculo, hígado.
- c) Análisis a nivel cromosómico y de ADN.

Sin embargo, como abordaje inicial se debe realizar el perfil metabólico básico que incluye la medición de: lactato, pH, bicarbonato, brecha aniónica (anión gap), amonio y glucosa en sangre, y determinación de cetonas en orina.

Siempre que se detecte hipoglucemia, (que se encuentra comúnmente en defectos del metabolismo energético, pero también puede encontrarse en alteraciones del metabolismo de ácidos grasos, particularmente en deficiencia de acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena media) se debe buscar la presencia o ausencia de cetonas en orina <sup>11, 15</sup>.

Llevando de manera relacionada las mediciones de los diversos marcadores mencionados anteriormente, se han desarrollado algoritmos que pueden orientar al diagnóstico (figura 1 y 2 en anexos).

Dependiendo del tipo de EIM y los órganos blanco afectados, el abordaje diagnóstico específico puede incluir punción lumbar, aspirado de médula ósea, biopsia muscular entre otros, sin embargo éstos se encuentran más allá del alcance de las actividades necesarias para establecer el abordaje y tratamiento de éstos pacientes en los Departamentos de Urgencias.

### **Estudios de gabinete:**

En general, no se requiere de estudios de gabinete para el diagnóstico de EIM. La mayor parte de dichos estudios se realizan para completar la evaluación de los órganos y sistemas que presentan sintomatología de la afección primaria y/o de sus secuelas, por ejemplo a nivel cardiovascular (electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma) o neurológico.

- a) Electroencefalograma (EEG): Algunos EIM pueden presentar un patrón característico, como en la hiperglicinemia no cetósica en la que se encuentran ipsarritmias o brote-supresión.
- b) Tomografía axial computada de cerebro o imagen por resonancia magnética: donde se pueden observar por ejemplo edema cerebral en casos con hiperamonemia o cambios en ganglios basales en enfermedad de Leigh<sup>11</sup>.

Es importante señalar que, además de un desconocimiento general de estas patologías por médicos de primer contacto (médicos generales, familiares, pediatras, urgenciólogos), la dificultad diagnóstica aumenta ya que:

- a) No todos los neonatos son analizados con tamiz metabólico ampliado.
- b) Por la existencia de falsos negativos, aún cuando se haya realizado TMA, no todos los pacientes serán diagnosticados.
- c) El cuadro clínico es inespecífico y se confunde fácilmente con muchas patologías pediátricas más frecuentes
- d) Dentro de los eventos desencadenantes de descompensación se encuentran estados de catabolismo como infecciones, fiebre, consumo incrementado de proteínas o ayuno, que *per sé* enmascaran el cuadro metabólico.
- e) La presentación inicial en adolescentes y adultos puede ser con manifestaciones psiquiátricas.
- f) Aún cuando se sospeche la posibilidad de EIM, frecuentemente se retrasa el tratamiento por esperar resultados de estudios avanzados.

Los objetivos generales del abordaje diagnóstico-terapéutico son:

- 1) Identificar la alteración metabólica
- 2) Evitar la muerte

- 3) Evitar o limitar secuelas
- 4) Integrar al individuo a la sociedad

### **Tratamiento**

El tratamiento de los pacientes con EIM puede ser de tipo:

1. Agudo
  - 1.1) Descompensaciones (tanto de pacientes ya conocidos como en el debut del padecimiento)
  - 1.2) Situaciones programadas de estrés
2. Crónico

En el presente estudio nos enfocamos al paciente en situación aguda no programada, y puede presentarse como:

- 1) Intoxicación aguda
- 2) Déficit energético
- 3) Complicaciones por inmunodeficiencia
- 4) Complicaciones específicas

Los objetivos del abordaje y tratamiento de los pacientes con EIM en el Departamento de Urgencias son:

- a) SOSPECHA
- b) Estabilización
- c) Eliminación de sustancias tóxicas
- d) Soporte metabolismo energético
- e) Control de desencadenantes
- f) Prevención, búsqueda y tratamiento de complicaciones específicas
- g) Medidas de estudio y/o tratamiento específico

El abordaje inicial y tratamiento de las descompensaciones agudas en el Departamento de Urgencias se hace de acuerdo al esquema establecido en el programa de soporte vital avanzado en pediatría (valoración inicial, primaria, secundaria y terciaria).

Al identificar o sospechar de un error innato del metabolismo con cuadro de descompensación aguda se establecen una serie de medidas específicas. Tanto en los pacientes con un diagnóstico ya confirmado de EIM y de aquellos con sospecha, existen puntos comunes. En ambos es prioritario el manejo intensivo orientado a corregir o evitar el catabolismo y medidas para corregir la intoxicación y/o déficit energético, así como la corrección de causas desencadenantes. La evaluación intencionada debe ser siempre sistémica y sistemática.<sup>13,14</sup>

Los aspectos particulares en la estabilización inicial de los pacientes con EIM de metabolismo intermedio en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría (INP) incluyen:

**A (vía aérea) y B (ventilación):** verificar y mantener permeabilidad, y vigilar depresión respiratoria especialmente en todo paciente con alteración neurológica. La taquipnea generalmente es silente –sin datos de dificultad respiratoria-, secundaria a acidosis metabólica..

**C (circulación):** siempre valorar estado de hidratación, manteniendo en mente que puede haber deshidratación multifactorial y subclínica (por acúmulo de toxinas estos pacientes presentan comportamiento de estados hiperosmolares) y mantener esquemas individualizados con monitorización estrecha de peso, balance, uresis, densidad urinaria, osmolaridad. Se debe buscar intencionadamente datos de miocardiopatías e isquemia y en homocistinuria y defectos del ciclo de la urea, buscar datos de trombosis venosa profunda.

En el INP, si no hay contraindicación, el aporte de líquidos intravenosos, enterales o mixtos se inicia de 1.5 a 2 veces el requerimiento basal para la edad.

**D (neurológico):** identificar irritabilidad, alteraciones del estado de consciencia, movimientos anormales, hipotonía, convulsiones, coma, y buscar disfunción de tallo cerebral (apnea, sialorrea, alteraciones de la deglución), relacionadas a alteraciones mitocondriales, leucinosi, y defectos del ciclo de la urea.

Descartar intencionadamente edema cerebral, y dar tratamiento intensivo de crisis convulsivas para detener catabolismo y limitar daño.

En los casos de edema cerebral, evitar líquidos hipotónicos, y realizar monitorización y control estrecho de osmolaridad.

Los anticonvulsivantes de elección son del grupo de benzodiazepinas y el levetiracetam (no interacción con estudios metabólicos).

**E (exposición, toma de paraclínicos, evaluación y estabilización)** Es importante buscar otros datos específicos como: ictericia, olores particulares (pies sudados o jarabe de maple), dolor abdominal (búsqueda de pancreatitis).

En la estabilización metabólica los puntos más relevantes incluyen:

1.- Corrección de bicarbonato solamente en caso de inestabilidad hemodinámica y acidosis  $<7.00-7.10$  o acidosis metabólica con anión gap normal (por ejemplo en acidosis tubular renal asociada a acidemia orgánica). Especialmente en pacientes con hiperamonemia es preferible mantener una acidosis leve persistente. Sobre tratar la acidosis conlleva riesgo de acidosis cerebral paradójica, cambios osmolares y edema cerebral, además de que hay mayor toxicidad por disociación del  $\text{NH}_4$ . El tratamiento con líquidos, además de la restitución de volumen, favorece la excreción renal de toxinas, lo que a su vez corrige la acidosis.

2.- En caso de hiperglucemia asociada o no al alto aporte de glucosa, no se disminuye el aporte, si no que se inicia infusión de insulina a  $0.02 \text{ U/kg/hr}$  con incrementos según requerimientos para mantener glicemia central entre  $100-150 \text{ mg/dL}$ , lo que además permite favorecer el anabolismo.

### **Soporte a metabolismo energético:**

Evitar el ayuno siempre que sea posible.

- 1) Aporte hipercalórico: iniciar en 100 cal/kg, e incrementar a tolerancia a 130 cal/kg/d) y de ser necesario completar por sonda de alimentación o gastrostomía. El mínimo tolerable de ingesta es el 85% de la indicación.
- 2) Dieta elemental idealmente por no más de 48 horas. Reintroducción paulatina de proteínas a lo largo de 3 - 4 días según EIM.
- 3) Aporte de glucosa kilo minuto para mantener requerimientos calóricos que eviten el catabolismo, dependiendo de la edad del paciente y estado de gravedad, así como la etiología de la descompensación metabólica. En general para lactantes y preescolares se sugieren aportes de 6-12 mg/kgmin, siendo mayor a menor edad.
- 4) Inicio empírico de cofactores y carnitina en dosis mayores descritas en la literatura: se incrementa en base al uso habitual hasta el doble desde el inicio en un manejo crítico. Contraindicaciones: Trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga o del ciclo de la carnitina (en estos casos se producen metabolitos cardiotóxicos).
- 5) Vitaminas: Probar sistemáticamente megadosis de vitaminas específicas en sospecha de EIM dependientes de vitaminas. La respuesta puede verse enmascarada por multiterapia simultánea. La respuesta a las vitaminas suele ser más favorable en aquellos pacientes que tienen una actividad enzimática residual mayor y que generalmente tienen una presentación tardía o más benigna de la enfermedad.

### **Eliminación de sustancias tóxicas**

Se debe tratar la intoxicación simultáneamente al disminuir la producción del tóxico (evitando y corrigiendo catabolismo) y favoreciendo su eliminación:

- A) Incrementar excreción: renal (ácido metilmalónico, hipurato, acilcarnitinas) y/o por vías alternas.
- B) Farmacológico (principalmente quelantes por tubo digestivo para amonio): Benzoato/fenilbutirato/fenilacetato de sodio, lactulosa y neomicina o rifaximina (tabla 3).



Tabla 3. Quelantes

MEDICAMENTOS	DOSIS	COMENTARIOS
<b>Benzoato de sodio</b>	200-400mgkgdía o 5.5 gm <sup>2</sup> scdía VO, IV, IC	Dividir 3-4 tomas.
<b>Fenilbutirato/ Fenilaceato</b>	250-600mgkgdía o 10.13gm <sup>2</sup> scdía Dividir en 4-6 tomas. Dosis máxima 20 g/día.	El fenilbutirato es la prodroga que se convierte en fenilacetato. Al combinarse con glutamina sirve como sustituto de la urea y se excreta en orina, acarreado moles de nitrógeno. Cada g contiene 125mg de sodio.
<b>Neomicina</b>	50-100mgkgdía o 2.5-7 gr/m <sup>2</sup> sc/día VO	Dividir en 3-4 tomas. Dosis máxima 12 gr/día
<b>Lactulosa</b>	1mlkgdo o 20g cada 6 a 8 hrs VO	Dividir en 3-4 tomas. Dosis máxima 45ml/día. Dosis inicial 2.5-10 ml/día en lactantes, 40-90ml/día en niños.
<b>Ucephan</b>		(Benzoato de sodio + faenilbutirato)

### Hiperamonemia:

En hiperamonemia >250 mol/L sin respuesta pronta a medicamentos (4-6 horas), pacientes neonatos o con amonio >350mol/L, considerar tempranamente métodos de eliminación extrarrenal.

- 1) Métodos de eliminación extrarrenal: Diálisis peritoneal, hemofiltración, hemodiálisis o exanguinotransfusión, principalmente para la depuración de amonio, leucina y aminoácidos ramificados. Estas técnicas no han sido de utilidad en acidemia metilmalónica dado que la depuración renal espontánea es del doble de la obtenida por métodos de diálisis.
- 2) Hemofiltración / hemodiafiltración: Alta tolerancia en recién nacidos con falla o inestabilidad hemodinámica, disfunción orgánica múltiple, y/o estados hipercatabólicos. Permite anabolismo efectivo mediante el uso de grandes volúmenes de nutrición parenteral sin riesgo de hipervolemia; sin embargo, requiere técnicas e infraestructura de circulación extracorpórea. Las sesiones de 18-48 horas obtienen remoción de toxinas en 8-10 horas sin rebote sistémico.
- 3) Hemodiálisis: No ha modificado sobrevida a largo plazo en hiperamonemia (principalmente por la dificultad para obtener anabolismo temprano)
- 4) Exanguinotransfusión: de utilidad en pacientes con leucinosis (enfermedad de jarabe de arce), acidemias metilmalónica, propiónica, isovalérica y ocasionalmente defectos de ciclo de la urea. Puede ser en ciclo único, repetido

(cada 4 – 6 horas) o continuo (600 ml/Kg para 16 horas) y debe ser lento para evitar hemólisis y maximizar remoción de tóxicos.

### **Control del desencadenante**

Las causas más frecuentes de descompensación metabólica incluyen todos aquellos eventos que sobrecargan la vía metabólica afectada ya sea por incremento de sustratos (introducción de alimentos nuevos o trasgresiones dietéticas) y/o aquellos que condicionan estrés metabólico y estimulan el catabolismo (ayuno, infección, trauma, cirugía, vacunas, ejercicio, fiebre, cambios climáticos, entre otros).

Los procesos infecciosos favorecen y perpetúan el catabolismo, sinónimo de falla al tratamiento. Frecuentemente estos procesos pueden ser “asintomáticos” o su cuadro clínico estar enmascarado por los datos del descontrol metabólico, por lo que deben ser buscados intencionadamente. Al estar comprometidos los mecanismos de energía celular, además de los fenómenos de toxicidad, se debe considerar a todo paciente con EIM como inmunodeprimido e iniciar tratamiento empírico temprano. Algunos EIM presentan mayor riesgo de infecciones específicas, como las micosis (candidiasis) oral y de tracto digestivo en las acidemias orgánicas.

### **Búsqueda y tratamiento de complicaciones específicas**

Éstas dependen del tipo de EIM, frecuentemente son subclínicas o están enmascaradas por el cuadro de descompensación metabólica por lo que requieren un alto grado de sospecha y búsqueda específica. Algunos ejemplos son:

1. Defectos de beta oxidación: miocardiopatías
2. Acidemias orgánicas: Pancreatitis, necrosis ganglios basales
3. Insuficiencia renal
4. Fracturas, alteraciones óseas
5. Dolor

### **Tratamiento específico**

En presencia de pacientes con EIM ya conocido:

**a) Error en el ciclo de la urea:** corrección de hiperamonemia con disminución del aporte proteico entre 50 y 100% (en el protocolo propuesto del servicio, se opta por la abstinencia total de aporte proteico las primeras 24 horas) y aumentar el aporte calórico al menos entre 10 y 20% a base de carbohidratos. Benzoato de sodio, citrulina como sustituto de arginina intravenosa.

**b) Acidemias orgánicas (metilmalónica y propiónica):** pueden presentar acidosis, neutropenia, hiperamonemia, complicaciones neurológicas por afección de ganglios basales, pancreatitis y cardiomiopatías. La corrección de la acidosis debe ser cautelosa, especialmente en presencia de hiperamonemia. Incremento de la dosis habitual de carnitina.

**c) Defectos de beta oxidación:** con dicho trastorno existe el peligro de presentar hipoglucemias, afección cardíaca y muscular, rabdomiolisis, miocardiopatía, arritmias cardíacas y falla hepática. Se debe iniciar aporte de líquidos y glucosa oral o intravenosa, en la fase aguda se recomienda suspender aporte lipídico y recordar la contraindicación de triglicéridos de cadena media. Se debe continuar el suplemento de carnitina. En casos de hiperamonemia se utilizan medidas anti-amonio generales y de ser necesario se agrega carbamilglutamato.

Los EIM pueden requerir vitaminas, coenzimas y/o cofactores específicos (tablas 4 y 5), y de acuerdo con los recursos disponibles y el tipo específico de EIM, se inician los suplementos enzimáticos y dietas específicas.

Tabla 4. Cofactores de tratamiento para EIM (13):

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Indicaciones</b>
<b>Arginina HCl 10%</b>	210 a 600 mg/kg/día IV	Defectos del ciclo de la urea
<b>Carnitina</b>	50 a 400 mg/kg/día en 3-4 dosis IV o VO	Acidemias orgánicas, Defectos del metabolismo de ácidos grasos
<b>Citrulina</b>	100-600mg/kg/día	Defectos del ciclo de la urea

Tabla 5. Vitaminas

<b>Vitaminas</b>	<b>DOSIS</b>	<b>EIM</b>
<b>Tiamina (B1)</b>	25 – 100 mg/kg/día VO, IV, IM	Deficiencia piruvato deshidrogenasa (acidosis láctica)
<b>Rivoflavina (B2)</b>	20 – 40 mg/día	Acidemia glutárica
<b>Piridoxina (B6)</b>	100 mg/día cada 24 hrs IV	Epilepsia por déficit de Piridoxina
<b>Biotina ( B7)</b>	5-40mg/día VO	Acidemia propionica, defectos de aminoácidos, defecto múltiple de carboxilasas, defectos de piruvato carboxilasa
<b>Cobalamina (B12)</b>	1-2 mg/día	Acidemia metilmalónica

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los EIM son un grupo heterogéneo de alteraciones metabólicas, que se presentan en aproximadamente 1 de cada 1,000 nacidos vivos, sin embargo en la mayor parte de los centros hospitalarios y Departamentos de Urgencias, tienen un importante subregistro.

Aunque estos pacientes requieren ser atendidos en hospitales de tercer nivel de atención, su sospecha y diagnóstico presuncional deben ser realizados por médicos de todos los niveles de atención.

A pesar de la importancia del reconocimiento temprano y manejo oportuno para tratar correctamente y prevenir complicaciones agudas y crónicas, en general existe un gran desconocimiento del tema.

Se estudiaron estas enfermedades en el Departamento de Urgencias, ya que frecuentemente es allí donde se tiene el primer contacto y donde se debe plantear de manera inicial el diagnóstico presuntivo y la decisión de implementar el manejo intensivo orientado.

## **JUSTIFICACIÓN**

Se requiere obtener información de pacientes con EIM intermedio descompensado que ingresan a un Departamento de Urgencias de centros nacionales, debido a:

1. la escasa información estadística existente en México,
2. la poca familiaridad de los médicos de primer contacto con estas patologías,
3. la ausencia de un protocolo universal de diagnóstico y tratamiento,
4. que no se ha estudiado la respuesta al esquema de abordaje y tratamiento que se implementa en nuestro servicio, y
5. las graves consecuencias en morbi-mortalidad para los pacientes,

Esto permitirá:

- a) dejar en evidencia que se trata de una patología de presentación más frecuente de lo que se está consciente;
- b) conocer el perfil clínico-epidemiológico de su presentación y evolución en respuesta al tratamiento;
- c) concientizar acerca de las consecuencias en morbimortalidad del retraso en diagnóstico y tratamiento; e
- d) iniciar un proceso de validación de la guía de abordaje y manejo inicial utilizada en nuestro servicio.

Por lo anterior, se realizó un estudio de los aspectos más importantes en epidemiología, morbimortalidad y respuesta al tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de EIM intermedio atendidos durante un periodo de 18 meses en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de EIM intermedio atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y particularmente en el Departamento de Urgencias entre el 1° de diciembre del 2015 al 31 de mayo del 2017.

### **Específicos**

Con respecto a los pacientes con EIM intermedio que ingresaron al Departamento de Urgencias del INP durante el periodo de estudio:

- a) Describir la distribución por grupo etáreo y sexo.
- b) Conocer el número de casos atendidos, nuevos y subsecuentes.
- c) Conocer las manifestaciones clínicas al ingreso.
- d) Describir el perfil bioquímico (cifras y características) de las variables metabólicas al ingreso y en respuesta al tratamiento.
- e) Conocer el tiempo de estancia y la evolución hospitalaria.
- f) Conocer la morbilidad (afecciones a diferentes órganos y sistemas), asociada.
- g) Describir el número y causas de mortalidad.
- h) Conocer el diagnóstico específico y la distribución por tipo de enfermedad (aminoacidopatías, acidemias orgánicas, defectos de beta oxidación de los ácidos grasos, etc.).
- i) Describir el tratamiento recibido.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio: observacional, retrospectivo, descriptivo. El estudio se clasifica como investigación de riesgo mínimo y cumple con los principios generales de la declaración de Helsinki y fue autorizado por el Comité Académico del Instituto Nacional de Pediatría.

### **Población a estudiar**

Pacientes con diagnóstico confirmado de EIM, de diagnóstico nuevo o subsecuente, atendidos en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría del 01 de diciembre del 2015 al 31 de mayo del 2017.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes pediátricos de 0 días a 17 años 11 meses de edad

Diagnóstico de EIM **intermedio**

Descompensación metabólica

Cualquier sexo, femenino y masculino.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes sin expediente clínico completo.

### **Criterios de eliminación**

Pacientes con sospecha clínica de EIM sin análisis bioquímico de confirmación diagnóstica o en quienes se descartó el diagnóstico.

Pacientes con diagnóstico de EIM con sospecha clínica de descompensación metabólica en quienes se descartó mediante análisis bioquímico.

Pacientes que se perdieron al seguimiento.



### **Selección de expedientes**

Se realizó búsqueda de los expedientes en el archivo clínico y expediente electrónico de Medsys y base de datos de WinLab, del Instituto Nacional de Pediatría de pacientes atendidos durante el periodo de 31 diciembre 2015 a 31 de Mayo de 2017 y que cuenten con diagnóstico de EIM intermedio de acuerdo con las siguientes claves de la clasificación de CIE10:

E70-E72: Aminoácidos

E73-E74: Carbohidratos

E75: Lípidos

E76-E78: Combinaciones

E79-E90: otros desórdenes metabólicos

Se seleccionaron aquellos pacientes que fueron atendidos en el Departamento de Urgencias. En los expedientes seleccionados se verificaron criterios de selección y se procedió a la recolección de datos.

Se revisaron las libretas de censo de la prehospitalización y hospitalización del Departamento de Urgencias y del laboratorio de Errores Innatos de Metabolismo para descartar omisiones en los listados de expedientes provistos por Archivo Clínico.

### **Análisis estadístico**

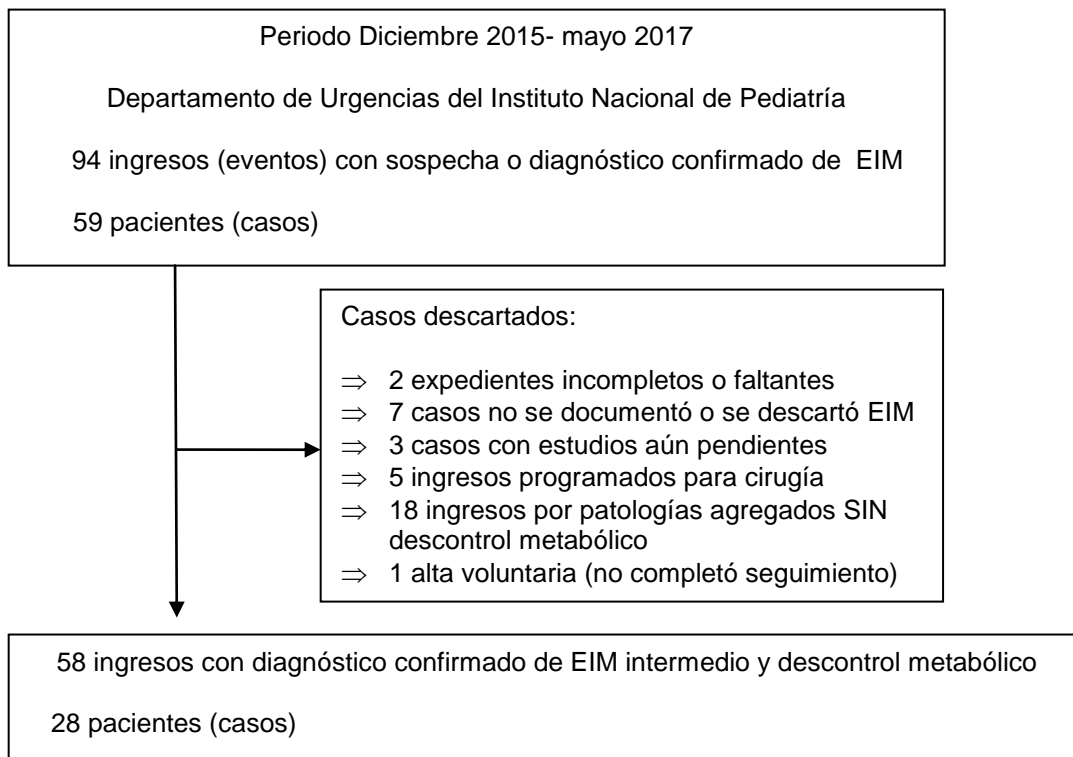
Se realizó estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables cuantitativas continuas se describieron como media +/- desviación estándar con intervalo de confianza 95% ó descripción de la mediana, así como de la distribución. Las variables ordinales y categóricas se describen como número y porcentaje. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

## RESULTADOS

### 1) PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Durante el periodo de 18 meses comprendidos entre el 1° de diciembre de 2015 y el 31 de mayo 2017, se atendieron un total de 94 ingresos con sospecha o diagnóstico confirmado de error innato de metabolismo (94 eventos en 59 pacientes) en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría. De ellos, se descartaron un total de 36 eventos por no cumplir criterios de ingreso o contar con criterios de exclusión o eliminación para el estudio de acuerdo a lo que se muestra en la siguiente figura.

Figura 3. Selección de pacientes para el estudio.



De los 36 eventos eliminados cabe destacar que únicamente en 7 casos se descartó el diagnóstico sospechado de EIM por tamiz metabólico ampliado y en 3 pacientes aún continúan pendientes los resultados por el laboratorio especializado. En uno de los 7

casos en quienes no se confirmó el diagnóstico aún tiene sospecha de alteración en ciclo alto de la urea, sin embargo, no se cuenta con el reactivo a estudiar por lo que se decidió eliminar. 18 eventos de pacientes nuevos y subsecuentes fueron ingresados por diferentes patologías pero no presentaron descompensación metabólica, incluyendo 5 casos ingresados por cirugías programadas sin sufrir descompensación durante el internamiento.

Finalmente se incluyeron 58 eventos de 28 pacientes distintos (que serán mencionados en este texto como pacientes o casos).

En la tabla 6 se presenta el número y porcentaje de ingresos con diferentes ejemplos de patologías atendidas en el servicio de Urgencias Pediátricas del Instituto Nacional de Pediatría durante el mismo periodo de tiempo de nuestro estudio, a fin de ubicar y poder comparar la frecuencia relativa de los ingresos de pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio.

Se presenta el número total de eventos de ingreso por cada patología así como el porcentaje con respecto a total de ingresos durante el periodo ( $n=21,791$ ) y con respecto a un subgrupo en el que se eliminaron los ingresos por patologías quirúrgicas, por accidentes (traumatismos e intoxicaciones) y las correspondientes al grupo de pacientes hematooncológicos, a fin de tener una aproximación de lo que correspondería a ingresos por patologías médicas (es decir no quirúrgicas, no accidentes) generales ( $n =13,322$ ).

Tabla 6. Ejemplos de patologías atendidas en el Departamento de Urgencias en el periodo de diciembre 2015- mayo 2017

<b>Diagnóstico</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Patología médica general* n = 13,322</b>	<b>Total n = 21,791</b>
Traumatismos e intoxicaciones	5412		24.8 %
Hematooncológicos	1963		9 %
Quirúrgicos	1094		5 %
Patología respiratoria infecciosa y no infecciosa	3949	29.6%	9%
Infecciones no respiratorias	1687	12.7%	7.7%
Púrpura de Henoch **	224	1.68 %	1.03 %
Síndrome nefrótico **	130	0.98 %	0.6 %
Mordedura por perro	127	0.95 %	0.58 %
Enfermedad de Kawasaki **	120	0.90 %	0.55 %
Púrpura trombocitopénica **	101	0.76 %	0.46 %
<b><i>Errores Innatos de Metabolismo Ingresos totales sospecha o confirmados</i></b>	<b>94</b>	<b>0.71 %</b>	<b>0.43 %</b>
Insuficiencia renal crónica**	78	0.59 %	0.35 %
BRUE	76	0.57 %	0.35 %
<b><i>Errores Innatos de Metabolismo Ingresos **</i></b>	<b>58</b>	<b>0.44%</b>	<b>0.28%</b>
Invaginación intestinal	53	0.40 %	0.24 %
Pancreatitis**	47	0.35 %	0.22 %
Hepatitis	42	0.32 %	0.19 %
Lupus eritematoso sistémico**	41	0.31 %	0.18 %
<b><i>Errores Innatos de Metabolismo Pacientes</i></b>	<b>28</b>	<b>0.21%</b>	<b>0.13%</b>
Ingesta de cáusticos	29	0.22 %	0.13 %
Inmunodeficiencias**	26	0.20 %	0.12 %
Hiperplasia suprarrenal	21	0.16 %	0.1%
Guillian Barré	19	0.14 %	0.09 %
Fibrosis quística**	19	0.14 %	0.09 %
Miositis	12	0.09 %	0.06 %
HIV**	12	0.09 %	0.05 %
Ingesta de pila	8	0.06 %	0.04 %

\* Elimina accidentes (traumatismos e intoxicaciones), patología quirúrgica y pacientes hematooncológicos\*;

\*\* Incluyen casos nuevos y recaídas.

En el mismo periodo, los EIM constituyeron el 45.3% (58 de 128 casos) de las patologías del grupo de enfermedades metabólicas primarias o en estudio (sin otra causa evidente al ingreso).

En este estudio se denominaron como casos o eventos nuevos a aquellos internamientos de pacientes en quienes se hizo el diagnóstico en el primer internamiento registrado durante el periodo de estudio (n=13), y casos o eventos subsecuentes a los

correspondientes a los ingresos de pacientes con diagnóstico previo corroborado en el Instituto de EIM intermedio (n=15 casos y n=45 eventos).

De los 28 pacientes incluidos, 12 (42.8%) fueron del sexo femeninos y 16 (57.2%) masculinos. Sin embargo, de los 58 eventos incluidos, 18 (31%) fueron del sexo femenino y 40 (69%) masculino. Esta diferencia de proporciones, aunque no alcanza significancia estadística, se debió al mayor número de eventos de descompensación por paciente por año entre los varones.

Tabla 7. Distribución de sexo por casos nuevos y subsecuentes.

	<b>Femenino Número (%)</b>	<b>Masculino Número (%)</b>	<b>Total</b>
<b>Casos nuevos</b>	5 (38.5%)	8 (61.5%)	13 (46.4%)
<b>Subsecuentes</b>	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15 (53.6%)
<b>Total incluidos</b>	12 (42.9%)	16 (57.1%)	28 (100%)

Este comportamiento persiste al analizar la totalidad de los casos ingresados durante ese periodo, teniendo una diferencia significativa mayor de casos en varones cuando se toman en cuenta el número de reingresos (tabla 8).

Tabla 8. Distribución por sexo y número de eventos de descompensación.

	<b>Femenino Número (%)</b>	<b>Masculino Número (%)</b>	<b>Total de eventos</b>
Total ingresados	27 (28.7%)	67 (71.3%)	94
Total incluidos			
Pacientes	12 (42.9%)	16 (57.1%)	28
Eventos	18 (31%)	40 (69%)	58

El número de ingresos por descompensación metabólica osciló entre 1 y 5 eventos por paciente por año. Los pacientes nuevos tuvieron una media de ingresos por paciente por año de  $1.85 \pm 0.4$  (con un IC95% 0.93-2.72, mediana 1, intervalo 1-5) muy similar a la de los subsecuentes, que tuvieron una media de  $1.6 \pm 0.23$  (con IC95% 1.1-2.1, mediana 1, intervalo 1-4). Los valores máximos de los intervalos están dados por 2 pacientes, en

quienes el número de eventos totales de ingresos por descompensación metabólica en el periodo de estudio fue mayor. En un paciente (masculino, caso nuevo, con diagnóstico de acidemia metilmalónica) se registraron un total de 9 ingresos en el periodo de estudio. De este mismo paciente el total de ingresos hospitalarios fue de 12, 3 de los cuales se eliminaron por no haber presentado descontrol metabólico. El segundo paciente (masculino, caso subsecuente, también con diagnóstico de acidemia metilmalónica) se registraron 7 eventos totales.

En las siguientes tablas (9-10) se describe la distribución de los pacientes nuevos y subsecuentes por número de ingresos por año, sexo y grupo de edad.

Tabla 9. Número de eventos de descompensación por paciente por año, analizados según el sexo

Número de eventos de descompensación por año	Femenino Número (%) n=12	Masculino Número (%) n=16	Total de eventos n=28
1	9 (75%)	9 (56%)	18 (64%)
2	3 (25%)	2 (12.5)	5 (17%)
3	0	2 (12.5)	2 (7%)
4	0	1 (0.6%)	1 (3.5%)
5	0	2 (12.5%)	2 (7%)

Tabla10. Pacientes con errores innatos del metabolismo nuevos, subsecuentes y número de eventos de descompensación por grupo de edad y sexo.

Edad	Casos nuevos n = 13			Pacientes n = 28			Total Eventos n= 58		
	F	M	T	F	M	T	F	M	T
Edad (meses)									
Media ± DS	12.2 ±7.9	12.7 ± 7.1		27.7±11.4	39.7±13.9		44.1±11.4	31.4±6	
IC 95%	-7.8 a34.2	- 3.9 a 9.4		2.3 - 53.2	10 - 69.5		20.1-68.1	19.3-43.5	
Mediana	3	8		10	16.5		33.5	20	
Intervalo	0 a 42	0 a 60		0 a 127	0 a 212		0 a 150	0 a 212	
Neonato (0-28 días)	1	3	4	1	3	4	1	3	4
Lactante menor (1-12 meses)	2	2	4	5	3	8	5	5	10
Lactante mayor (1-3 años)	1	2	3	1	5	6	3	24	27
Preescolar (4-5 años)	1	1	2	3	2	5	6	4	10
Escolar (6-12 años)				2	2	4	2	3	5
Adolescente (13-17 años)					1	1	1	1	2
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>28</b>	<b>18</b>	<b>40</b>	<b>58</b>

En relación a los diagnósticos específicos y por grupo diagnóstico de los pacientes que fueron incluidos en el estudio, se presenta la información correspondiente al total de pacientes (n=28), y se subdivide por casos nuevos (n=13) y subsecuentes (n=15). Así mismo, se presenta la distribución de diagnósticos en el total de eventos incluidos (n=58) y se incluyó también la información de los casos ya conocidos que fueron eliminados para una mejor descripción del fenómeno.

Tabla 11. Número de casos de pacientes con EIM, por diagnóstico específico y por grupo diagnóstico.

Grupo diagnóstico	Diagnósticos  <i>n</i> =	Casos No.(%)				
		C 28	N 13	S 15	T 58	E
<b>INTOXICACION</b>						
Catabolismo de aminoácidos (a.a)	Enfermedad de orina de jarabe de arce o leucinosis (EOJM)	3	3	0	3	1
	Hiperglicinemia no cetósica (NKH)	2	0	2	2	
	Tirosinemia I	<b>5</b>	<b>3</b>		<b>5 (8.6%)</b>	
Síntesis /transporte de a.a	Cistinosis	2	1	1	2	1
Acidemias orgánicas	Acidemia glutárica tipo II (AG II)	1		1	3	1
	Acidemia metil-malónica (AMM)	6	5	1	22	4
	Acidemia propiónica (AP)	3	0	3	7	2
	Deficiencia de cobalamina				0	1
	<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>5</b>		<b>32 (55.2%)</b>	
Ciclo de la urea	Argininemia	4	2	2	7	3
	Citrulinemia				0	1
	Def. de ornitín transcarbamilasa (OTC)	2	1	1	3	1
	Hiperalaninemia				0	1
	Ciclo de la urea alto no determinado				0	1
	<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>3</b>		<b>10 (17.2%)</b>	
Neurotransmisores	Def. de piruvil tetrahidrobiopterina sintetasa (PTPS) (de la síntesis de BH4)	1		1	1	1
Metales	Enfermedad de Menkes				0	2
	Enfermedad de Wilson				0	1
Metabolismo de lípidos	Hipertrigliceridemia	1	0		<b>4 (6.9%)</b>	1
<b>METABOLISMO ENERGÉTICO</b>						
<b>MITOCONDRIALES</b>						
Acidemias lácticas	Acidemia láctica congénita vs trastorno de beta oxidación				0	1
Cadena respiratoria mitocondrial	Citopatía mitocondrial	1		1	1	1
Beta oxidación de ácidos grasos	Deficiencia de Carnitin-palmitoil transferasa hepática (CPT1A)	1	1		1	
<b>CITOPLASMATICOS</b>						
Cetogénesis y cetolisis	Acidemia 3 hidroxi-3 metil glutarica Def. de 3 hidroxi-3 metil glutamil liasa	1			<b>2 (3.4%)</b>	1 1
Totales		28	13	15	58	

C= Número total de pacientes;

N= Número de casos nuevos,

D= número total de eventos de descontrol o descompensación en pacientes ya conocidos o subsecuentes,

T= total de eventos incluidos,

E= Casos eliminados.



De los grupos diagnósticos de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, cuerpos cetónicos, glucógeno, glucólisis y gluconeogénesis, hiperinsulinismo, metabolismo de creatina y de la pentosa fosfato no se registró ningún caso en el periodo de estudio.

## 2) PERFIL CLÍNICO Y BIOQUÍMICO

En este trabajo encontramos que los principales factores desencadenantes que originaron la descompensación metabólica, tanto en los casos iniciales como en los subsecuentes fueron las infecciones, y en segundo lugar el ayuno (tabla 12). Es importante mencionar que las causas de descompensación infecciosa predominaron en el grupo de pacientes con acidemias orgánicas (29.3%) y en segundo lugar en los pacientes con defectos del ciclo de la urea (8.6%).

Tabla 12. Factores desencadenantes de la descompensación en los pacientes con EIM nuevos y subsecuentes,

<b>Factor desencadenante</b>	<b>Casos nuevos (%)</b>	<b>Subsecuentes (%)</b>	<b>Total de eventos (%)</b>
Ayuno por indicación médica	1 (7.6%)	2 (4.4%)	3 (5.1%)
Ayuno por decisión paciente/cuidador o por rechazo a la vía oral	4 (30.7%)	8 (17.7%)	12 (20.6%)
Infecciones	9 (69.2%)	22 (48.8%)	31 (53.4)
Omisión de tratamiento farmacológico	0	2 (4.4%)	2 (3.4%)
Omisión de tratamiento nutricional	0	2 (4.4%)	2 (3.4%)
Omisión de ambos (farmacológico y nutricional)	0	1 (2.2%)	1 (1.7%)

En las tablas siguientes se presenta el perfil bioquímico de los pacientes nuevos y subsecuentes, así como los valores de los parámetros metabólicos séricos.

Tabla 13. Características bioquímicas en los pacientes con EIM nuevos y con descompensación subsecuente.

		<b>Nuevos</b> <b>n = 13</b>	<b>Subsecuentes</b> <b>n = 45</b>	<b>Total de eventos</b> <b>n = 58</b>
Acidosis *	número (%)	9 (69.2%)	23 (51.1%)	32 (55.1%)
	pH	Media ± DS IC 95% Mediana Intervalo	7.28 ± 0.05 7.17 - 7.38 7.28 7.06 - 7.48	7.34 ± 0.02 7.30 - 7.38 7.37 7.00 - 7.51
Bicarbonato	Media±DS IC 95% Mediana Intervalo	13.7 ±1.75 9.8 - 17.6 15 3 – 21	14.0 ±1.1 11.9 - 16.8 14.5 1 - 26	
Hiperamonemia*	número (%)	7 (53.8%)	22 (48.8%)	27 (46.6%)
Amonio sérico	Media±DS IC 95% Mediana Intervalo	122.9 ± 82.9 26.7 - 49 136.5 20 – 760	93.4 ± 13.7 65.6 - 121.2 58 14 – 365	
Hiperlactatemia*	número (%)	6 (46.2%)	14 (31.1%)	20 (34.4%)
Lactato sérico	Media±DS IC 95% Mediana Intervalo	4.4 ±1.12 1.8 a 6.9 3.5 1.8 – 14	3.0 ±0.3 2.4 - 3.7 2.6 1 - 7.7	
Hipoglucemia *	número (%)	2 (15.3%)	4 (8.8%)	6 (10.3%)
Glicemia	Media±DS IC 95% Mediana Intervalo	113.8 ±20.4 68.9 a 158.8 91 29 - 297	112.5 ±7.1 98.1 – 127 101 63 - 220	

\* Número de pacientes con el trastorno metabólico (%)

En las características de perfil clínico y bioquímico, tanto en pacientes nuevos como subsecuentes predominó la acidosis como manifestación metabólica en el 55.1% de ellos, seguida de hiperamonemia en el 46.6% de los casos. Llama la atención que la hipoglucemia sólo se presentó en el 10.3% de los pacientes.

En cuanto a las causas de descompensación analizadas por diagnóstico se encontró:

- a) Defectos del catabolismo de aminoácidos: infección en 5 ocasiones, ayuno decisión paciente/cuidador o por rechazo a la vía oral en 2 ocasiones, omisión de tratamiento en dieta 1 ocasión.
- b) Acidemias orgánicas: 17 casos de infección, 4 casos de ayuno por decisión paciente/cuidador o por rechazo a la vía oral, 1 caso de ayuno por indicación médica, omisión de la dieta en 1 caso, omisión de medicamentos en 1 caso.
- c) En defectos del ciclo de la urea: 6 infectados, ayuno por decisión paciente/cuidador o por rechazo a la vía oral en 3 ocasiones, ayuno por indicación médica en 1 ocasión, omisión de medicamentos en 1 ocasión.
- d) Defectos de neurotransmisores 1 caso de infección.
- e) Defectos de la beta oxidación 1 caso de ayuno por el paciente.
- f) Trastorno de cetogénesis y cetolisis con descompensación por cuadro infeccioso.
- g) Defectos del metabolismo de los lípidos con desencadenantes por ayuno del paciente.

Los signos y síntomas clínicos que se presentaron con mayor frecuencia, de acuerdo con el grupo diagnóstico fueron:

- **Defectos del catabolismo de aminoácidos:** vómitos, hiperamonemia, acidosis, hipoglucemia, crisis convulsivas.
- **Defectos de la síntesis de transporte de aminoácidos:** acidosis, hiperlactatemia, otras manifestaciones.
- **Acidemias orgánicas:** acidosis, hiperamonemia, hiperlactatemia, crisis convulsivas, hipoglucemia, otras manifestaciones.
- **Defectos del ciclo de la urea:** hiperamonemia, crisis convulsivas, acidosis, vomitos, hiperlactatemia, hipoglucemia.
- **Defecto de neurotransmisores:** hiperamonemia, vómitos, otras manifestaciones.
- **Cadena respiratoria mitocondrial:** hiperlactatemia, crisis convulsivas, vómitos, otros datos clínicos.

- **Beta oxidación acidosis:** hiperamonemia, crisis convulsivas, vómitos y otras manifestaciones.
- **Trastornos de cetogénesis y cetolisis:** acidosis, hiperlactatemia, otras manifestaciones.

Tabla 14. Características bioquímicas en los pacientes con EIM, por grupo diagnóstico.

Clasificación por grupo de EIM	Acidosis	Hiper-amonemia	Hiper-lactatemia	Hipo-glucemia	Crisis convulsivas	Otros datos clínicos
Defectos del catabolismo de aminoácidos (a.a)	1 (3%)	2 (6%)		1 (16%)	1 (20%)	3 (8%)
Defectos de síntesis y transporte de a.a	2 (6%)		1 (5%)			1 (2%)
Acidemias orgánicas	22 (68%)	18 (62%)	15 (75%)	4 (66%)	1 (10%)	23 (62%)
Defectos del ciclo de la urea	4 (12.5)	7 (24%)	2 (10%)	1 (16%)	2 (40%)	6 (16%)
Defectos en neurotransmisores		1 (3%)				1 (2%)
Cadena respiratoria mitocondrial			1 (5%)		1 (2%)	1 (2%)
Defectos de beta oxidación de ácidos grasos	1 (3%)	1 (3%)				1 (2%)
Trastornos de cetogénesis y cetolisis	2 (12.5%)		1 (5%)			1 (2%)
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>29</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>37</b>

Los diagnósticos de ingreso se clasificaron de acuerdo con el aparato o sistema afectado a fin de agruparlos (tabla 15)

Tabla 15. Número y causa de ingreso en los pacientes con EIM

<b>Motivos de ingreso</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Choque	3	5.2
Choque y cuadro gastrointestinal	1	1.7
Choque, falla hepática	1	1.7
Patología dermatológica	2	3.4
Cuadro gastrointestinal	8	13.8
Cuadro gastrointestinal y falla hepática	1	1.7
Cuadro gastrointestinal y datos neurológicos	2	3.4
Cuadro clínico datos hematológicos	1	1.7
Descompensación metabólica	19	32.8
Cuadro clínico datos neurológicos	4	6.9
Causas quirúrgicas	2	3.4
Cuadros respiratorios	11	19.0
Cuadro respiratorio y gastrointestinal	1	1.7
Cuadro respiratorio y neurológico	2	3.4
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

Se observó que la principal causa de descompensación fue de tipo metabólica, seguida de cuadros de origen gastrointestinal (22.4%), mismo que se presentó solo o combinado con síntomas neurológicos o respiratorios. Este comportamiento se mantuvo tanto en los casos nuevos como en los subsecuentes.

De los motivos de ingreso que se describen de manera específica de acuerdo a la clasificación de EIM tenemos que en los defectos del catabolismo de aminoácidos 2 por patología dermatológica, 1 cuadro gastrointestinal con falla hepática, 2 por descompensación metabólica. Acidemias orgánicas se ingresaron por choque en 3 ocasiones, choque y cuadro gastrointestinal, 4 cuadros gastrointestinales, cuadro gastrointestinal y manifestaciones neurológicas, 1 caso de manifestaciones hematológicas, 8 descompensaciones metabólicas, 1 cuadro de patología quirúrgica, 10 casos de problema respiratorio, 1 cuadro respiratorio y gastrointestinal en conjunto, 2 cuadros respiratorios con manifestaciones neurológicas. En defectos del ciclo de la urea 2 cuadros gastrointestinales, un cuadro gastrointestinal con datos neurológicos, 3 descompensaciones metabólicas, 4 cuadros neurológicos. En defectos de neurotransmisores 1 cuadro gastrointestinal. Defecto de la beta oxidación presentó 1 caso de choque y falla hepática. En trastorno de cetogénesis y cetolisis se describe 1 cuadro de

descompensación metabólica y 1 cuadro respiratorio. En defectos del metabolismo de los lípidos se describen 4 eventos de descompensación metabólica.

### 3) TRATAMIENTO Y EVOLUCION

Las características principales del tratamiento que recibieron los pacientes durante las primeras 24 horas de estancia hospitalaria, se muestran en las tabla 16 y 17. Se analizaron los tratamientos, al ingreso y durante la estancia intrahospitalaria, evaluando el aporte de líquidos tanto por kg de peso, como por superficie corporal y por calorías metabolizadas.

Tabla 16. Tratamiento utilizado en los pacientes con EIM, nuevos y casos subsecuentes, durante las primeras 48 horas del internamiento.

	Casos nuevos	Casos subsecuentes	Todos los eventos
Líquidos totales (medias) Por kg/día Por m2 de superficie corporal	125 mlkgdía 1668.4 ml	178 mlkgdía 3142.9ml	162 mlkgdía 2995.4 ml
Glucosa (mg/kg/minuto)	6	7	7
Dieta desde el ingreso Número de pacientes Líquidos por kg/d vía oral (promedio) Líquidos por kg/d vía oral (promedio)	6 108.6 16	42 109.6 102	48 109.5 87
Ayuno por indicación médica Número de pacientes Horas (promedio)	9 48	16 22	25 27
Diálisis			
- Peritoneal	1	0	1
- Hemodiálisis	0	0	0
- Exanguineotransfusión	0	0	0

Tabla 17. Tratamiento utilizado en los pacientes con EIM, nuevos, y casos subsecuentes, durante las primeras 48 horas del internamiento.

		Casos nuevos	Casos subsecuentes	Todos los eventos
HCO <sub>3</sub>	No	5	26	31
	Si	8	19	27
Benzoato	No	3	14	17
	Si	10	31	41
Tiempo en horas (promedio)		31	87	56
Carnitina	No	4	14	18
	Si	9	31	40
Enzimas *	No	12	42	54
	Si	1 Valina+isoleucina	3 Sapropterina Mercaptoetilamina Nitisinona	4
Insulina	No	4	9	13
	Si	9	36	45

Insulina de 0.01 a 0.35 UI/kg/hr el manejo de insulina fue dinámico de acuerdo a glucemias, por lo que no se cuenta con una dosis media confiable ni tiempo de administración.

### 3.1 Comorbilidades y complicaciones en los pacientes con EIM.

En este trabajo también se analizaron las comorbilidades de este grupo de pacientes, tanto en los casos nuevos como en los subsecuentes. De igual forma se registraron todas aquellas complicaciones médicas graves que se presentaron durante su estancia hospitalaria. Los datos obtenidos se presentan en las tablas 18 y 19.

Tabla 18. Principales comorbilidades encontradas en los pacientes con EIM, tanto casos nuevos como subsecuentes.

Patología	Nuevos N= 13	Subsecuentes N= 45	Total de eventos N= 58
<b>Renal</b>	3 (23%)	6 (13.3%)	9 (15.5%)
<b>Cardiaca</b>	1 (7%)	4 (8.8%)	5 (8.6%)
<b>Hematológica</b>	1 (7%)	3 (6.6%)	4 (6.8%)
<b>Hepática</b>	3 (23%)	1 (2.2%)	4 (6.8%)
<b>Neurológica</b>	4 (30%)	17 (37.7%)	21 (36.3%)

Tabla 19. Complicaciones graves presentadas durante la estancia hospitalaria en los

	<b>Casos nuevos n=13</b>	<b>Subsecuentes n=45</b>	<b>Total n=58</b>
<b>Ventilación mecánica</b>	7 (53%)	3 (6%)	10 (17%)
<b>Choque</b>	4 (30%)	5 (11%)	9 (15%)
<b>Síndrome de disfunción orgánica múltiple</b>	4 (30%)	2 (4%)	6 (10%)
<b>Infección asociada a cuidados de la salud</b>	3 (23%)	3 (6%)	6 (10%)
<b>Desequilibrio hidroelectrolítico</b>	5 (38%)	8 (17%)	13 (22%)
<b>Hiperamonemia</b>	11 (84%)	26 (57%)	37 (63%)

### 3.2 Estancia intrahospitalaria y evolución clínica

Tabla 20. Días de estancia intrahospitalaria

		<b>Nuevos n = 13</b>	<b>Subsecuentes n = 45</b>	<b>Total de eventos n = 58</b>
Días de estancia intrahospitalaria	Media±DS IC 95% Mediana Intervalo	23.1 ± 8.7 4.2 -41.9 13 2-115	7.6 ± 4.7 4.7 – 10.4 5 1 - 44	11.1 ± 17.8   1 - 115

\* Número de pacientes con el trastorno metabólico (%)

Se desglosan los días de estancia hospitalaria por género encontrando promedio de días de estancia hospitalaria de 16.7 en femeninos y 8.4 en masculinos.

Según tipo de evento, se encontró que los casos nuevos tenían una estancia hospitalaria de 23 días en promedio y los pacientes subsecuentes un promedio de 7.5 días. Por grupo estáneo se encontraron estancias hospitalarias promedio en los neonatos de 24 días, lactantes menores 8.5 días, lactantes mayores 5 días, preescolares 7 días, escolares 3 días y adolescentes 3.5 días.



Según la clasificación de EIM, se registró una media de días de estancia intrahospitalaria (DEIH),

- de 29 en los defectos del catabolismo de los aminoácidos,
- 16.2 DEIH en los defectos del ciclo de la urea,
- 13 DEIH en los defectos de la beta oxidación,
- 9 DEIH en los defectos de la síntesis y transporte de aminoácidos,
- 9 DEIH en los defectos de neurotransmisores,
- 8.5 DEIH en las acidemias orgánicas,
- 3.5 DEIH en los defectos del metabolismo de los lípidos,
- 3 DEIH en los defectos de la cadena mitocondrial, y
- 1.5 DEIH en los trastornos de la cetogénesis y cetolisis.

De manera independiente se analizaron los DEIH con respecto al apego del los componentes del algoritmo de tratamiento, encontrando que:

- a) apego al aporte de líquidos 16.6 DEIH y sin apego a 45.6 DEIH;
- b) con apego al algoritmo de GKM permanecen 9.9 DEIH y sin apego 17.6 DEIH;
- c) apego al inicio temprano de dieta 9.2 DEIH, sin apego 25 DEIH;
- d) apego al aporte de Carnitina 8.4 DEIH y sin carnitina 8.4 DEIH;
- e) algoritmo de bicarbonato con y sin apego 11 DEIH.

Tabla 21. Causas de egreso

	Tipo de caso (nuevo o subsecuente)		
	Casos nuevos	Casos subsecuentes	Total
	Número (porcentaje)	Número (porcentaje)	Número (porcentaje)
Fallecimiento	4 (30%)	1 (2%)	5 (8%)
Mejoría	9 (79%)	44 (97%)	53 (91%)

### 3.3 Mortalidad

Fallecieron en total 5 de 28 pacientes (17.8%), correspondientes al 8.6% de los 58 eventos de internamiento. 4 de 13 casos nuevos (30.8%). Se documentaron como causas de de fallecimiento: acidosis, choque, falla hepática, falla orgánica múltiple y la enfermedad de base de cada uno. Los grupos que fallecieron, fueron 1 caso de deficiencia de ornitina transcarbamilasa, 1 deficiencia de carnitin-palmitoi transferasa, 1 acidemia metilmalónica, 1 tirosinemia I y 1 leucinosi. Las características de los pacientes fallecidos se presentan en las tablas 22 y 23.

Tabla 22. Características generales de los pacientes con egreso por defunción

Caso	Diagnóstico	Grupo	Sexo	Edad		
	Específico			Ingreso	Dx	Muerte
3 OTC	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	Ciclo de la urea	M	3 días	Durante EIH	6 días
1 CPT1A	Deficiencia de Carnitin-palmitoil transferasa hepática	Beta oxidación	M	14 meses (450 días)	Durante EIH	15 meses (463 días)
5 AMM	Acidemia metil malónica	Acidemia orgánica	F	1 mes (36 días)	Durante EIH	1 mes (39 días)
2 Tir1	Tirosinemia I	Catabolismo aminoácidos	M	19 meses (597 días)	3 meses (92 días)	3 meses (92 días)
4 EOJM	Leucinosi (enfermedad de orina de jarabe de arce)	Catabolismo aminoácidos	F	3 meses (114 días)	2 meses (70 días)	4 meses (136 días)

De los 5 pacientes que fallecieron, 4 pacientes fueron aceptados de traslado de otra unidad hospitalaria, con diversidad en el tiempo de tratamiento previo al ingreso, cuantificado entre 3 días y 1 mes.

Tabla 23. Descripción de las características clínicas, motivo de ingreso y estancia intrahospitalaria de los pacientes fallecidos con EIM intermedio

<b>Caso</b>	<b>Ingreso por</b>	<b>Tratamiento previo</b>	<b>Motivo de ingreso</b>	<b>Diagnósticos al ingreso</b>	<b>EIH días</b>	<b>Diagnósticos finales</b>
<b>3 OTC</b>	Traslado Caso nuevo	3 días	Acidosis metabólica	Coma hiperamonémico, SDOM	3	SDOM Acidemia grave OTC
<b>1 CPT1 A</b>	Traslado Caso nuevo	3 semanas	Insuficiencia hepática	Encefalopatía hepática	13	Insuficiencia hepática CPT1A
<b>5 AMM</b>	Traslado Caso nuevo	7 días	Vómito Rechazo a vía oral somnolencia	Acidosis metabólica Deshidratación Sospecha EIM	3	Acidosis, sepsis, EIM
<b>2 Tir1</b>	Seguimiento	Abandono	Deshidratación moderada Sangrado tubo digestivo bajo	Diarrea	11	Tirosinemia Hepatopatía crónica descompensad Insuficiencia respiratoria
<b>4 EOJM</b>	Traslado Caso nuevo	1 mes	Dermatitis impetiginizada	Dermatopatía metabólica, Desnutrición grave, SDOM	22	Choque séptico SDOM Leucinosis

## DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría se observó que los EIM se presentaron con una frecuencia mayor a la esperada, especialmente al compararla con la de otros padecimientos médicos que de manera subjetiva se consideraban como causas más frecuentes de atención (tabla 6).

En forma inicial, esta elevada frecuencia se puede atribuir a que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro nacional de referencia para estos padecimientos y ello puede ocasionar un sesgo de referencia. Sin embargo, para hacer un análisis más adecuado de este fenómeno, y apreciar la magnitud del problema, se deben tener en cuenta otros elementos, incluyendo:

a) Que para este estudio únicamente se incluyeron los EIM de **metabolismo intermedio**, y con descompensación metabólica, con lo que el número total de ingresos con pacientes con EIM queda subestimado (no se incluyeron pacientes de otros grupos como biosíntesis y degradación de moléculas complejas).

b) Al comparar el número de pacientes nuevos y subsecuentes con el de otras enfermedades agudas y crónicas (con recaídas) que también ameritan un tercer nivel de atención en salud, aún se registraron un número mayor de pacientes por año (por ejemplo de casos de lupus eritematoso sistémico, ingresos por inmunodeficiencias, o fibrosis quística que tradicionalmente se consideran de mayor frecuencia).

c) Al comparar el número de ingresos por EIM intermedio con el de ingresos por patologías de menor complejidad, que se considera que deben ser del dominio de todo pediatra general y/o médicos que atienden pacientes pediátricos, también se encontró una frecuencia mayor de EIM (p.e. insuficiencia renal crónica, hepatitis, pancreatitis, ingesta de cáusticos o invaginación intestinal). Esto sustenta aún más la importancia de que todos los médicos que atienden población pediátrica estén sensibilizados para sospechar el diagnóstico y capacitados para lograr una atención óptima de éstos padecimientos.

d) Una limitación de este estudio es que existe un número no determinado de casos que no fueron incluidos ya que se registraron en el Departamento de Urgencias y en archivo

clínico únicamente con los diagnósticos que motivaron su ingreso pero sin especificar la patología de base, especialmente en pacientes con enfermedades infecciosas (por ejemplo neumonías), con síntomas neurológicos inespecíficos y/o descontrol de crisis convulsivas (por ejemplo citopatías mitocondriales) que fueron internados sin descontrol metabólico, y los ingresos de pacientes subsecuentes para cirugía paliativa o correctiva.

En nuestro análisis, encontramos que no hay diferencia significativa en el número de pacientes femeninos y masculinos al diagnóstico inicial ni de casos subsecuentes.

Aunque la distribución de los casos nuevos es similar entre pacientes femeninos y masculinos, el mayor número de eventos, que incluyen las descompensaciones de pacientes ya conocidos, se presentó en varones (69%) y de entre ellos, los lactantes mayores (1-3 años) (41.4% de los casos), con una frecuencia 8 veces mayor que la de pacientes femeninos del mismo grupo etáreo. Sin embargo, es de notar que existe un sesgo dado por los reingresos de los dos pacientes masculinos con mal apego a tratamiento.

Como era esperado, el mayor número de casos nuevos se presentó entre los menores de 1 año (8 de 13 casos -61.5%-) y de entre éstos el 30.8% del global en el grupo de neonatos. Sin embargo, hay diagnósticos de primera vez aún en pacientes preescolares. Así mismo, el mayor número de eventos por descompensación se incrementa en pacientes mayores de 1 año.

El grupo más numeroso de pacientes se encontró en el grupo diagnóstico de acidemias orgánicas y de entre ellas, específicamente con acidemia metilmalónica, seguido por pacientes con defectos del ciclo de la urea. Esto coincide con los datos reportados en la literatura y en los estudios previos en nuestra Institución plasmados en el marco teórico.

El principal factor de descompensación metabólica de los pacientes, de manera general, fueron las infecciones y el ayuno. Con mayor susceptibilidad a infecciones en los pacientes con defectos del catabolismo de aminoácidos y las acidemias orgánicas, siendo este último grupo, también el más afectado por desencadenantes de ayuno.

En general se observa que las manifestaciones clínicas y bioquímicas más frecuentes de descompensación metabólica son acidosis, hiperamonemia, hiperlactatemia, y vómitos.

En concordancia con lo reportado en la literatura, encontramos mayor frecuencia de vómito en defectos del catabolismo de aminoácidos. Acidosis en defectos de síntesis y transporte de aminoácidos, así como en las acidemias orgánicas y trastornos de cetogénesis y cetolisis. Hiperamonemia como mayor característica de defectos del ciclo de la urea, defectos de neurotransmisores, y defectos de beta oxidación. Hiperlactatemia en defectos de cadena respiratoria.

La causa de ingreso hospitalario identificada de mayor presencia en los pacientes tanto subsecuentes como casos nuevos son los cuadros gastrointestinales, que inclusive ocasionaron choque hipovolémico en un caso subsecuente.

En el grupo de presentación más frecuente, las acidemias orgánicas, se describen como causas más frecuentes de internamiento infecciones respiratorias, descompensaciones metabólicas, cuadros gastrointestinales, con descripción de 3 cuadros graves de choque. En el resto de los grupos las causas principales fueron de descompensación metabólica y cuadros infecciosos tanto gastrointestinales como respiratorios.

En cuanto a las comorbilidades, se observa que el área neurológica es la mayormente afectada en casos tanto nuevos como en subsecuentes, seguida de comorbilidad renal. Cabe señalar que las comorbilidades predominan en los casos subsecuentes, probablemente debidas al desarrollo de secuelas y con diagnósticos de mayor tiempo.

El desarrollo de las complicaciones más graves se observan predominantemente en los casos nuevos, tales como choque, necesidad de ventilación mecánica, fallas orgánicas múltiples. En nuestro estudio, esto es atribuible a que, de los casos nuevos que se registraron, en 4 (30%) de ellos la condición clínica al ingreso fue de mayor gravedad, tanto por el diagnóstico, como por el retraso en el inicio de tratamiento, lo que finalmente conllevaron a la muerte del paciente

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud se distribuyen de manera uniforme, y en los casos subsecuentes predominan los trastornos metabólicos graves durante las

estancias intrahospitalarias, tales como desequilibrios hidroelectrolíticos e hiperamonemias.

En el análisis de días de estancia intrahospitalaria, encontramos que permanecen más tiempo internados el grupo de los neonatos, sexo femenino y los pacientes del grupo de defectos del catabolismo de aminoácidos. Este fenómeno puede atribuirse, al menos parcialmente, a la presencia de una paciente, quien ingresó con diagnóstico de encefalitis probablemente autoinmune y permaneció 115 días hospitalizada (61 días en la terapia intensiva y 54 días en neurología) siendo su diagnóstico finalmente de EIM por argininemia.

En la comparación de grupos de acuerdo al apego al algoritmo de tratamiento propuesto en la introducción y que se sigue en el Departamento de Urgencias, los pacientes sin apego al mismo permanecen hospitalizados un promedio de un mes. Conforme aumenta el porcentaje de apego se observa el descenso de los días de estancia intrahospitalaria. Sin embargo, el promedio se ve afectado por las distribuciones no uniforme de los pacientes que se apegaron y los que no se apegaron al algoritmo sugerido por el servicio de urgencias, causando que los intervalos de estancias se amplían por tal irregularidad.

En comparaciones del apego al algoritmo de tratamiento propuesto, se encontró una media de 28.4 días más en pacientes con aporte de líquidos menor al sugerido, una diferencia de aproximadamente 2 veces más el tiempo de estancia intrahospitalaria en pacientes que no mantuvieron GKM elevadas; 3 veces más tiempo de estancia intrahospitalaria en quienes se les inicia dieta tardíamente, en comparación con inicio temprano. No hay diferencia significativa en aporte carnitina y bicarbonato. En este último puede corresponderle número de pacientes con diagnóstico conocidos de comorbilidad renal, especialmente acidosis tubular renal, y que obligaron al uso temprano de aporte de bicarbonato.

Las causas de egreso se dividen en mejoría y defunción, reportándose mortalidad 17.8% por casos y de 8.6% por evento. Se observa que 4 de los 5 pacientes fallecidos, ingresaron como traslados de otras unidades hospitalarias, con tratamiento previos inespecíficos y de tiempo no especificado. No hay un predominio de diagnóstico por

clasificación de EIM, con predominio en etapa de lactante menor, con lo que se relaciona a retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento. Sólo un caso de los fallecimiento se encontraba complicado a raíz de abandono de tratamiento y en cuidados paliativos por falla hepática.

## **CONCLUSIONES**

Los EIM intermedio son patologías que en conjunto constituyen una importante causa de atención en el Departamento de Urgencias en el Instituto Nacional de Pediatría, con diferentes indicaciones de ingreso, con demanda de atención por diferentes servicios y en diferentes grados de gravedad. Es importante tener en cuenta que las diversas formas de presentación, hacen difícil el diagnóstico de primera instancia.

Con este estudio descriptivo se evidencia que se debe conocer el perfil epidemiológico clínico- y bioquímico de la presentación de los errores innatos de metabolismo intermedio para sospecha y lograr detectar el diagnóstico, dejando de lado los mitos como el de que solamente se presentan en la etapa neonatal.

Un aspecto importante del reconocimiento del diagnóstico temprano es el inicio de tratamiento oportuno y adecuado, puesto que el pronóstico del paciente es directamente proporcional a la intervención temprana. Esto se evidencia en la disminución de las estancias hospitalarias, inclusive podría considerarse factor de influencia en mortalidad.

Finalmente, el presente estudio brinda datos que apoyan el iniciar un proyecto prospectivo de validación del algoritmo de abordaje y tratamiento inicial utilizado en nuestro servicio.





## **BIBLIOGRAFIA**

1. Saudubray JM. Neurometabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Oct; 32(5):595-6.
2. Hoffman GF, Nyhan WL, Zschocke J, et al. *Inherited metabolic diseases*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
3. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. A clinical approach to inherited metabolic diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, van der Berge G, editores. *Inborn metabolic diseases*. 4.a ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006.p. 3-57.
4. Fletcher J, *Metabolic emergencies and the emergency physician*. *Journal of Pediatrics and Child Health*, Australia, 2015.
5. Sanjurjo P., Baldellou A., Aldamiz-Echevarría L. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31(S2):55-74.
6. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000; 105: e10.
7. Raghuveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update. *Am Fam Physician*. 2006; 73:1981-90.
8. Klose D, Kölker S, Heinrich B, Prietsch V, Mayatepeck E, von Kries R, et al. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics*. 2002; 110:1204-11.
9. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health*. 2006; 96:1955-9.
10. Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med*. 2012;14:937-45.
11. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. [Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in mexican patients]. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(5):310-316.
12. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child*. 2006; 91:896-9.
13. Hawkes C, Walsh A, O'Sullivan S, Crushell E. Doctor's knowledge of the acute management of Inborn Errors of Metabolism, *Acta Paediatrica*, Irland, Octubre 2010.

14. Kwon K, Tsai V. Metabolic Emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America* 25 (2007) 1041-1060.
15. Sánchez, Legarda, Dalmau. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria. *Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León*, 47: 111-115, 2007.
16. Norma Oficial Mexicana, NOM-034-SSAA2-2002, Para prevención y control de defectos del nacimiento.

## ANEXOS

Figura 1. Algoritmo de abordaje diagnóstico de neonatos en coma.<sup>2</sup>

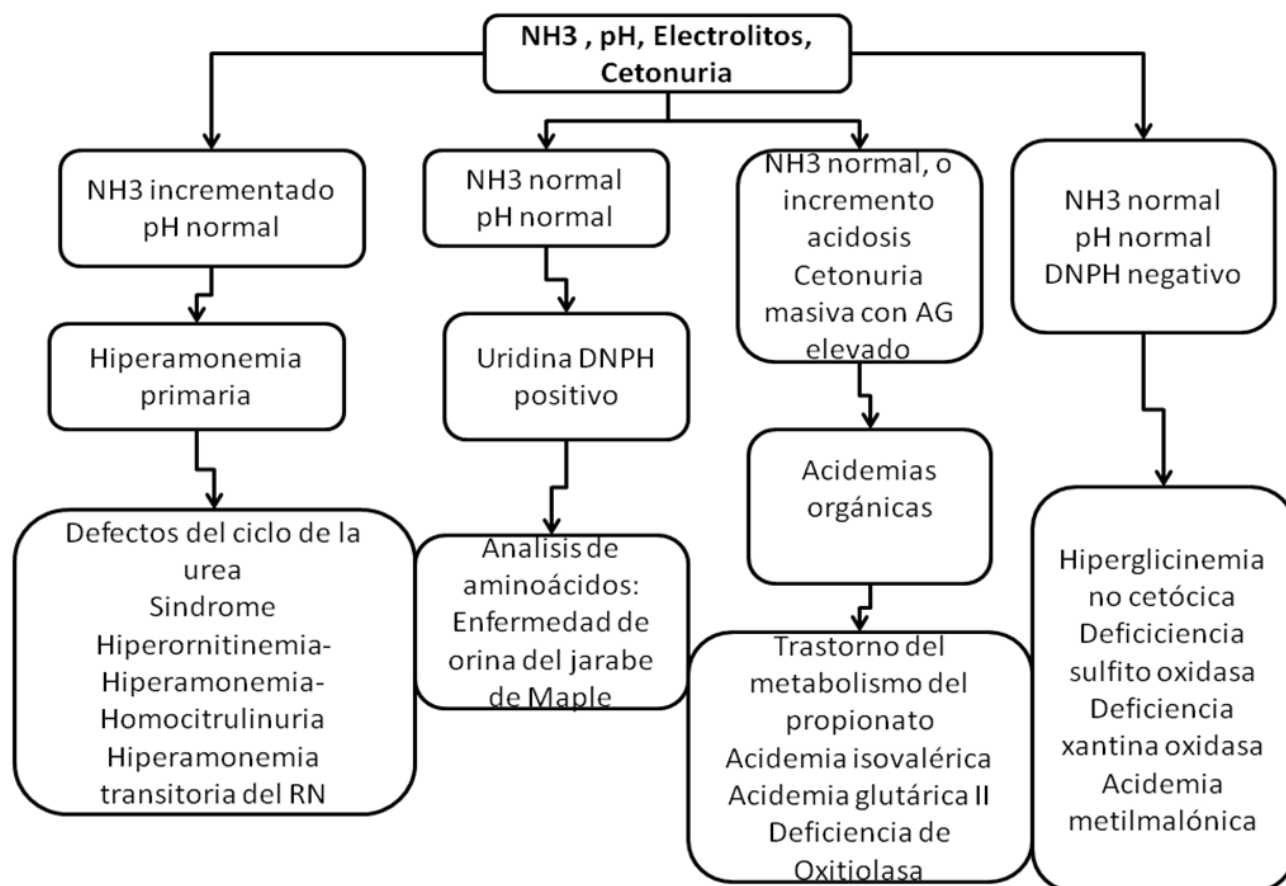


Figura 2. Algoritmo de abordaje de Hiperamonemia<sup>2</sup>

