



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**PERFIL CLÍNICO Y PARACLÍNICO DE PACIENTES CON ERRORES
INNATOS DEL METABOLISMO DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL 2013 AL 2017**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. MARÍA ALEJANDRA AMADOR ARTILES**

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

**ASESORES METODOLÓGICOS
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



Ciudad de México, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y METODOS	22
MUESTRA	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55

INTRODUCCIÓN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) se suponen enfermedades raras en la práctica clínica, usualmente no tomados en cuenta para el diagnóstico diferencial, o considerados como posibilidad diagnóstica en último lugar, ya cuando no se puede lograr un tratamiento temprano y la mayoría de las secuelas son irreversibles.

Son enfermedades causadas por mutaciones en el ADN que modifican la estructura de las proteínas y por tanto, su función, que lleva a una alteración de la vía metabólica regulada por esta proteína (1). Existen aproximadamente 700 EIM cuya incidencia real se desconoce debido a que la sintomatología presentada, puede ser atribuida a múltiples otras causas más comunes (2). Algunas de estas manifestaciones se presentan desde el primer mes de vida, otras tienen una instauración más lenta con manifestaciones progresivas o cíclicas, permaneciendo desapercibidas hasta la etapa escolar, o incluso adolescente.

La variedad de manifestaciones con las que se presentan estas enfermedades son múltiples, van desde vómitos hasta regresión de hitos del desarrollo con encefalopatía, lo que lo convierte en un reto para el pediatra o el médico de primer contacto. Sin embargo la prevención de la muerte o de secuelas permanentes e irreversibles depende del diagnóstico temprano y la instauración de terapia apropiada (3). Es muy poco probable que el médico pediatra este encargado del manejo y tratamiento de los pacientes con EIM, sin embargo será el pediatra el que se encuentre estos pacientes durante la consulta por otros motivos, al valorar el resultado de un tamiz metabólico o durante una descompensación en el servicio de urgencias y será en ese momento el encargado de la atención primaria y estabilización estos pacientes; por tanto es importante que los pediatras conozcan de estas enfermedades, sus principales signos y síntomas y los exámenes básicos de laboratorio para realizar un diagnóstico inicial y referirlos al servicio correcto para que puedan tener un tratamiento oportuno.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La diversidad de Errores Innatos del Metabolismo (EIM) hace que sea un reto para la práctica del pediatra realizar el diagnóstico ya que tienen presentación clínica variable y muchas veces inespecífico, progresivo o recurrente (1).

Epidemiología

Los EIM son individualmente raros pero constituyen un grupo amplio de enfermedades, ya que se conocen más de 500; de manera colectiva tienen incidencia que va desde 1 en 600 a 1500 recién nacidos vivos, sin embargo debido a su dificultad diagnóstica, esta incidencia es subestimada (3) (4) (5).

Clasificación

Los EIM se pueden agrupar según los efectos que producen, como el acúmulo de sustancias, el déficit en la producción de sustratos o por la activación de rutas metabólicas alternativas que producen y acumulan metabolitos tóxicos. Lo que nos lleva a la siguiente clasificación. (1) (6)

Fisiopatología	Características	Tipo	Ejemplos
Defecto de síntesis o catabolismo de moléculas complejas	Síntomas clínicos progresivos, no relacionados con la dieta.	Enfermedades lisosomales, peroxisomales	- Mucopolisacaridosis - Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs) - Leucodistrofias

	Causan alteraciones por depósito en hígado, bazo, riñón, cerebro y músculo (esquelético y miocárdico).	Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento celular	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de alfa-1-antitripsina - Síndrome de Fanconi - Fibrosis quística - Hemocromatosis - Cistinosis - Amiloidosis
Acúmulo de sustancias tóxicas	Síntomas tipo intoxicación en el neonato o el lactante, luego de un período libre de síntomas. Pueden debutar en edades mayores, preescolares o pasar desapercibidos incluso hasta la edad escolar o adolescencia.	Aminoacidopatías	<ul style="list-style-type: none"> - Fenilcetonuria - Tirosinemia - Enfermedad de la orina de jarabe de arce - Homocistinuria
		Acidurias orgánicas	<ul style="list-style-type: none"> - Acidemia isovalérica - Acidemia propiónica - Acidemia metilmalónica - Acidemia glutárica - Aciduria 3OH 3 metilglutárica

		Trastornos del ciclo de la urea	<ul style="list-style-type: none"> - Defectos de las enzimas del ciclo de la urea (NAGS, CPS, OCT, AS, AL y arginasa). - Lisinuria - Síndrome de Hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamoniemia (HHH) - Déficit de Citrina
		Intolerancia a azúcares	<ul style="list-style-type: none"> - Galactosemia - Fructosemia
Déficit en la producción o la utilización de energía con bloqueo metabólico en etapas intermedias o finales de una vía metabólica	<p>Afectación multiorgánica en forma de crisis con hipotonía, miopatía, falla cardíaca y hepática.</p> <p>Relacionada a factores desencadenantes como infecciones, ayuno, cirugía o situaciones de estrés.</p>	Déficit energético	<ul style="list-style-type: none"> - Glucogenosis - Defectos de glucogenosis - Acidemias lácticas congénitas - Trastornos de la beta-oxidación - Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial - Déficit de carnitina palmitoil transferasa 1A

Diagnóstico

Una enfermedad metabólica se debe sospechar ante síntomas y signos inespecíficos progresivos, persistentes o recurrentes, con afectación multiorgánica y luego de descartar otras causas más comunes (1), principalmente si continúa sin explicación luego una evaluación estándar. Los lactantes presentan síntomas comunes con patologías infecciosas, neurológicas y toxicológicas por lo que el interrogatorio y la historia clínica son bases del diagnóstico médico en todos los casos (7).

Algunos datos de utilidad son:

- Historia familiar de consanguinidad, muertes tempranas inexplicadas en la familia, antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita del lactante o de casos con síntomas similares (1) (8).
- Síntomas agudos en el período neonatal: Rechazo o dificultades en la alimentación, vómitos, apneas, episodios que aparentemente ponen en peligro la vida (Brief Respiratory Unexplained Event), alteraciones del estado de alerta (letargo, somnolencia, coma), convulsiones, compromiso hemodinámico, edema cerebral, hemorragia intracraneana y muerte (9).
- Síntomas recurrentes: Ocurren luego de un período neonatal sano, se presenta luego de cambios nutricionales, infección, cirugía o eventos que producen estrés metabólico importante. Ocurren alteraciones del estado de alerta, vómitos cíclicos, encefalitis, cefalea o datos de intoxicación, asociados o no a cetoacidosis, hiperamonemia o acidosis láctica. En los períodos sin crisis presentan clínica y bioquímica normal (9).
- Síntomas crónicos: Anorexia, retraso del crecimiento, retraso global del neurodesarrollo, convulsiones y trastornos motores y cognitivos (9), olor peculiar de fluidos corporales, macrocefalia o microcefalia, cardiomiopatía, organomegalia (8). Los datos crónicos pueden o no ser progresivos.

Tamiz neonatal

La mayoría de los EIM son causados por alteraciones genéticas diversas que involucran procesos celulares bioquímicos y resultan en defectos enzimáticos con acumulación de metabolitos tóxicos o rutas alternativas para obtener sustratos. El

tamizaje neonatal ampliado permite detectar estas enfermedades en una fase asintomática, con el fin de realizar intervención y modificar el curso natural de la enfermedad (10).

En México, el tamiz neonatal se debe aplicar a todos los niños y niñas que nazcan en territorio mexicano, entre las 72 horas del nacimiento y hasta los 5 días de vida, utilizando un papel filtro o “tarjeta de Guthrie”, con muestra obtenida por punción del talón del neonato según la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 “Atención a la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para la Prestación del Servicio” y de la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002 “Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento” (11).

La mayor desventaja de este cribado es el número limitado de enfermedades que identifica, ya que solo son cinco: Hipotiroidismo congénito, Hiperplasia suprarrenal congénita, Galactosemia clásica, Fenilcetonuria y la Hiperfenilalaninemia no fenilcetonuria; lo que resulta en una amplia variedad de enfermedades que continúan desapercibidas.

El Colegio Americano de Medicina Genética (*American College of Medical Genetics*) recomienda el programa de cribado basado en la espectrometría de masas, que permite detección y cuantificación de un amplio rango de metabolitos, que se utilizan para identificar desórdenes en la oxidación de ácidos grasos, acidemias orgánicas y aminoacidopatías e incluyen 29 enfermedades (10).

Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de los EIM involucran todos los órganos de la economía; las más frecuentes son las manifestaciones neurológicas y gastrointestinales, que pueden ser agudas o crónicas. Las manifestaciones agudas se acompañan frecuentemente de deshidratación, choque, alteraciones neurológicas e hipoglicemia. Los datos crónicos incluyen, entre otros, falla de medro, organomegalia, cardiomiopatía, espasticidad, retraso global del neurodesarrollo o regresión de los hitos del desarrollo. A continuación, se describen los síntomas principales con lo que se asocian estas enfermedades.

Manifestaciones neurológicas

En los pacientes con EIM estas manifestaciones inician como dificultad durante la alimentación e irritabilidad o hipoactividad, que progresa hacia letargo y coma, (5); otra son los eventos inexplicados que ponen en peligro la vida del neonato, que pueden ser secundarios a apnea central o convulsiones (9); pero una de las principales manifestaciones clínicas son las crisis convulsivas con o sin encefalopatía, que se pueden presentar a cualquier edad; son difíciles de identificar debido a que el diagnóstico diferencial incluye encefalopatía hipóxica isquémica, infecciones, disgenesia cerebral y alteraciones metabólicas transitorias como hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia; sin embargo en ocasiones constituyen el primer dato clínico de un EIM, por lo que se deben considerar en un paciente que convulsiona, luego de que se descartó una patología estructural o infecciosa evidente (12).

La encefalopatía aguda ocurre secundaria al acúmulo de metabolitos como el amonio, o por deficiencia de productos como adenosina trifosfato; comúnmente se presentan como intoxicación con dificultad para alimentarse, irritabilidad, vómito, letargo, dificultad respiratoria y convulsiones, luego de un período libre de síntomas (9). Esta presentación es usual de la enfermedad de jarabe de arce, acidemias metilmalónica, isovalérica o propiónica, los desórdenes del ciclo de la urea, defectos del metabolismo de los piruvatos o desórdenes mitocondriales, en los que se asocia a acidosis, cetonuria o hiperamonemia. Estos desórdenes del sistema nervioso central no se evidencian durante la gestación, ya que los metabolitos cruzan placenta y son eliminados por la madre, pero se observa clínicamente entre el primer y segundo día de vida, luego de nacimiento sin complicaciones; en estos casos se asocia a hiperamonemia, hiperglicemia o acidosis metabólica (8) (3). Este cuadro clínico NO es exclusivo del periodo neonatal y puede manifestarse a lo largo de los primeros meses de la vida y se registran casos hasta edades preescolares o mayores.

Las convulsiones aisladas constituyen la principal manifestación en la epilepsia dependiente de piridoxina o ácido fólico, la hiperglicinemia no cetósica y la deficiencia de sulfato-oxidasa entre otras (12). Los datos que orientan a EIM incluyen las convulsiones intrauterinas, (descritas por la madre como movimientos intrauterinos

anormales), epilepsia de difícil control o refractaria a tratamiento, datos de enfermedad hipóxico isquémica sin causa de hipoxia al nacimiento. Otros datos incluyen atrofia cortical importante en la resonancia o un electroencefalograma con deterioro, progresión o cambios respecto a estudios previos ya que los hallazgos son inespecíficos con espigas multifocales, ipsarritmia, descargas de onda o disminución de voltaje. La mayor utilidad la brinda el estudio de líquido cefalorraquídeo al demostrar la ausencia o acumulación de metabolitos específicos con lo que se realiza el diagnóstico (12).

Retraso del neurodesarrollo

Los EIM que presentan retraso global del neurodesarrollo (RGN) se asocian normalmente a otras manifestaciones con episodios de descompensación, convulsiones, regresión de hitos del desarrollo, falla de medro o alteraciones en el examen neurológico. Según la Asociación Americana de Pediatría los EIM son la causa de RGN en 1 a 5% de los casos y se debe sospechar en todo paciente que no presente causa atribuible de retraso cognitivo. Muchas acidurias, citrulinemias, la enfermedad de jarabe de arce y la deficiencia de acetil CoA deshidrogenasa presentan resultados patológicos de aminoácidos en plasma; las deficiencias de cobalamina, la tirosinemia y algunas acidurias también presentan ácidos orgánicos en orina positivos, por tanto se recomienda realizar estos dos estudios en todo paciente con RGN. Sin embargo existen otras etiologías como los desórdenes de glicosilación, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, la deficiencia de creatincinasa y algunas enfermedades mitocondriales, que presentan resultados normales de ácidos orgánicos en orina o de aminoácidos en plasma y que requieren estudios dirigidos según sospecha clínica. Consecuentemente se sugiere realizar perfil de acilcarnitina, ácidos orgánicos y homocisteína en sangre, además de perfil de mucopolisacáridos, oligosacáridos y purinas y pirimidinas en orina, en todos los pacientes en los que no se identifique causa del RGN (13).

La regresión de los hitos del desarrollo ocurre en un paciente referido sano por los padres con desarrollo neurológico normal que presenta deterioro progresivo con pérdida de pautas madurativas alcanzadas previamente dentro de parámetros etarios

normales. Las gangliosidosis suelen tener esta característica con sintomatología que inicia alrededor de los 10-11 meses de edad (14).

Manifestaciones hepáticas

La manifestación hepática más común es la ictericia, pero también se puede presentar hepatomegalia, hipoglicemia, falla hepática asociada a coagulopatía, aumento de transaminasas y ascitis. Los EIM asociados son la galactosemia, tirosinemia, intolerancia a la fructosa, déficit de α 1-antitripsina, síndrome de Zellweger, la enfermedad de Niemann-Pick, y errores de la cadena respiratoria (3) (5).

La ictericia se asocia a bilirrubina directa, excepto en los EIM que involucran el metabolismo de los eritrocitos como la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que causa hemólisis. La galactosemia se caracteriza por causar ictericia y toxicidad hepática y los otros órganos, síntomas que son progresivos, con manifestaciones que se presentan en las primeras 2 semanas de vida, incluso antes de recibir los resultados del tamiz metabólico, por tanto requiere una alta sospecha clínica (3).

La falla hepática causada por defectos en la oxidación de ácidos grasos se asemeja al síndrome de Reye asociándose a encefalopatía, coagulopatía e hipoglicemia, con ausencia de cetonas en orina y de presentación inicial a diferentes edades y es tratable si se realiza diagnóstico oportuno con tratamiento temprano (15).

Vómitos

Los vómitos que llevan a la deshidratación ocurren comúnmente en períodos de descompensación, usualmente asociados a alteraciones neurológicas y se relacionan con trastornos en el metabolismo de los aminoácidos, en las acidemias orgánicas y alteraciones del ciclo de la urea. En los neonatos se presentan asociados a pobre alimentación y alteraciones neurológicas postprandiales, en lo lactantes se presentan como vómitos recurrentes con ataxia y retraso del neurodesarrollo, en ambos casos puede estar asociado a hiperamonemia o acidosis metabólica (7).

Olor anormal

El olor anormal en la orina se presenta en los EIM en que se acumulan metabolitos volátiles, dependiendo del olor emitido se orienta la enfermedad; la enfermedad de jarabe de arce tiene olor dulce, como su nombre lo indica, a jarabe de arce, en la acidemia isovalérica y acidemia glutárica tipo II la orina tiene característicamente olor a “pies sudados”, en la cistinuria huele a azufre, la tirosinemia tipo I puede presentar olor a azufre o col hervida; la trimetilaminuria y la deficiencia de dimetilglicina deshidrogenasa existe olor a “pescado viejo”, en la deficiencia de carboxilasa se distingue por olor a “orina de gato” y el olor a “ratón” se presenta en la fenilcetonuria (5). Por lo tanto, siempre que se refiera por los padres que la orina emite olor anormal, se debe descartar EIM.

Dismorfias

La mayoría de los EIM no se presentan características específicas que orienten a un síndrome, sin embargo existen dismorfias en algunas patologías como el síndrome de Zellweger que presenta fontanela amplia, frente amplia, hipotonía, ptosis e ictericia; el síndrome de Smith-Lemli-Opitz que se caracteriza por narinas antevertidas, frente prominente, sindactilia del segundo y tercer dedo del pie, hipotonía y anomalías genitales (15); y las fascies toscas y opacidades corneales que orientan a Mucopolisacaridosis (1).

Visceromegalias

La presencia o ausencia de visceromegalia puede orientar cuando se considera un EIM; una hepatomegalia marcada en ausencia de esplenomegalia es sugerente de una enfermedad de depósito de glucógeno, ya que este se almacena en hígado, músculo y riñón, sin embargo la esplenomegalia no descarta el diagnóstico ya que el bazo puede aumentar de tamaño secundario a enfermedad hepática. La hepatoesplenomegalia masiva ocurre en la mucopolisacaridosis y cuando el bazo es mucho más grande que el hígado orienta a enfermedad de Gaucher. La cardiomegalia asociada a insuficiencia cardíaca, secundaria a miocardiopatía dilatada o hipertrófica, se observa en la

enfermedad de Pompe, junto con hipotonía, fascies miopática y lengua prominente (15).

Otros signos y síntomas

La presencia de ciertos datos clínicos que se presentan en algunos EIM ayudan al diagnóstico, por ejemplo en la galactosemia hay cataratas en forma de gota de aceite desde el nacimiento, sin embargo solo se observan si la pupila está completamente dilatada. En la esfingolipidosis se puede observar una mancha rojo cereza cerca de la fovea; la retinopatía pigmentada se encuentra en citopatías mitocondriales, defectos de oxidación de ácidos grasos y desórdenes peroximales. En la enfermedad de Gaucher hay limitación de la mirada hacia abajo, lo cual se aprecia cuando el paciente baja escaleras, y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C existe una parálisis de la mirada hacia arriba; la enfermedad de Wilson presenta los anillos de Kayser-Fleischer secundario al depósito de cobre en la periferia del iris (15). La osteoporosis se presenta en la homocistinuria y la pancitopenia se asocia a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Pearson y los errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12. También cabe mencionar que el antecedente de muerte súbita del lactante se ha asociado a trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos, acidosis orgánicas y alteraciones del ciclo de la urea (1).

Existen otros síntomas menos específicos como las crisis recurrentes de dolor abdominal, que se presentan en las alteraciones del ciclo de la urea, acidurias orgánicas y el déficit de lipoproteinlipasa. Otra manifestación son las crisis de dolor óseo asociadas a enfermedad de Krabbe y leucodistrofia metacromática; la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Faber y la mucopolisacaridosis presentan estas crisis de dolor junto con artritis, contracturas articulares o necrosis óseas. La enfermedad de Fabry, la tirosinemia tipo I y las porfirias presentan crisis de dolor abdominal asociado a dolor óseo. La intolerancia al ejercicio se presenta en los trastornos de beta oxidación, los defectos de la glicólisis y glucogenosis V. Las crisis de deshidratación frecuentes se presentan en las acidurias orgánicas y la cistinosis; la hipotonía se asocia a enfermedades peroximales, la enfermedad de jarabe de arce y acidurias orgánicas (1).

En fin, los EIM pueden tener múltiples manifestaciones clínicas y a nivel de cualquier órgano o sistema, en ocasiones pueden muy inespecíficas presentándose como diarrea con deshidratación importante o como trastornos del sueño, como el insomnio, por lo que requiere alta sospecha clínica, especialmente cuando un paciente presenta evolución inusual.

Datos de laboratorio

Dentro del abordaje hay que iniciar con niveles de amonio en sangre, glucosa, cetonas en orina, lactato, anion gap (brecha aniónica) y gasometría ya que aunque pueden reportarse dentro de parámetros normales, también pueden mostrar alteraciones hidroelectrolíticas, hipoglicemia o acidosis.

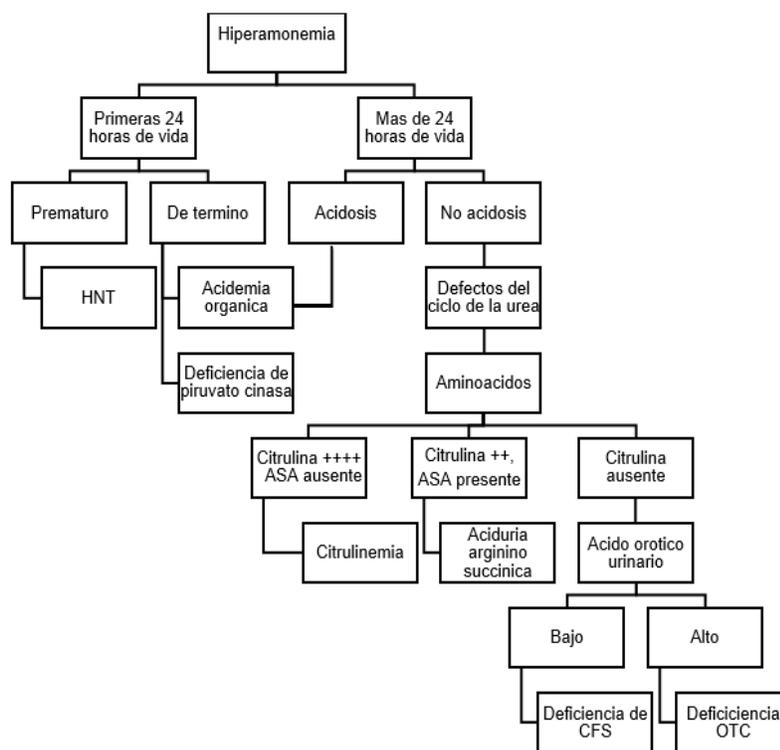
Hiperamonemia

Es uno de los datos de laboratorio que más se asocia a EIM y puede presentarse con irritabilidad, con vómitos, encefalopatía aguda, y letargo inexplicados. El nivel elevado de amonio en sangre lleva a secuelas permanentes en el sistema nervioso central y en ocasiones al coma seguido por la muerte del individuo. Se presenta en las acidemias orgánicas, los defectos del ciclo de la urea y alteraciones en el metabolismo de piruvato (5), y en los lactantes también se deben considerar los defectos de oxidación de ácidos grasos (3).

Los defectos del ciclo de la urea causan hiperamonemia por la incapacidad para transformar el amonio en urea. Estos incluyen la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, argininemia y la citrulinemia. Las manifestaciones se presentan luego de que el paciente empieza a alimentarse de proteínas, ya sea con leche materna o fórmula, o pueden debutar después de una carga proteica no habitual, incluso en etapas escolares. Clínicamente se presentan con vómitos, dificultad en la alimentación, alteraciones neurológicas, acidosis metabólica e hipoglicemia. Estos hallazgos inespecíficos pueden relacionarse a otras enfermedades como sepsis o una crisis adrenal, pero también se debe considerar los EIM en los pacientes previamente sanos que presentan un deterioro rápido, tomando en cuenta que la presencia de una infección no excluye esta posibilidad. Una minoría puede cursar solo con retraso

psicomotor leve hasta la infancia temprana cuando un evento estresante desencadena síntomas como vómitos recurrentes, ataxia y taquipnea. El nivel de amonio observado suele ser mayor de 200 $\mu\text{mol/L}$ (normal $<35\text{-}50 \mu\text{mol/L}$) con algunos casos de defectos enzimáticos completos que llegan de 500 a 1000 $\mu\text{mol/L}$. Aunque los pacientes con mayor deterioro suelen presentar niveles de amonio más altos, esto no se relaciona con la sintomatología de una manera estricta y las secuelas dependen de la duración de la hiperamonemia más que del nivel encontrado. El nitrógeno ureico suele estar bajo en estos casos, pero el valor normal no excluye la patología. Se presentan con o sin acidosis metabólica, generalmente de menor magnitud, lo cual ayuda a diferenciarlos de otros EIM; la alcalosis metabólica se relaciona con deshidratación ya que no es un hallazgo propio de esta patología (7).

El siguiente algoritmo es útil en el diagnóstico de hiperamonemia y es aplicable en todas las edades, no solamente en el período neonatal.



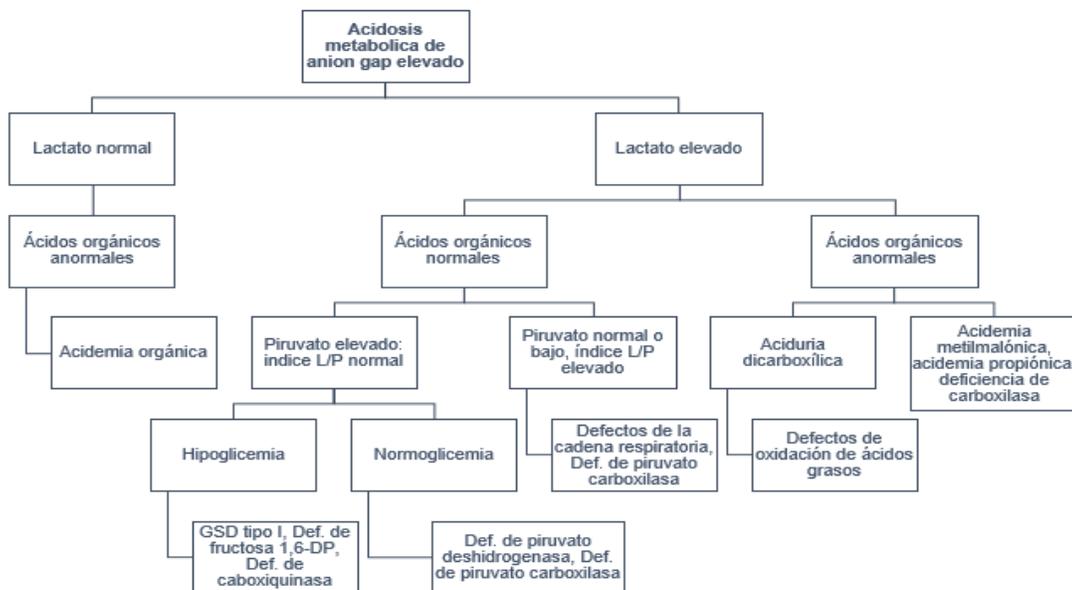
HNT: Hiperamonemia neonatal transitoria; ASA ácido argininosuccinico; CFS carbamil fosfato sintetasa; OTC ornitina transcarbamilasa

- Algoritmo traducido de "Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis" (1998) Buton, Barbara K.

Acidosis metabólica

Durante la descompensación de los EIM un hallazgo importante en las acidemias orgánicas es la acidosis metabólica de anion gap elevado, causado por los metabolitos intermediarios de ácidos orgánicos y al lactato elevado que presentan, que pueden estar asociados a hiperamonemia y cuando se presentan junto a trombocitopenia y neutropenia se asemejan a sepsis neonatal, lo que dificulta su diagnóstico. Los defectos del metabolismo de los piruvatos o de la cadena respiratoria también pueden causar acidosis láctica y no se relaciona a la ingesta proteica, por lo que se debe considerar en los pacientes con ácidos orgánicos normales en orina (3). La presencia de cetonas en el paciente puede indicar alguno de los trastornos mencionados, ya que no es un hallazgo frecuente en un recién nacido sano, aun con hipoglicemia. En la enfermedad de jarabe de arce y los defectos de cetólisis no existe elevación de lactato y el anion gap elevado ocurre por aumento de cetonas en sangre (15).

El siguiente algoritmo se utiliza para el diagnóstico de acidosis metabólica con anion gap elevado, el anion gap normal no es propio de estas patologías y se asocia a etiología renal, por lo que no se menciona en este apartado. Los lactatos no explicados también elevan el anion gap y se refiere a alteraciones en el metabolismo de piruvato o enfermedades de ácidos orgánicos.



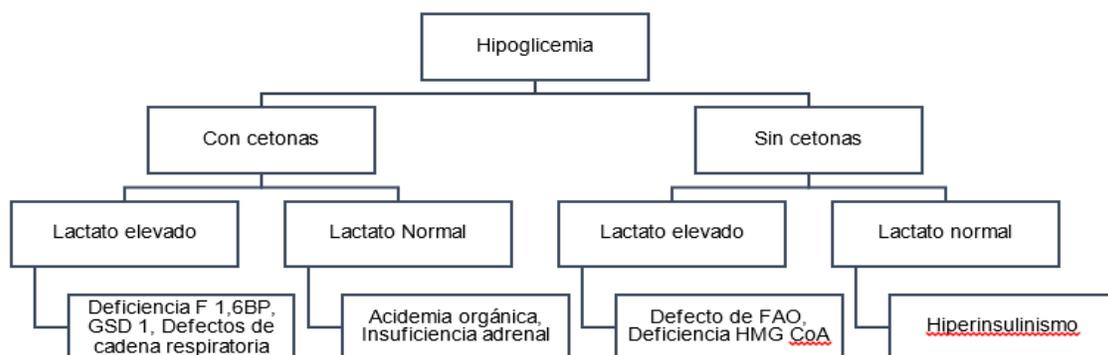
Def.: Deficiencia; fructosa 1,6 D-P: Fructosa 1,6 difosfatasa; L/P: Lactato/piruvato

- Algoritmo traducido de *"Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis"* (1998) Buton, Barbara K.

Hipoglicemia

La definición de hipoglicemia depende de la edad, en los neonatos se define como concentración de glucosa menor de 45 mg/dl, sin embargo niveles entre 50 a 60 mg/dl con sintomatología requieren tratamiento; después de esta época de la vida la hipoglicemia es equivalente a glucosa en sangre menor de 60 mg/dl (7). Puede encontrarse aislada o acompañada por hiperamonemia, acidosis metabólica y aumento de transaminasas con o sin hepatomegalia. Es un hallazgo asociado a las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, la oxidación de ácidos grasos, la intolerancia a las proteínas y las enfermedades por depósito de glucógeno, excepto en la enfermedad de Pompe, donde la hipoglicemia se asocia a la incapacidad del hígado para transformar glucógeno en glucosa y es mayor durante los periodos de ayuno (3). La producción de cetonas es una respuesta normal del organismo ante la hipoglicemia, por tanto la ausencia de estas orienta a patologías como las alteraciones en la oxidación de ácidos grasos donde ocurre hipoglicemia por la incapacidad para utilizar los ácidos grasos almacenados durante el ayuno. Estos pacientes rápidamente acaban con las reservas de glucógeno y la producción de cetonas esta inhibida u ocurre en poca cantidad, lo que lleva a hipoglicemia hipocetósica asociado a hepatomegalia. La ausencia de cetonas también ocurre en la falla hepática y, en ocasiones, en patologías mitocondriales (15).

La hipoglicemia es útil para el diagnóstico cuando se evalúa junto con la presencia o ausencia de cetonas según vemos en el siguiente algoritmo.



F 1,6BP: Fructosa 1,6 bifosfato; GSD1: Enfermedad por depósito de glucógeno tipo 1; FAO: Oxidación de ácidos grasos; HMG CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

- Algoritmo traducido de "Inborn Errors of Metabolism." (2015) El-Hattab, A.

Estudios específicos para EIM

Además de los hallazgos de laboratorio que se pueden encontrar en estudios de rutina, existen estudios específicos que se realizan en plasma, sangre en papel filtro y en orina, en los que se determina una amplia variedad de EIM por lo que son los primeros en realizarse. En el INP se realizan tres estudios principales en todo paciente en que se sospecha un EIM, que son los siguientes:

Cuantificación de aminoácidos

Las deficiencias en el metabolismo de los aminoácidos afectan el nivel de estos y sus derivados en los fluidos corporales, por lo que la cuantificación de estos en el plasma es útil para el diagnóstico. La espectrometría de masas en tándem se usa ampliamente y puede identificar hasta 40 aminoácidos, con lo que se logra identificar alteraciones en múltiples vías metabólicas (16). El biomarcador principal en las aminoacidemias es aquel aminoácido que se acumula como producto de un defecto metabólico. Este análisis inicial es la primera etapa para un diagnóstico definitivo. Cuando se obtiene un resultado positivo usualmente se estudia una segunda muestra para disminuir los falsos positivos y discriminar entre diferentes patologías que utilizan el mismo marcador como la aciduria propiónica o metilmalónica (17).

Cuantificación de acilcarnitinas

La cuantificación de acilcarnitinas se usa para el tamizaje y diagnóstico de EIM, ya sea en sangre en papel filtro o plasma. Por este medio se identifica alteraciones en el metabolismo de ácidos grasos y catabolismo de aminoácidos ya que acumulan acilcarnitinas secundario a la degradación de aminoácidos y éstos se encuentran elevados al analizar las muestras. Actualmente no hay suficiente evidencia que favorezca el estudio en plasma, ya que los resultados son muy similares a los del papel filtro, por lo que se prefiere normalmente este último por ser menos invasivo. Sin embargo, si se ha observado diferencias en las deficiencias de carnitina palmitoiltransferasa (CPT): la deficiencia de CPT 1 puede estar subestimada en plasma y la deficiencia de CPT 2 puede pasar desapercibida en papel filtro, por tanto se recomienda realizar ambos cuando se investiga un EIM (18).

Análisis de ácidos orgánicos urinarios

La cromatografía de gases-espectrometría de masas es la primera opción para medir metabolitos primarios y de pequeñas moléculas en orina. La medición cuantitativa de ácidos orgánicos es uno de los recursos más importantes para el diagnóstico de acidemias y acidurias orgánicas. Se realiza en conjunto con la cuantificación de acilcarnitinas y aminoácidos en sangre, ya que los metabolitos tóxicos se acumulan en sangre y se eliminan por la orina, y es utilizado con frecuencia como prueba confirmatoria (19).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de los médicos que conocen de estas entidades limitan la sospecha al período neonatal o al primer año de vida, cuando se pueden presentar hasta la etapa escolar o la adolescencia con manifestaciones graves e incluso letales. El propósito de este estudio es informar sobre las características demográficas de los pacientes con errores innatos del metabolismo, los síntomas clínicos que éstos presentan al momento del diagnóstico, así como los exámenes de laboratorio que se asocian a estas patologías, de manera que puedan ser sospechados entre sus diagnósticos diferenciales para realizar diagnóstico precoz y adecuado e iniciar tratamiento en este momento con referencia a centros especializados. Cuando el manejo es en etapas tempranas de la vida, hay menos secuelas, mejor expectativa de vida y la calidad de vida de estos pacientes y de sus familias es optimizada de manera significativa. Por tanto este estudio pretende responder cual es el perfil epidemiológico, clínico y paraclínico de los pacientes con Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Pediatría.

JUSTIFICACIÓN

Los errores innatos del metabolismo se conocen como enfermedades raras de la práctica clínica, sin embargo de manera colectiva se presentan en 1 de cada 700 a 1000 recién nacidos vivos aproximadamente. Debido a que presentan síntomas inespecíficos algunos se manifiestan durante la etapa neonatal, otros pasan desapercibidos mostrando sintomatología hasta que se asocia a un evento de estrés metabólico, como infección o cirugía, a modificación en la dieta o a descompensación secundaria a deshidratación o acidosis; en otros casos los pacientes presentan sintomatología lenta y progresiva que suele recibir manejo como otra patología hasta ya avanzada la enfermedad, como las crisis convulsivas o el retraso global del neurodesarrollo. La falta de conocimiento de estas entidades por los médicos de atención primaria, lleva a retrasos en el diagnóstico, con errores terapéuticos y mal manejo durante una descompensación, que lleva a elevada morbimortalidad, con secuelas graves e irreversibles.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir el perfil clínico y paraclínico de pacientes entre 0 días hasta 17 años y 11 meses diagnosticados con errores innatos del metabolismo (EIM) en el Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2013 al 2017.

Objetivos Específicos

- Registrar las características demográficas de los pacientes diagnosticados con EIM.
- Identificar los EIM que se presentan con mayor frecuencia en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Detallar el cuadro clínico que presentan los pacientes incluidos en este estudio al momento del diagnóstico.
- Describir los datos de laboratorio que se asociaron con mayor frecuencia a estos pacientes en su primer ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
- Conocer los órganos y sistemas más frecuentemente afectados en pacientes con EIM

MATERIAL Y METODOS

a) Clasificación de la investigación

El siguiente trabajo es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal.

b) Universo del estudio

Todos los expedientes de pacientes entre 0 días hasta 17 años y 11 meses que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría desde el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017.

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes de cualquier sexo, con diagnóstico de Error Innato del Metabolismo corroborado en el laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo, en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de Exclusión:

- Expedientes que no cuenten con registro de los datos clínicos y paraclínicos presentados en su primer internamiento.
- Pacientes en quienes no se corroboró el diagnóstico.

c) Variables

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico.	Cuantitativa, discreta	Número de días, meses o años
Grupo de edad	Grupo de edad al que corresponde según la edad biológica	Cualitativa, nominal	1= Neonato 2= Lactante menor 3= Lactante mayor 4= Preescolar 5= Escolar 6= Adolescente

Sexo	Acorde a genitales externos del paciente.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Femenino 2= Masculino
Tipo de Error Innato del Metabolismo	EIM diagnosticado por análisis bioquímico.	Cualitativa, nominal	1=Enfermedades lisosomales, peroximales 2= Enfermedades por alteración del transporte y procesamiento celular 3= Aminoacidopatías 4= Acidurias orgánicas 5= Trastornos del ciclo de la urea 6= Intolerancia a azúcares 7= Déficit energético
Estudio diagnostico	Estudio por medio del cual se integró el diagnóstico de error innato de metabolismo	Cualitativa, nominal	1= Cuantificación de aminoácidos 2= Cuantificación de acilcarnitinas 3= Análisis de ácidos orgánicos urinarios 4= Estudio enzimático 5= Estudio molecular 6= Biopsia / patología 7= Cloros en sudor

Síntomas neurológicos	Síntomas secundarios a alteración del Sistema Nervioso.	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Crisis convulsivas 2= Alteración del estado de alerta 3= Hipotonía 4= Apnea
Retraso del neurodesarrollo	Atraso del desarrollo esperado para un niño de determinada edad	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Si 2= No
Regresión de hitos del desarrollo.	Pérdida de logros del desarrollo alcanzados previamente.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Si 2= No
Síntomas gastrointestinales	Síntomas asociados a alteración del tracto gastrointestinal.	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Vómitos 2= Diarrea 3= Deshidratación 4= Desnutrición 5= Reflujo Gastroesofágico
Síntomas Hepáticos	Síntomas secundarios a alteración del hígado y sus funciones.	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Ictericia 2= Falla hepática 3= Hepatopatía Crónica
Síntomas Renales	Síntomas secundarios a alteración de la función renal	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Falla Renal 2= Acidosis Tubular Renal 3= Otros

Síntomas Cardiovasculares	Síntomas secundarios a afección del corazón y grandes vasos	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Arritmias 2= Insuficiencia cardíaca 3= Valvulopatía 4= Miocardiopatía hipertrófica/ dilatada 5= Hipertensión arterial pulmonar
Síntomas Hematológicos	Síntomas secundarios a alteración en líneas celulares	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Anemia 2 = Leucopenia 3= Trombocitopenia
Olor de orina anormal	Olor de orina diferente a lo esperado	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Jarabe de maple 2= Pies sudados 3= Azufre 4= Col hervida 5= Orina de gato 6= Pescado 7= Ratón
Visceromegalias	Aumento del tamaño de un órgano	Cualitativa, nominal	0= Ausente 1= Hepatomegalia 2= Esplenomegalia 3=Cardiomegalia
Hiperamonemia	Nivel sérico de amonio mayor a 45 mmol/L	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Si 2= No

Amonio	Catión poliatómico cargado positivamente, de fórmula química NH_4^+ , resultado del catabolismo de las proteínas	Cuantitativa, discreta	Milimoles por litro
Hipoglicemia	Nivel de glucosa sérica menor de 45 mg/dl en neonatos y menor de 60 mg/dl en pacientes mayores	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Si 2= No
Glucosa	Monosacárido con fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$. Fuente primaria de síntesis de energía de las células.	Cuantitativa, discreta	Miligramos por decilitro
Ph	Concentración de iones hidrógeno $[\text{H}^+]$ presentes en determinadas disoluciones	Cuantitativa discreta	
Bicarbonato	Sal que se forma a partir de ácido carbónico y que tiene un átomo de hidrógeno que se puede sustituir por un metal	Cuantitativa discreta	Miliequivalentes por litro
Lactato	Es un ácido carboxílico, con un grupo hidroxilo en el carbono adyacente al grupo carboxilo ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$)	Cuantitativa discreta	Milimoles por litro
Cetonas en orina	Compuesto orgánico caracterizado por poseer un grupo funcional carbonilo unido a dos átomos de carbono, a diferencia de un aldehído, en donde el grupo carbonilo se encuentra unido al menos a un átomo de hidrógeno.	Cuantitativa, discreta	1= Positivo 2= Negativo

Acidosis	pH sanguíneo menor a 7.35	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Si 2= No
Anion Gap	Diferencia entre cationes y aniones medidos en suero	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Elevada 2= Normal

MUESTRA

Se realizó búsqueda de expedientes en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría por medio de los diagnósticos incluidos en CIE- 10 sobre los trastornos metabólicos y se valoraron los diagnósticos de inclusión y exclusión.

Se revisó la libreta del laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y la libreta de ingresos del servicio de prehospitalización con diagnóstico de Error Innato de Metabolismo.

E70 Trastornos del metabolismo de aminoácidos aromáticos

E71 Trastornos del metabolismo de aminoácido de cadena ramificada y de ácidos grasos

E72 Trastornos del metabolismo de aminoácidos

E74 Otros trastornos del metabolismo de los carbohidratos

E75 Trastornos del metabolismo de esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos

E76 Trastornos del metabolismo de glicosaminoglicanos

E77 Trastornos del metabolismo de glicoproteínas

E78 Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias

E79 Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

E80 Trastornos del metabolismo de porfirinas y bilirrubinas

E83 Trastornos del metabolismo de los minerales

E84 Fibrosis Quística

E85 Amiloidosis

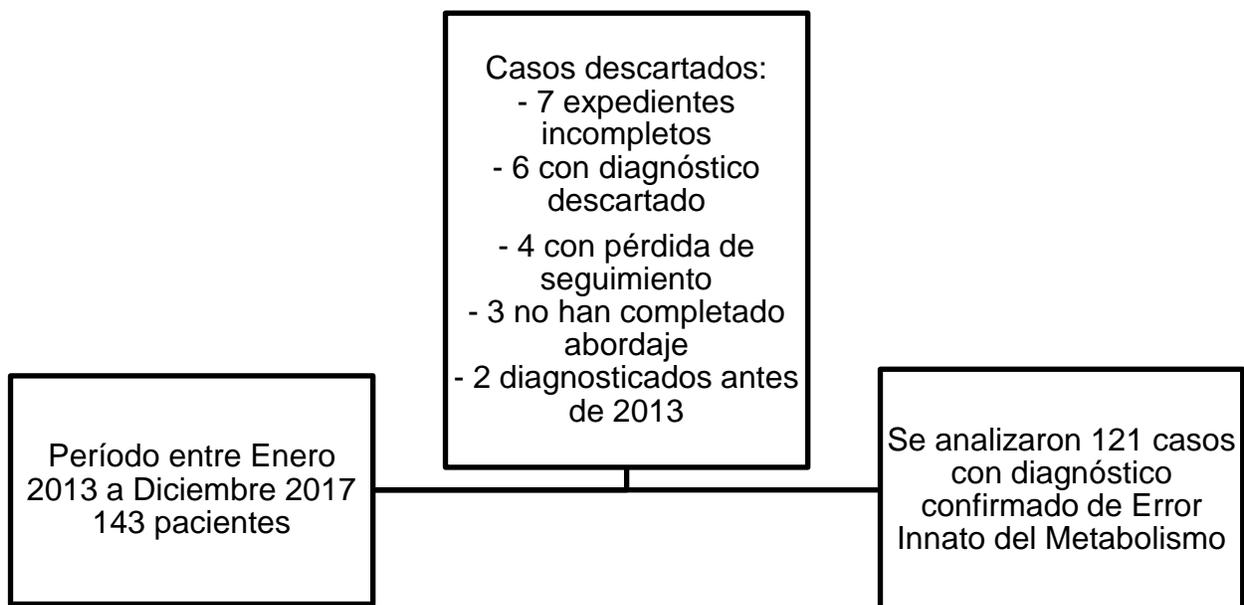
E88 Otros trastornos metabólicos y los no especificados

RESULTADOS

Perfil epidemiológico

Se estudió un período de 5 años, comprendido entre 1° de Enero de 2013 al 31 de Diciembre de 2017 en el que se revisó un total de 143 expedientes de los cuales se descartaron 22. De estos 22 pacientes, 7 pacientes presentaban un expediente incompleto, sin especificar como se realizó el diagnóstico y sin encontrarse en la lista de tamices positivos del laboratorio de Errores Innatos del metabolismo. La siguiente figura explica cómo se seleccionaron los expedientes.

Figura 1. Selección de casos



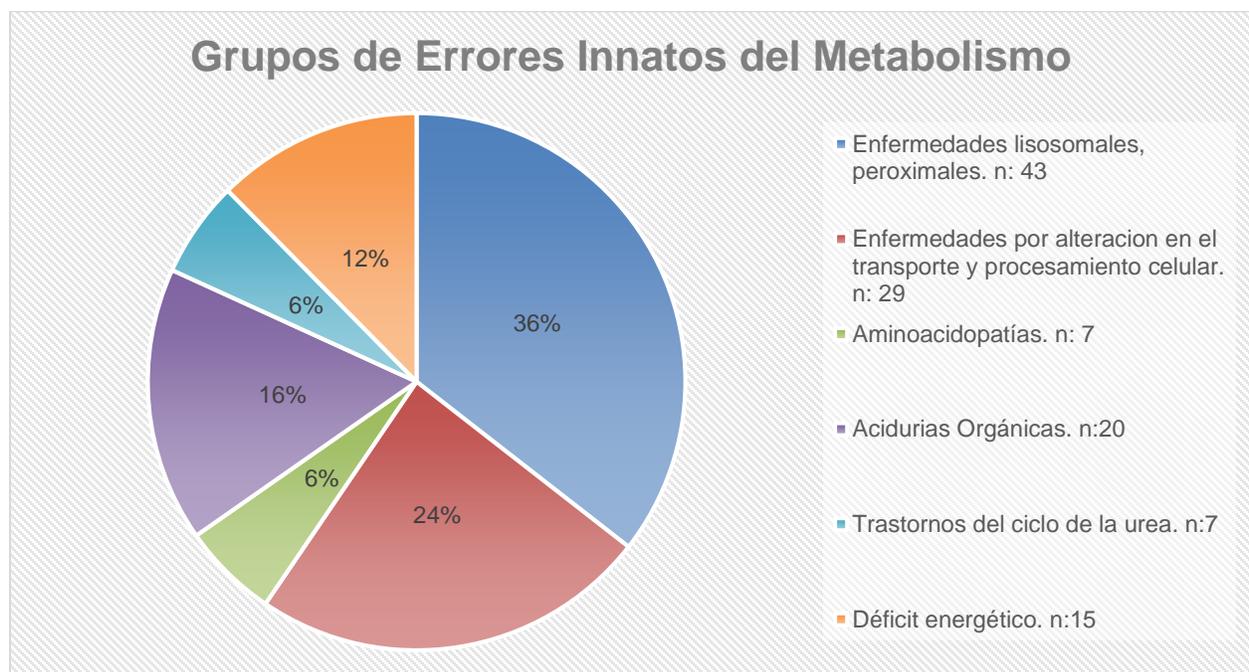
De los 121 pacientes incluidos 48 (39.6%) fueron del sexo femenino y 73 (60.4%) fueron masculinos; 6 pacientes (5%) fueron diagnosticados en el período neonatal, 44 (36%) en el período de lactante menor, 18 (15%) lactante mayor, 20 (17%) en etapa preescolares, 28 (23%) escolar y 5 (4%) adolescencia. Solamente 41% de los pacientes se encontraban en el primer año de vida y el 27% de pacientes fueron diagnosticados después de los 6 años de edad, (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de pacientes por edad al diagnóstico y sexo.

	Sexo		Total	
	Femenino	Masculino		
Neonato (0-28 días)	3	3	6	5%
Lactante menor (1-12 meses)	18	26	44	36%
Lactante mayor (13- 24 meses)	9	9	18	15%
Preescolar (2-5 años)	7	13	20	17%
Escolar (6-12 años)	9	19	28	23%
Adolescente (13-17 años)	2	3	5	4%
Total	48	73	121	100%

Se agruparon los Errores Innatos del Metabolismo dentro de 6 categorías de acuerdo a la fisiopatología de las enfermedades y se obtuvieron los siguientes resultados, (gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de los casos por clasificación de Errores Innatos del Metabolismo.



Las enfermedades lisosomales y peroximales correspondieron al 35% de los pacientes, la mayor incidencia ocupada por la Mucopolisacaridosis con 17 pacientes equivalente a 14% del total y 39.5% dentro de este grupo específico. Se encontró que estas patologías ocurrían con mayor frecuencia en los pacientes masculinos (74.4%). Sin embargo en la enfermedad de Fabry, Niemann-Pick, gangliosidosis y leucodistrofia metacromática se encontró con igual distribución entre ambos sexos, (Tabla 3).

Tabla 3. Enfermedades lisosomales, peroximales específicas por sexo y edad al diagnóstico.

Enfermedades lisosomales, peroximales	Grupo de Edad												Total		
	Neo nato		Lactante menor		Lactante mayor		Pre escolar		Escolar		Adoles-cente				
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	T
Adrenoleucodistrofia										4			0	4	4
Citopatía Mitocondrial										1			0	1	1
Enfermedad de Fabry										1	1		1	1	2
Enfermedad de Gaucher				3	1	3		1					1	7	8
Enfermedad de Niemann-Pick			1	3			1		1	1			3	4	7
Gangliosidosis			1			1							1	1	2
Leucodistrofia metacromática							1			1			1	1	2
Mucopolisacaridosis				2	2	1	1	3	1	6		1	4	13	17
Total	0	0	2	8	3	5	3	4	2	14	1	1	9	32	43

Las enfermedades por alteración en el transporte y procesamiento celular correspondieron a 24% de todos los EIM encontrados; la más frecuente correspondió a la fibrosis quística equivalente a 82.7% de estos pacientes y 20% del total de pacientes estudiados. Se presentó mayor incidencia en el sexo femenino (66.6%) con dos grupos etareos predominantes, los lactantes menores y los escolares. (Tabla 4.)

Tabla 4. Enfermedades por alteración en el transporte y procesamiento celular y distribución por sexo y grupo de edad al diagnóstico.

Enf. por alteración en el transporte y procesamiento celular	Grupo de Edad												Total		
	Neo nato		Lactante menor		Lactante mayor		Pre escolar		Escolar		Adoles-cente				
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	T
Amiloidosis				1									0	1	1
Cistinosis Nefropática					2	1				1			2	2	4
Fibrosis quística			8	5		1	1	1	6	1	1		16	8	24
Total	0	0	8	6	2	2	1	1	6	2	1	0	18	11	29

Las aminoacidopatías encontradas equivalen al 6% de los casos estudiados, no se encontraron diferencias entre los sexos en los casos estudiados de fenilcetonuria y tirosinemia, y en la enfermedad de orina de Jarabe de Maple 2 casos correspondieron a pacientes femeninos y 1 caso fue masculino. Todos los pacientes de este grupo fueron diagnosticados antes de los 6 años de edad y los pacientes con enfermedad de orina de Jarabe de Maple se diagnosticaron antes del año de edad. (Tabla 5)

Tabla 5. Aminoacidopatías por sexo y grupo de edad al diagnóstico.

Aminoacidopatías	Grupo de Edad												Total		
	Neonato		Lactante menor		Lactante mayor		Pre escolar		Escolar		Adoles-cente				
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	T
Enfermedad de Orina de Jarabe de Maple	1	1	1										2	1	3
Fenilcetonuria					1			1					1	1	2
Tirosinemia				1				1					1	1	2
Total	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	3	3	7

Las acidurias orgánicas corresponden a 16.5% de todos los casos estudiados, no mostraron diferencias importantes entre ambos sexos, excepto la acidemia metilmalónica, que fue la patología con mayor incidencia con 55% dentro de este grupo y 9% de total, el 63% fueron pacientes masculinos correspondiendo a 11 pacientes, 1 diagnosticado durante el período neonatal, 4 de siendo lactantes menores, 1 preescolar y 1 adolescente. (Tabla 6.)

Tabla 6. Acidurias orgánicas por sexo y grupo de edad al diagnóstico.

Acidurias orgánicas	Grupo de Edad												Total		
	Neonato		Lactante menor		Lactante mayor		Pre escolar		Escolar		Adolescente				
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	T
Acidemia 3 OH3 Metil glutárica			1										1	0	1
Acidemia Glutárica tipo II				1	1								1	1	2
Acidemia Isovalérica	1												1	0	1
Acidemia metilmalónica		1	3	4	1			1				1	4	6	10
Acidemia propiónica	1		1	3									2	3	5
Total	2	1	5	8	2	0	0	1	0	0	0	1	9	10	20

Los trastornos del ciclo de la urea se encontraron en 6% de los casos estudiados, con la argininemia correspondiente a 3.3% del total, sin encontrarse diferencias entre ambos sexos, sin embargo se encontraron diferencias importantes en la edad del diagnóstico, la mitad de los pacientes con argininemia fueron diagnosticados en la etapa preescolar, la otra mitad fueron mayores de 6 años. Los dos casos de citrulinemia eran lactantes menores y el caso registrado con déficit de Ornitil Carbamil Transferasa era un neonato. (Tabla 7.)

Tabla 7. Trastornos del ciclo de la urea por sexo y grupo de edad al diagnóstico.

Trastornos del ciclo de la urea	Grupo de Edad												Total		
	Neonato		Lactante menor		Lactante mayor		Pre escolar		Escolar		Adolescente				
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	T
Argininemia							1	1	1				1	2	4
Citrulinemia			1	1										1	2
Déficit de OTC		1												0	1
Total	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	3	4	7

Las enfermedades por déficit energético corresponden a 12.5% del total y de estos se encontraron 14 casos de glucogenosis equivalente a 11.5% del total de pacientes con 85% del sexo masculino y 15% del sexo femenino, siguiendo la distribución por sexo de las enfermedades por depósito. (Tabla 8.)

Tabla 8. Enfermedades por déficit energético por sexo y grupo de edad al diagnóstico.

Enfermedades por déficit energético	Grupo de Edad												Total		
	Neonato		Lactante menor		Lactante mayor		Pre escolar		Escolar		Adolescente				
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	T
Glucogenosis				3	1	1	1	5		3			2	12	14
Trastorno de beta-oxidación (CPT1A)						1							0	1	1
Total	0	0	0	3	1	2	1	5	0	3	0	0	2	13	15

Perfil clínico

La sintomatología estudiada dependía de las patologías, ya que algunas de estas enfermedades causan síntomas por depósito a diferentes órganos y sistemas y en otras predomina la sintomatología tipo intoxicación. Cabe mencionar que las manifestaciones clínicas no fueron excluyentes entre sí y con frecuencia se presentaba más de un dato clínico del mismo sistema.

El retraso del desarrollo fue la manifestación que se mostró con más frecuencia dentro de las alteraciones del desarrollo (52%), en primer lugar las enfermedades lisosomales, peroxisomales con 20%, seguido por las acidurias orgánicas con 11.5% y en tercer lugar las enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular con 10.7%. La regresión de los hitos del desarrollo se observó en 11%, y 37% de los pacientes no presentaron ninguna de las dos. En total, 62% de los pacientes presentaron algún tipo de alteración en el desarrollo psicomotor. (Tabla 9.)

Tabla 9. Frecuencia de alteraciones en el desarrollo psicomotor grupo diagnóstico de EIM.

	Retraso del neurodesarrollo	Regresión de hitos	Ninguno	N por grupo
Enfermedades lisosomales, peroximales	24 (56%)	8 (19%)	11	43
Enf. por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	13 (45%)	0	16	29
Aminoacidopatías	3 (43%)	0	4	7
Acidurias orgánicas	14 (70%)	3 (15%)	3	20
Trastornos del ciclo de la urea	2 (28.5%)	2 (28.5%)	3	7
Déficit energético	7 (47%)	0	8	15
Total	63 (52%)	13 (11%)	45	121

El 45% de todos los pacientes presentaron algún tipo de sintomatología neurológica y dentro de estas predominaron las crisis convulsivas en todos los grupos con 29% del total de pacientes, seguido de hipotonía (24%) y en tercer lugar las alteraciones del estado de alerta (19%).

La sintomatología neurológica fue predominante en las aminoacidopatías ya que 85.7% presentaron crisis convulsivas, 71% presentaron alteración del estado de alerta y 57% presentaron hipotonía. Solo 1 de los 7 pacientes estudiados no presentó alguno de estos síntomas al momento del diagnóstico.

75% de los pacientes con acidurias orgánicas presentaron manifestaciones neurológicas, 71.4% de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea, 66% de los casos del grupo de déficit energético, 30% de las enfermedades lisosomales, peroximales y 24% de los niños con enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular (Tabla 10).

Tabla 10. Frecuencia de alteraciones neurológicas grupo diagnóstico de EIM.

	n	Crisis convulsivas	Alteración del estado de alerta	Hipotonía	Apnea	Ninguno
Enfermedades lisosomales, peroximales	43	9	2	9	1	30
Enf. por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	3	1	3	0	22
Aminoacidopatías	7	6	5	4	0	1
Acidurias orgánicas	20	8	8	8	2	5
Trastornos del ciclo de la urea	7	4	3	2	0	3
Déficit energético	15	6	4	3	0	5
Total		36	23	29	3	66

Los síntomas gastrointestinales se presentaron en el 45% del total de pacientes, se observó en el 55% desnutrición, seguido de los vómitos en 32% y la deshidratación se presentó en 25.6%.

El 93% de los pacientes con enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular tuvieron sintomatología de este grupo, 90% de los pacientes con acidurias orgánicas, 85.7% de los pacientes con aminoacidopatías, y 66.6% de los pacientes con patologías por déficit energético.

La desnutrición fue el dato clínico predominante en las enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular (86%), patologías por déficit energético (60%) y enfermedades lisosomales y peroximales (32.5%).

El vómito fue predominante en los pacientes con trastornos del ciclo de la urea (100%) y acidurias orgánicas (75%) y en el 60% se acompañó con deshidratación. (Tabla 11).

Tabla 11. Frecuencia de alteraciones gastrointestinales grupo diagnóstico de EIM.

	n	Vómitos	Diarrea	Deshidratación	Desnutrición	Reflujo	Ninguno
Enfermedades lisosomales, peroximales	43	3	2	3	14	5	25
Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	8	13	8	25	4	2
Aminoacidopatías	7	3	1	3	4	2	1
Acidurias orgánicas	20	15	5	12	12	3	2
Trastornos del ciclo de la urea	7	7	1	2	3	1	0
Déficit energético	15	3	5	3	9	0	5
Total		39	27	31	67	15	66

Las manifestaciones hepáticas se observaron solo en el 18% del total de pacientes y en general la ictericia se presentó en el 68% de los pacientes con alguna sintomatología hepática seguido de la hepatopatía crónica en 31.8%. Las manifestaciones hepáticas predominaron en las patologías por déficit energético con 53.3% de los pacientes afectados, seguidos por las acidurias orgánicas en el 35% de los casos y 28.5% de los pacientes con aminoacidopatías. (Tabla 12.)

Tabla 12. Frecuencia de alteraciones hepáticas grupo diagnóstico de EIM.

	n	Ictericia	Falla hepática	Hepatopatía crónica	Ninguno
Enfermedades lisosomales, peroximales	43	2	1	1	40
Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	0	0	1	28
Aminoacidopatías	7	2	1	0	5
Acidurias orgánicas	20	6	1	0	13
Trastornos del ciclo de la urea	7	0	1	0	6
Déficit energético	15	5	1	5	7
Total		15	5	7	99

Las manifestaciones renales fueron las que se presentaron menos frecuentemente, afectando a 15.7% de los pacientes y de estos síntomas la falla renal representó el 63% y la acidosis tubular renal el 37%. El grupo más representativo fueron las aminoacidopatías con 42.8% de los pacientes afectados, todos por falla renal, en segundo lugar los trastornos del ciclo de la urea con 28.5%. (Tabla 13.)

Tabla 13. Frecuencia de alteraciones renales grupo diagnóstico de EIM.

	n	Falla renal	ATR	Ninguno
Enfermedades lisosomales, peroximales	43	1	1	41
Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	3	1	25
Aminoacidopatías	7	3	0	4
Acidurias orgánicas	20	2	2	16
Trastornos del ciclo de la urea	7	1	1	5
Déficit energético	15	2	2	11
Total		12	7	102

Las manifestaciones cardiovasculares se presentaron en el 24% de los pacientes, la valvulopatía ocurrió en el 34.4% de estos pacientes, seguido por la insuficiencia cardíaca con 27.5% y luego la miocardiopatía en 24%. Los pacientes con enfermedades por déficit energético presentaron sintomatología cardiovascular en 40% de los casos, las aminoacidopatías en el 28.5% de los casos y en el 24% de las enfermedades por alteración en el transporte y procesamiento celular. (Tabla 14.)

Tabla 14. Frecuencia de alteraciones cardiovasculares por grupo diagnóstico de EIM.

	n	Arritmia	Insuficiencia cardíaca	Valvulo -patía	Miocardio- patía	Hipertensión arterial pulmonar	Ninguno
Enfermedades lisosomales, peroximales	43	1	1	6	1	2	34
Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	2	1	0	1	3	22
Aminoacidopatías	7	0	1	0	1	0	5
Acidurias orgánicas	20	0	2	0	2	1	16
Trastornos del ciclo de la urea	7	0	1	0	0	0	6
Déficit energético	15	1	2	4	2	1	9
Total		4	8	10	7	7	92

Las manifestaciones hematológicas se observaron en el 31.4% de los pacientes estudiados, 81% de los pacientes en este grupo presentaron anemia, 47% presentaron trombocitopenia y 26% leucopenia, en la mayoría de los casos se presentó más de un síntoma hematológico de manera simultánea. El grupo de EIM más afectado fueron las acidurias orgánicas (80%) presentándose de manera similar las alteraciones de las tres líneas celulares, el grupo de las aminoacidopatías presento sintomatología en 42.3%, compuesto en totalidad por anemia, esta es secundaria a la acidosis importante que presentan. Las enfermedades lisosomales y peroximales tuvieron síntomas hematológicos en el 28%, de los cuales 23% fueron anemia y trombocitopenia de manera simultánea, estos son secundarios al depósito en la médula ósea de los diferentes sustratos. Los trastornos del ciclo de la urea presentaron sintomatología de este tipo en 28.5%. En las patologías por déficit energético se observó en el 26.6% este tipo de síntomas, todos los pacientes de este grupo presentaron anemia y un paciente presentó trombocitopenia conjuntamente. Por último las enfermedades por alteración en el transporte y procesamiento celular presentaron pacientes con estos síntomas en 17.2%, todos por anemia. (Tabla 15.)

Tabla 15. Frecuencia de alteraciones hematológicas por grupo diagnóstico de EIM.

	n	Anemia	Leucopenia	Trombocitopenia	Ninguno
Enfermedades lisosomales, peroximales	43	10	3	10	31
Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	5	0	0	24
Aminoacidopatías	7	3	0	0	4
Acidurias orgánicas	20	8	7	6	8
Trastornos del ciclo de la urea	7	1	0	1	5
Déficit energético	15	4	0	1	11
Total		31	10	18	83

Las visceromegalias fueron un signo predominante, se observaron en el 53% de todos los pacientes estudiados, el 89% fueron hepatomegalias, 40% presentaron esplenomegalia y 17% tuvo cardiomegalia, varios paciente tuvieron más de una visceromegalia al momento del diagnóstico. Las enfermedades por déficit energético presentaron hepatomegalia en el 100% de los casos, algunos pacientes presentaron conjuntamente cardiomegalia y esplenomegalia en el 33% y 13% respectivamente. Los pacientes con enfermedades lisosomales y peroximales tuvieron hepatomegalia en 60% y esplenomegalia 44%, en total presentaron organomegalia el 67.4% de los pacientes.

En menor porcentaje las aminoacidopatías presentaron alguna megalia en el 42.8%, las acidurias orgánicas de manera similar tuvieron 40%, en ambos predominaron la hepatomegalia. El 27.5% de los pacientes con enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular presentaron visceromegalia y el 14.2% de los trastornos del ciclo de la urea. (Tabla 16)

Tabla 16. Frecuencia de visceromegalia por grupo diagnóstico de EIM.

	n	Hepatomegalia	Esplenomegalia	Cardiomegalia	Ninguna
Enfermedades lisosomales, peroximales	43	26	19	2	14
Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	7	1	3	21
Aminoacidopatías	7	3	1	0	4
Acidurias orgánicas	20	6	0	3	12
Trastornos del ciclo de la urea	7	0	0	1	6
Déficit energético	15	15	5	2	0
Total		57	26	11	57

Perfil bioquímico

Dentro de este trabajo se analizaron 4 alteraciones bioquímicas principalmente: la hipoglucemia, la hiperamonemia, la acidosis y la cetonuria; dentro de la acidosis, se analizó el nivel de pH, el nivel de bicarbonato, lactato y el anion gap.

Los niveles de glucosa se analizaron en el 96.7% de todos los pacientes. Las patologías de déficit energético se caracterizan por crisis de hipoglucemia ante períodos de ayuno e infección y fueron lo que presentaron mayor incidencia de hipoglucemia con 64% de los pacientes afectados, todos ellos diagnosticados con glucogenosis equivalente a 69% de todos los casos con gluconeogénesis estudiados. De los 9 pacientes que presentaron hipoglucemia, 3 pacientes tuvieron cetonas positivas en orina, (Tabla 17 y 18).

Tabla 17. Frecuencia de hipoglucemia por grupo diagnóstico de EIM.

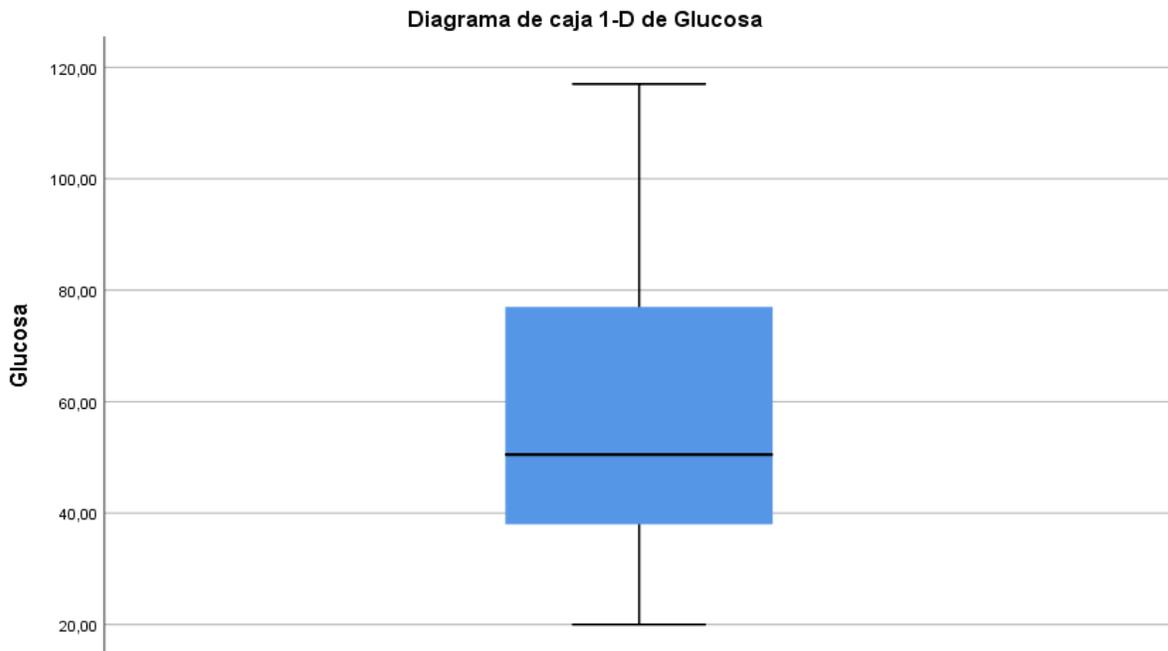
Hipoglucemia		n	Si	No	Total
Grupo de EIM	Enfermedades lisosomales, peroximales	43	0	38	38
	Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	3 (10%)	26	29
	Aminoacidopatías	7	1 (14%)	6	7
	Acidurias orgánicas	20	4 (20%)	16	20
	Trastornos del ciclo de la urea	7	1 (14%)	6	7
	Déficit energético	15	9 (64%)	5	14
Total			18 (15.3)	97	117

Tabla 18. Frecuencia de hipoglucemia en las patologías por déficit energético.

	n	Hipoglucemia		Cetonas	
		Si	No	Pos	Neg
Déficit energético.	16				
---Glucogenosis	15	9 (60%)	5	3 (20%)	11
--- Trastorno de Beta oxidación CPT1A	1	0	1	0	1
Total		9(60%)	6	3 (20%)	12

El valor mínimo de glucosa registrado en los pacientes con déficit energético fue de 14 mg/dl, el valor máximo fue 117 mg/dl, 57.1% se encontró menor a 60mg/dl, 28.6% presentaron niveles entre 60 a 100 mg/dl y 7.1% presentaron valores de glucosa mayores a 100mg/dl.(Gráfico 2)

Gráfico 2. Diagrama de caja de Glucosa en pacientes con patología por déficit energético



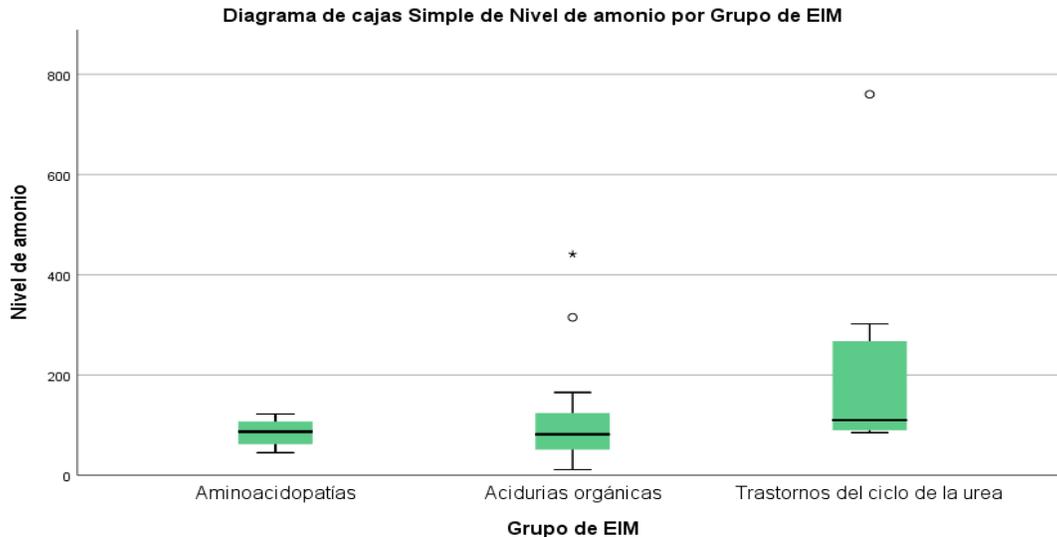
La presencia de hiperamonemia no se analizó en todos los pacientes, ya que se observa principalmente en las aminoacidopatías, las acidurias y en los trastornos del ciclo de la urea, patologías que causan síntomas por acúmulo de sustancias tóxicas. Se analizaron 34 pacientes, 87% de los cuales presentaron hiperamonemia: 85.7% de pacientes con aminoacidopatías, 80% de las acidurias orgánicas y 100% de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea. (Tabla 19)

Tabla 19. Errores Innatos de Metabolismo e Hiperamonemia

		Hiperamonemia		Total
		Si	No	
Aminoacidopatías	n: 7			
Enfermedad de Orina de Jarabe de Maple		3 (100%)	0	3
Fenilcetonuria		1 (50%)	1	2
Tirosinemia I		2 (100%)	0	2
Acidurias Orgánicas	n: 20			
Acidemia 3 OH3 Metil glutárica		1 (100%)	0	1
Acidemia Glutárica tipo II		2 (100%)	0	2
Acidemia Isovalérica		1 (100%)	0	1
Acidemia metilmalónica		8 (72%)	3	11
Acidemia propiónica		4	1	5
Trastornos del ciclo de la urea	n: 7			
Argininemia		4 (100%)	0	4
Citrulinemia		2 (100%)	0	2
Déficit de OTC		1 (100%)	0	1
Total		29 (85%)	5	34

Los niveles de amonio se encontraron elevados en los tres grupos de patologías; en las aminoacidopatías se encontró valor medio de 85 mmol/L con valor mínimo de 45mmol/L y valor máximo de 122 mmol/L. En las acidurias orgánicas el 75% de los pacientes presentaron valores mayores a 45 mmol/L con mínimo de 11 mmol/L, media de 108 mmol/L y en el diagrama se observa límite superior 165 mmol/L, con dos valores que superan el rango, estos son 315mmol/L correspondiente a un paciente con acidemia isovalérica y un valor máximo registrado en 441 mmol/L de un paciente con acidemia propiónica. Los pacientes con trastorno del ciclo de la urea registraron el valor más alto del estudio con 760 mmol/L correspondiente a un paciente diagnosticado con deficiencia de Ornitil Carbamil Transferasa, en general presentaron media de 238 mmol/L, con mínima de 85 mmol/L y máximo registrado dentro del cuadro de 302 mmol/L. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Diagrama de cajas de niveles de amonio en pacientes con aminoacidopatías, acidurias orgánicas y trastornos de ciclo de la urea



De igual manera la acidosis no se registró en todos los pacientes, ya que esta se presenta en los grupos de patologías que con síntomas tipo intoxicación.

Se encontró que 53% presentaron acidosis y el 55.8% presento un anion gap elevado.

Las aminoacidopatías presentaron acidosis en el 42.8% de los casos y esta fue de anion gap elevado en 28.5%, uno de los pacientes presento anion gap elevado sin acidosis.

Dentro de las acidurias el 65% presentaron acidosis al momento del diagnóstico, y de estas el 85% fueron de anion gap elevado. Los trastornos del ciclo de la urea se relacionaron con acidosis en el 28.5% de los pacientes. (Tabla 20.)

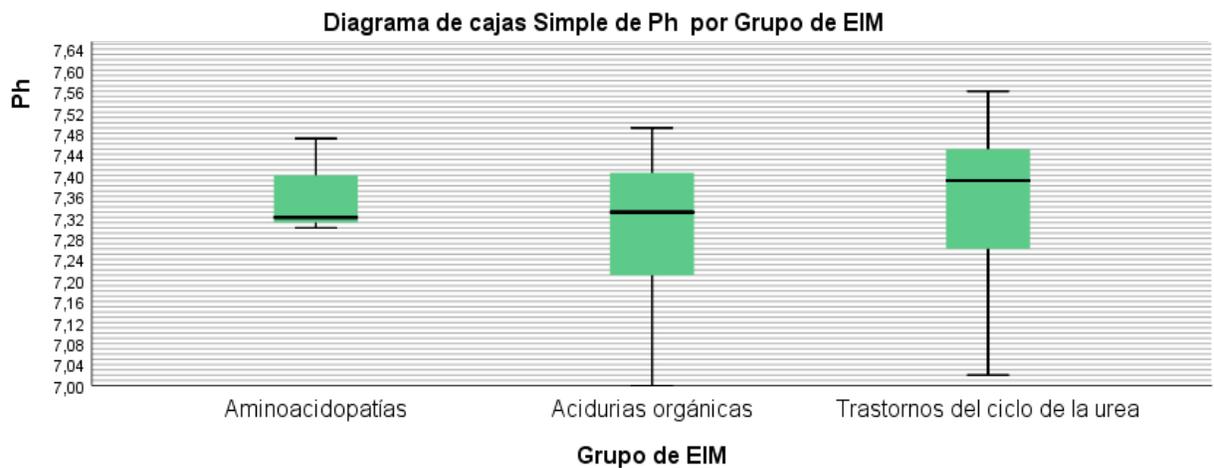
Tabla 20. Errores Innatos del Metabolismo y Acidosis Metabólica con Anion Gap

	n:	Acidosis Metabólica		Anion Gap		Total de pacientes
		Si	No	Elevado	Normal	
Aminoacidopatías						
Enfermedad de Orina de Jarabe de Maple	7	2	1	1	2	3
Fenilcetonuria		1	1	1	1	2
Tirosinemia I		0	2	1	1	2
Acidurias Orgánicas						
Acidemia 3 OH3 Metil glutárica	20	1	0	1	0	1
Acidemia Glutárica tipo II		1	1	1	1	2
Acidemia Isovalérica		1	0	0	1	1
Acidemia metilmalónica		6	5	6	5	11
Acidemia propiónica		4	1	3	2	5
Trastornos del ciclo de la urea						
Argininemia	7	0	4	3	1	4
Citrulinemia		1	1	1	1	2
Déficit de OTC		1	0	1	0	1
Total		18	16	19	15	34

Además de valorar acidosis, se estudiaron niveles de pH, bicarbonato y lactato independientemente.

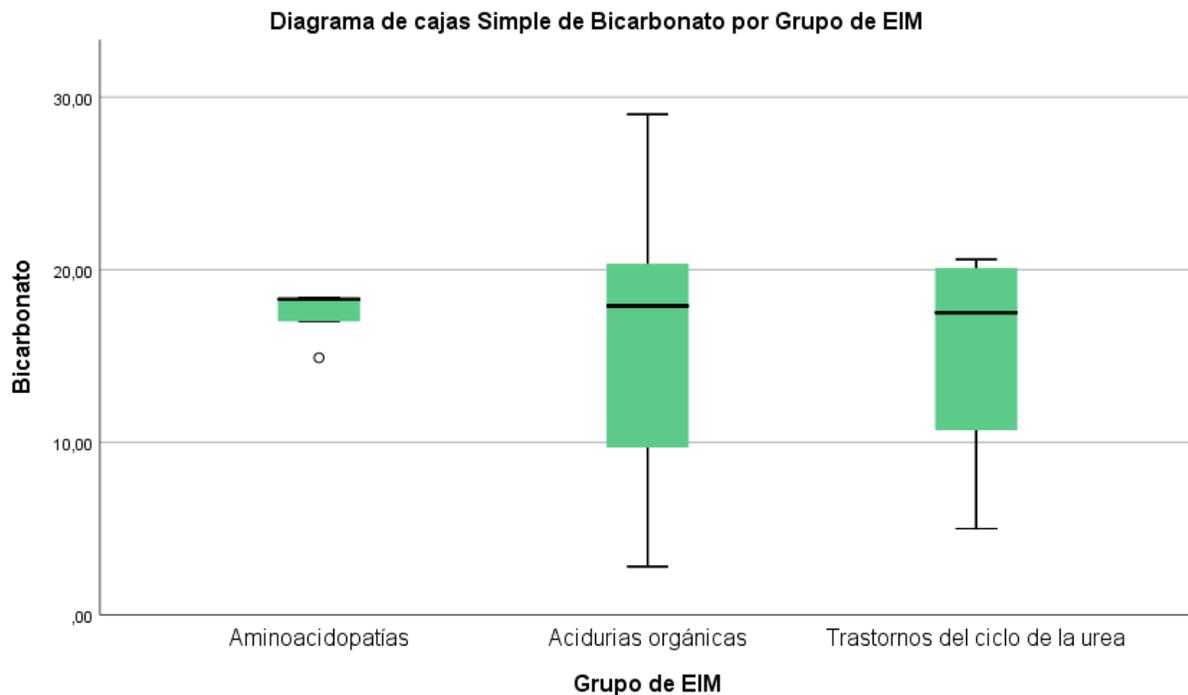
En las acidurias orgánicas se registró media de 7.30, 55% de los pacientes registraron valores menores a 7.35, el mínimo fue 7.00 y el valor máximo fue 7.49. En las aminoacidopatías el valor mínimo de pH fue de 7.30, con 60% de los pacientes con pH menor a 7.35, la media fue de 7.36 con valor máximo de 7.47 En los trastornos del ciclo de la urea la media fue de 7.34, con mínimo de 7.02 y máximo de 7.56 con 43% de los pacientes con valores menores a 7.35. (Gráfico 4)

Gráfico 4 Diagrama de cajas de niveles de pH en pacientes con aminoacidopatías, acidurias orgánicas y trastornos de ciclo de la urea



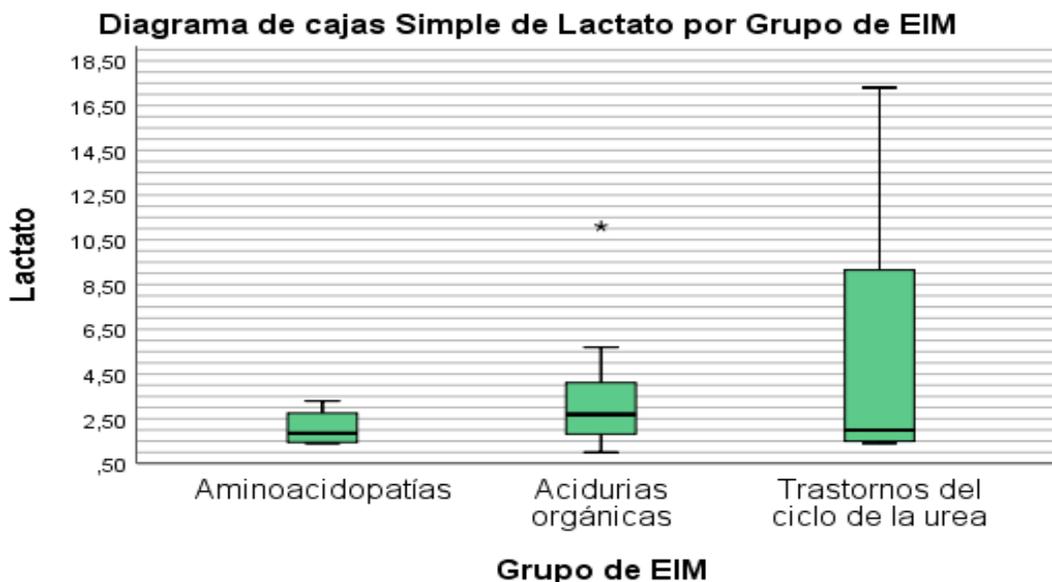
En las acidurias orgánicas se registró el valor más bajo de todo el estudio con 2.8 mmol/L, pero presentaron valor máximo de 29 mmol/L, con valor medio de 15.8 mmol/L. Los pacientes con aminoacidopatías presentaron niveles de bicarbonato con márgenes estrechos en comparación con los otros dos grupos, el valor mínimo registrado se encuentra fuera del cuadro y equivale a 14.9 mmol/L, el valor mínimo dentro del cuadro fue 17 mmol/L, 40% de los pacientes presentaron valores inferiores a 18 mmol/L, el valor máximo fue de 18.4 mmol/L con media de 17.38 mmol/L. En los trastornos del ciclo de la urea se registró valor mínimo de 5 mmol/L, con media de 14.9 mmol/L y valor máximo de 20.6 mmol/L. (Gráfico 5)

Gráfico 5. Diagrama de cajas de niveles de Bicarbonato en pacientes con aminoacidopatías, acidurias orgánicas y trastornos de ciclo de la urea



Se valoró el lactato usando como punto de corte normal 0.5 a 1.6 mmol/L. En las acidurias orgánicas se encontraron valores más altos de lactato, con mínima de 1 mmol/L y media 3.36 mmol/L, el 65% de los pacientes tuvieron valores mayores a 2 mmol/L con máxima de 11.1 mmol/L. Las aminoacidopatías presentaron valor mínimo de 1.4 mmol/L, máximo de 3.3 mmol/L y media de 2.1 mmol/L, el 25% se encontró mayor a 1.5 mmol/L. Los pacientes con trastornos del ciclo de la urea presentaron lactato mayor a 2 mmol/L en el 49%, con valor mínimo de 1.4 mmol/L, media de 5.99 mmol/L y en este grupo es donde se registró el valor más alto con máxima de 17.3 mmol/L. Este último valor corresponde a un paciente con Citrulinemia que ingresó en estado de choque séptico de foco abdominal secundario a perforación intestinal, lo cual puede estar alterando falsamente los valores del grupo.. (Gráfico 6)

Gráfico 6. Diagrama de cajas de Niveles de Lactato en Aminoacidopatías, Acidurias Orgánicas y Trastornos del Ciclo de la Urea



En último lugar se valoró la sobrevida de todos los pacientes incluidos en este estudio, se registraron un total de 8 defunciones (6.6% del grupo total). Sin embargo si se analizan por separado las patologías que se manifiestan por intoxicación, esta mortalidad asciende a 5 defunciones por 35 pacientes (14.2%) (Tabla 21 y 22)

Tabla 21. Sobrevida de los pacientes vs Grupo de EIM

Grupo de EIM	Enfermedades lisosomales, peroximales	Sobrevida		Total
		Mejoría	Defunción	
	Enfermedades lisosomales, peroximales	41	2 (4.6%)	43
	Enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular	29	0	29
	Aminoacidopatías	5	2 (28.5%)	7
	Acidurias orgánicas	19	1 (5%)	20
	Trastornos del ciclo de la urea	6	1 (14%)	7
	Déficit energético	13	2 (13%)	15
Total		112	9	121

El intervalo entre el diagnóstico y la defunción fue mayor en los pacientes con patologías por depósito, los pacientes que presentan sintomatología por intoxicación fallecieron en el primer internamiento en 3 de los 4 casos y a los pocos días de vida. 5 de los 6 casos presentaron infecciones asociadas y 3 casos presentaron choque séptico. (Tabla 22.)

Tabla 22. Causas de defunción de pacientes con errores innatos del metabolismo

	Edad al diagnóstico	Edad a la defunción	Causa de defunción	Primer internamiento
Mucopolisacaridosis	1 año y 1 mes	2 años y 1 mes	Choque séptico foco pulmonar posterior a trasplante de células hematopoyéticas	No
Niemann-Pick	7 meses	1 año y 3 meses	Falla Hepática y colangitis	No
Enfermedad de Orina de Jarabe de Maple	3 meses	4 meses	Choque séptico	Sí
Tirosinemia	3 meses	1 año y 8 meses	Falla Hepática	No
Acidemia Metilmalónica	1 mes y 6 días	1 mes y 8 días	Choque séptico	Sí
Déficit de OTC	3 días	6 días	Acidosis metabólica persistentes, sepsis neonatal temprana	Sí
Glucogenosis	6 meses	8 meses	Choque séptico e insuficiencia respiratoria	Sí
Déficit de CPT1A	1 año y 2 meses	1 año y 2 meses	Choque mixto (séptico, hipovolémico)	Sí

DISCUSIÓN

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades raras en la práctica clínica, durante el período de 5 años estudiado en el Instituto Nacional de Pediatría se identificaron 121 casos nuevos. Se encontró que el 60.4% de todos los pacientes fueron del sexo masculino, lo cual se ha registrado en las enfermedades por depósito, superado únicamente en las enfermedades por alteraciones en el transporte y procesamiento celular en el que se encontró predominio de pacientes femeninos ya que 2/3 de los pacientes con fibrosis quística eran mujeres. También se observaron otras patologías como las aminoacidopatías y los trastornos del ciclo de la urea que presentaron 7 casos cada uno, lo cual no permite una adecuada valoración de la diferencia entre ambos sexos debido al limitante número de pacientes, aparentemente no hay predominio de sexo en estas patologías lo cual se acerca a la literatura internacional.

Estas patologías se presentan con predominio en el primer año de vida, principalmente en la etapa neonatal, muchos de los médicos limitan la sospecha clínica a este período de vida, lo cual es un reto para el diagnóstico en las etapas posteriores. Según literatura internacional el 25% de los pacientes se diagnostican durante la etapa neonatal, sin embargo aquí encontramos que únicamente el 5% de los pacientes pertenecía a esta etapa. A pesar de que el 41% de los pacientes se diagnosticaron en el primer año de vida, el 27% en pacientes correspondió a mayores de 6 años, lo cual es un porcentaje alto cuando se compara con lo registrado en la bibliografía, especialmente los pacientes adolescentes, que fueron el 4%. Cabe recalcar que uno de estos pacientes con diagnóstico de Argininemia, un trastorno del ciclo de la urea, presentó sintomatología neurológica con retraso del neurodesarrollo desde los primeros años de vida, sin embargo se diagnosticó hasta los 17 años de edad durante una descompensación metabólica en la que presentaba vómitos persistentes.

El retraso psicomotor fue un hallazgo importante durante esta investigación ya que la mitad de los pacientes presentaron retraso de grado variable y hasta un 10% de los

pacientes presentó retraso de los hitos del desarrollo, sin embargo son causas poco sospechadas, por lo que se atribuyen a otras causas diversas y cursan sin manejo adecuado durante muchos años causando daño irreversible, cuando se tratan de causas prevenibles de rezago de los hitos de desarrollo.

Uno de los síntomas que se presentó con mucha frecuencia fueron los vómitos, que es un motivo de consulta frecuente de los pacientes pediátricos. Si bien, se deben sospechar muchas patologías antes de atribuir las a los errores innatos del metabolismo, es importante mantener en mente que las patologías como las aminoacidopatías, las acidurias y los trastornos del ciclo de la urea, presentan vómitos incoercibles, con o sin deshidratación. Cabe mencionar que en estos casos se asociaban a síntomas neurológicos o hepáticos, así como acidosis metabólica con o sin anion gap elevado, hiperamonemia o hiperlactatemia.

Es importante sospechar de estas patologías en los pacientes con síntomas neurológicos, como las crisis convulsivas y alteraciones en el estado de alerta, que se asocian a sintomatología gastrointestinal, predominando vómitos y deshidratación, y que bioquímicamente se asocian a acidosis marcada persistente que no pueda ser explicada por la deshidratación o que continúe presentándose después de corregirla especialmente si esta es de anion gap elevado. Es importante no descartar la sospecha de estas patologías cuando el anion gap es normal, ya que como observamos, puede presentarse de ambas maneras. Tampoco se deben descartar ante la presencia de infección, ya que las infecciones se asocian a descompensación en estos pacientes.

La asociación de síntomas cardíacos, hepáticos y neurológicos se observó en 6 pacientes, 1 paciente con Mucopolisacaridosis, 1 niemann pick, 1 paciente con enfermedad de orina de jarabe de maple, 1 acidemia glutárica, 1 acidemia propiónica y 1 déficit de CPT1A. La sintomatología fue diversa, pero estos 7 pacientes presentaron afectación a estos órganos y sistemas de manera simultánea, independientemente de la fisiopatología.

El olor de orina anormal es una variable con mucha fuerza en estas patologías, ya que dependiendo de la patología presentada presentan olores característico y se trata de un dato clínico fácilmente identificable, sin embargo en los 121 pacientes estudiados, solo en dos pacientes se reportó la presencia de un olor anormal, en los otros pacientes no se reportaban si estaba presente o ausente. Es importante que lo tengamos presente ya que este es un síntoma que incrementa la sospecha diagnóstica hacia el camino correcto.

Por último, las infecciones son una importante causa de mortalidad, ya que se asociaron a 7 de las 8 defunciones presentadas y en 5 de estos casos la causa fue un choque séptico, por tanto el tratamiento de infecciones debe ser un manejo agresivo para disminuir la mortalidad.

CONCLUSIONES

Durante esta investigación se encontró que estas patologías se pueden presentar en cualquier época de la vida, por lo que no se debe limitar la sospecha al período neonatal, tampoco se deben descartar cuando el paciente cuente con diagnóstico de epilepsia o enfermedad hipóxico isquémica, ya que muchos pacientes son diagnosticados erróneamente.

La afectación del desarrollo es una causa prevenible con un diagnóstico temprano y con tratamiento oportuno por lo que este 60% de pacientes con retraso global del neurodesarrollo podría reducirse posteriormente si el médico de primer contacto mantiene estas patologías en mente y las refiere a los centros especializados para su tratamiento y seguimiento. Cuando los pacientes son diagnosticados a tiempo y se inicia el tratamiento adecuado los pacientes pueden presentar un desarrollo neurológico normal.

Según lo observado en esta investigación, se debe sospechar de un error innato cuando los vómitos no se presenten de manera habitual o no respondan al tratamiento adecuado para la patología sospechada o cuando se asocien a afectación del sistema neurológico y/o cardiovascular. En la sintomatología también debemos sospechar estas patologías cuando se asocien a afectación a diferentes órganos y sistemas.

En todo paciente crítico, con manifestaciones neurológicas, hepáticas, renales y/o cardíacas sin causa evidente; con sintomatología clínica recurrente o intermitente, hay que pensar en la posibilidad de un Error Innato del Metabolismo y tomar un perfil metabólico que incluya gasometría con anion gap y lactato, amonio, glucosa, cetonas y tamiz metabólico ampliado.

La mortalidad está ligada en gran parte a procesos infecciosos por lo que ante cualquier descompensación se debería sospechar de una infección sobre agregada y realizar un tratamiento antibiótico agresivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria.*
Martín Sánchez, J. , Legarda Tamara, M. y Dalmau Serra, J. 200, Valencia, España : s.n., 2007, Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, Vol. 47, págs. 111-115.
2. *Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo.*
Ruiz Pons, M. y Santana Vega, C. 1, 1998, ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 56, págs. 39-52.
3. *Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis.* **Burton, Barbara K.** 6, Chicago, Illinois. : PEDIATRICS, 1998, Vol. 102.
4. **Ibarra Gonzalez, et al.** *Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos.* Ciudad de Mexico : Anales de pediatría, 2013. 80.
5. **El-Hattab, Ayman W.** *Inborn Errors of Metabolism.* United Arab Emirates : Elsevier Inc, 2015.
6. *Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal.* **Couce Pico, ML, Fernandez Lorenzo, JR y Fraga Bermúdez, JM.** 45, Santiago de Compostela : Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP: Neonatología, 2008, págs. 434-442.
7. *Metabolic Emergencies.* **Kwon, Kenneth y Tsai, Virginia.** 25, Orange County, California : Elsevier Saunders, 2007, Emergency Medicine Clinics of North America.
8. **Dhamija, Radhika, Patterson, Marc C y Wirrell, Elaine C.** *Epilepsy in Children- When Should We Think Neurometabolic Disease?* [ed.] SAGE. Rochester : Journal of Child Neurology, 2012. págs. 663-671. Vol. 27.
9. **Cabello, Juan Francisco y Giugliani, Roberto.** *Errores Innatos del Metabolismo.* Chile : Revista Medica Clinica Condes, 2015. 26.
10. **Vernon, Hilary J.** *Inborn Errors of Metabolism. Advances in Diagnosis and Therapy.* Baltimore, Maryland : JAMA Pediatrics, 2015. 169.
11. **Secretaria de Salud.** *Tamiz Neonatal: Deteccion, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo. Lineamiento Técnico.* Ciudad de México : Secretaria de Salud, 2010.

12. **Ficicioglu, Can y Bearden, David.** *Isolated Neonatal Seizures: When to Suspect Inborn Errors of Metabolism.* Philadelphia : ELSEVIER, 2011.
13. **Asociacion Americana de Pediatria.** *Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays.* s.l. : PEDIATRICS, 2014. Vol. 134.
14. *Gangliosidosis gm1 juvenil como causa de regresión en el neurodesarrollo: reporte de caso.* **Ortiz, Blair, y otros.** Bogota : s.n., 2012, Acta Neurologica Colombia, Vol. 28, págs. 37-41.
15. *An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease.* **Champion, MP.** London : Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2009, Vol. 95.
16. **Giordano, Giuseppe, y otros.** Quantification of Underivatized Amino Acids on Dry Blood Spot, Plasma, and Urine by HPLC–ESI–MS/MS. [aut. libro] Michail A. Alterman y Peter Hunziker. *Amino Acid Analysis: Methods and Protocols.* s.l. : Springer, 2012, Vol. 828.
17. *Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas en tándem: principales biomarcadores .* **Campos, Derbis.** 10, La Habana : SciELO, Oct de 2011, Revista médica de Chile, Vol. 139, págs. 1356-1364.
18. *Differences between acylcarnitine profiles in plasma and bloodspots.* **M.G.M. de Sain-van der Velden, et al.** Utrecht, The Neterlands : Elsevier, April de 2013, Molecular Genetics and Metabolism.
19. *GC-MS analysis of organic acids in human urine in clinical settings: a study of derivatization and other analytical parameters.* **C. Christou, Hn.G. Gika, N. Raikos, G. Theodoridis.** s.l. : Elsevier, 2014, Journal of Chromatography B.