



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

TITULO

EXPERIENCIA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN
LA UMAE DEL H.G.G.G.G. CENTRO MEDICO LA RAZA

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA
PEDIATRIA

PRESENTA
DRA. MERCEDES DE JESUS GONZALEZ SANCHEZ

ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ



CIUDAD DE MEXICO, 2018



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.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE: MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ

MEDICO NO FAMILIAR

MATRICULA: 8297029

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G. CMN LA RAZA

CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA

DIRECCION: CALZADA VALLEJO Y PASEO DE LAS JACARANDAS S/N LA RAZA,
AZCAPOTZALCO.

TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23489 Y 23490

CORREO ELECTRÓNICO: maaruu_29_13@yahoo.com.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO:

NOMBRE: MERCEDES DE JESUS GONZALEZ SANCHEZ

MATRICULA: 98169594

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G CMN LA RAZA

CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE PEDIATRIA

DIRECCION: CALZADA VALLEJO Y PASEO DE LAS JACARANDAS S/N LA RAZA,
AZCAPOTZALCO.

TELEFONO: 9612214634

CORREO: mercedesglez789@gmail.com

DEDICATORIAS

Para mi Familia que siempre ha puesto en mis días de lluvia las más tenue y dulce luz. Para ellos, por quienes fui, soy y seré.

Con eterno agradecimiento y admiración.

Un agradecimiento especial a quienes hacen posible la labor más noble, a quienes nos permiten entender la vida, a través de la muerte y la enfermedad, para aquellos pequeños que diariamente nos muestran lo grandes que pueden llegar a ser y libran las más cruentas batallas.

Finalmente un agradecimiento por el apoyo, el tiempo, la paciencia y la extenuante labor de docencia, a quienes hicieron posible la realización de este trabajo, a la investigadora principal y la Coordinación de enseñanza de este Hospital.

INDICE

| | |
|--|--------|
| ABREVIATURAS..... | 5 |
| RESUMEN..... | 6 |
| MARCO TEÓRICO..... | 8-17 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 18 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 19 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 19 |
| OBJETIVOS..... | 20 |
| HIPÓTESIS..... | 21 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 22- 24 |
| VARIABLES..... | 25- 29 |
| RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD..... | 30 |
| ASPECTOS ÉTICOS..... | 31 |
| RESULTADOS..... | 32- 38 |
| DISCUSIÓN..... | 38, 39 |
| CONCLUSIONES..... | 40,41 |
| ANEXOS..... | 42, 45 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 46- 48 |

RESUMEN

EXPERIENCIA EN ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN LA UMAE DEL H.G.G.G.G. CENTRO MEDICO LA RAZA.

Las Enfermedades Congénitas del Metabolismo (ECM) son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen génico en la estructura o función de una proteína. La diversidad de estas enfermedades proviene, no sólo del grado de afectación del gen, sino también del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada. De esta forma, en función de que ésta actúe como un enzima; como una hormona; como un receptor-transportador de membrana celular o formando parte de una organela celular (lisosoma, peroxisoma). Esta interferencia tiene varias consecuencias, entre las que se encuentran la deficiencia de un producto final específico o el acumulo excesivo de un substrato que puede ser tóxico. La mayoría de estas enfermedades son autosómicas recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómica dominante o ligada al cromosoma X; la base molecular es conocida en la mayoría de ellas y pueden por tanto ser subsidiarias de diagnóstico prenatal para poblaciones en riesgo y de diagnóstico neonatal para el conjunto de la población. Las nuevas tecnologías como cromatografía, las técnicas electroforéticas de separación de proteínas, el desarrollo de la espectrometría de masas en tándem utilizando gotas de sangre en papel de filtro ha constituido un avance tecnológico muy importante en la tamización de los trastornos del metabolismo, la enzimología y técnicas de cultivos celulares han ayudado a detectar nuevos errores innatos del metabolismo. Se han descrito 1000 enfermedades metabólicas congénitas. La mayoría de los EIM se manifiestan en la edad pediátrica, Los signos y síntomas más frecuentes son rechazo a la vía oral, vómitos, hipoglucemia, hiperglucemia, deshidratación, acidosis metabólica, crisis convulsivas, coma, desnutrición, retraso mental, hepatoesplenomegalia y muerte. El análisis bioquímico, enzimático y molecular constituye la base del diagnóstico de estas enfermedades.

Los EIM de manera aislada se podrían considerar como poco frecuentes, sin embargo, en conjunto, son tan comunes que representan un problema de Salud Pública.

Objetivo: Conocer las características clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de error innato del metabolismo.

Material y métodos: Diseño de estudio Retrospectivo,

Criterios de selección: Paciente de 1 mes a 15 años, con diagnóstico confirmado de Error innato del metabolismo.

Procedimiento: Para la realización del presente estudio se solicitará al servicio de Medicina Interna pediátrica el número de ingresos en los últimos 10 años, solicitándole

el acceso para consultar los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de error innato del metabolismo; se procederá a revisar los expedientes, para obtener la información necesaria, los datos de recabaran en hojas expofeso.

Análisis Estadístico: Los datos obtenidos se concentrarán en una base de datos con el programa office Excel 2007, la estadística descriptiva se realizará mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables.

Difusión de Resultados: El proyecto está diseñado para presentarse como tesis de postgrado para obtener el diploma de la especialidad en el área de pediatría.

1. MARCO TEORICO

Introducción

Los Errores innatos del metabolismo (EIM), son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva, en la que se traduce una alteración de una estructura proteica. La diversidad de estas enfermedades proviene, no sólo del grado de afectación del gen, sino también del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada.¹

Como se comenta previamente, los EIM son de herencia autosómica recesiva; este mecanismo hace que el interrogatorio dirigido al paciente o sus familiares cercanos, se oriente a descartar consanguinidad, endogamia, otros individuos en la familia con cuadros similares o muertos sin causa específica. En México existe muchas comunidades pequeñas aisladas geográficamente entre sí, sus habitantes no tienen contacto con individuos de otras regiones, esto predispone a la aparición de individuos afectados en esas poblaciones.^{2,3}

Se ha descrito cerca de 5000 EIM, y casi 25% de ellos afecta a los niños desde el periodo neonatal. Los EIM de manera individual, se han clasificado como enfermedades raras, siguiendo la definición internacionalmente aceptada de una frecuencia menor a 1 en 2000, la incidencia conjunta de los EIM es significativa en la población infantil, 1:2000 a 1:5000. La mayor parte de los datos consistentes sobre la frecuencia de los EIM proviene de la información generada por los sistemas de tamiz neonatal ampliado de los países en desarrollo.^{4,5}

En cuanto la incidencia si bien cada vez hay mayor número de casos reportados, se considera que hay una subestimación de la misma dado que sería frecuente los casos confundidos con otras afecciones más frecuentes o no detectados.

Antecedentes

En 1908, Garrot estableció el término de EIM e intuyó que un bloqueo metabólico podía ser el defecto primario que determinara las alteraciones clínicas de estos padecimientos.^{4,5}

El primer programa de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica en 1963 a partir de este año se extendió por los países de Europa, Oceanía, Asia y América latina. En 1973 se estableció el primer programa de tamiz para hipotiroidismo congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por Estados Unidos en 1977.

En México el tamiz neonatal se realizó por primera vez en 1973, inicialmente estaba dirigido para fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia, este programa fue cancelado en 1977 a pesar que se demostró su factibilidad y tuvo como resultado el descubrimiento oportuno de tratamiento a estas enfermedades. Se estableció un nuevo programa en 1986 esta vez dirigido a la detección del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. A partir de 1988, la secretaria de salud emitió la norma para la prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos y quedo incorporada con carácter obligatorio, en la Norma Oficial Mexicana en 1995.

Se desconoce la frecuencia de EIM en nuestro país, ya que no se cuenta con estudios epidemiológicos clínicos, sin embargo, existen varios estudios en México que nos dan una idea de la situación actual de esta entidad. Un estudio realizado en el año de 1999 por el servicio de Genética y Neonatología en el Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se propone el empleo de un algoritmo clínico asociado a marcadores bioquímicos que permita a los médicos generales, pediatras, neonatólogos y genetistas aplicar un método simple de tamiz clínico y laboratorio en su práctica clínica diaria.

Otro estudio intitulado Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León México, que se realizó entre marzo 2002 y febrero 2004, incluyó neonatos nacidos en hospitales públicos del estado de Nuevo León, se colectaron muestras de sangre en papel filtro entre las 24 y 48hrs de vida y se realizó tamiz metabólico mediante espectrometría de masas en tándem, con los siguientes resultados se analizaron 42264 muestras y se detectaron 7 casos: homocistinuria, fenilcetonuria, citrulinemia, tirosinemia transitoria, deficiencia de 3 – metilcrotonil-CoA carboxilasa, deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa y galactosemia típica concluyendo que la incidencia de defectos metabólicos en la población fue de 1:5000 con 0.22% de casos falsos positivos. El programa permitió identificar y tratar con oportunidad los trastornos metabólicos al nacimiento con una efectiva prevención secundaria de retraso mental.

En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó otro reporte retrospectivo de 204 expedientes de pacientes diagnosticados con EIM de enero 2000 a diciembre del 2012 por sospecha clínica, analizados antes y después de la implementación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) como herramienta de tamiz con los resultados siguientes: de los 204 casos analizados, se encontraron 25 diferentes tipos de EIM: 102 pacientes con acidurias orgánicas, de las cuales 54 AMM, 100 trastornos de aminoácidos y 2 con defectos de la beta- oxidación 15 casos de AV y 2 con defectos de la beta oxidación. Concluyeron que la introducción de la MS/MS incrementó el número de casos diagnosticados en un 50%. Los pacientes fueron enviados por 13 diferentes servicios médicos, siendo los pediatras los que remitieron más casos. El intervalo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 18 meses.

Recientemente, en el Hospital General del CMN La Raza del IMSS se realizó una tesis con el nombre de: "Frecuencia de errores innatos del metabolismo diagnosticados en el CMN La Raza del 2005 al 2010", con los siguientes resultados: el servicio de Genética recibió un total de 21,194 consultas incluyendo las de primera vez, subsecuente e interconsultas de las cuales 1424 (6.71%) fueron solicitadas por un probable EIM. De las 1424 solicitudes, solo 110 casos ameritaron estudio de abordaje de EIM. La frecuencia de EIM en el total de las consultas atendidas, fue de 2 por cada 1000. De los 110 casos estudiados se confirmó el diagnóstico de EIM en 53 pacientes y los 57 restantes hasta el 31 de diciembre del 2011 se encontraban en estudio o sin una conclusión diagnóstica. Los padecimientos diagnosticados (3.72% del total de

solicitudes de valoración por sospecha de EIM) se clasificaron en 12 grupos distintos y se identificaron 29 entidades diferentes: 20 casos de aminoacidopatías y acidemias orgánicas, 19 casos de almacenamiento lisosomal, alteraciones en los carbohidratos 4, ciclo de la urea 1, defectos de lípidos 1, defectos por acumulo de metales 1, defectos de vitamina 1, defectos en las purinas 1, desordenes de trasportadores de membrana lisosomal 1, peroxisomales 3, mitocondriopatía 1 .

Todos estos ejemplos de los diferentes estudios realizados en México pueden servir como evidencia para que los EIM sean incorporados en el tamiz metabólico, o se realice de manera sistematizada el diagnóstico en niños hospitalizados con sospecha clínica de EIM.

Clasificación

Pueden clasificarse en términos generales en tres grandes grupos con base en el tipo de molécula deficiente en:

1. EIM de molécula pequeña: A este grupo pertenecen entre otros, los defectos del ciclo de la urea, aminoacidopatías, acidemias orgánicas y defectos en el metabolismo de carbohidratos.^{7,8}
2. EIM del metabolismo por acumulación de moléculas complejas: También conocidas como enfermedades por depósito o atesoramiento lisosomal. Aquí se encuentran las mucopolisacaridosis, esfingolipidosis, mucopolipidosis, oligosacaridosis, gangliosidosis, entre otros.
3. EIM por deficiencia en la producción o utilización de la energía: Entre los que están las glucogénesis, enfermedades mitocondriales y defectos en la oxidación de ácidos grasos. (Tabla1)

EIM por intoxicación por moléculas pequeñas (Defectos del metabolismo intermediario)

Se caracteriza por la presentación como intoxicación aguda: cuadro de encefalopatía pasadas unas horas o días tras el nacimiento. Con frecuencia viene precipitada por factores de “estrés metabólico” tales como infecciones, ayuno o cirugía. También existe una serie de condiciones asociadas que pueden complicar el cuadro, como el fallo renal o hepático y los trastornos electrolíticos. No suele haber signos de focalidad neurológica a menos que exista aumento de la presión intracraneal. El estudio diagnóstico incluirá determinaciones en sangre: bioquímica general, gases, pH, coagulación, urea, amonio, función hepática, lactato y aminoácidos; y en orina: glucosa, cetonas, ácidos orgánicos. En caso de detectarse hipoglucemia es necesario determinar ácidos grasos libres, 3-hidroxiacetato, catecolaminas, insulina, cortisol, péptido C y piruvato en plasma, entre otros. El tratamiento estará encaminado a prevenir la acumulación del metabolito tóxico mediante dieta, cofactores enzimáticos o incluso exanguinotransfusión, diálisis peritoneal o hemofiltración; y a prevenir el

catabolismo. Es esencial una rápida intervención para prevenir futuras secuelas neurológicas^{9,10}

Aminoacidopatias

Se conocen más de 70 enfermedades relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos, la mayoría originada por la acumulación de intermediarios específicos, las cuales se consideran raras.

Enfermedad de jarabe de Maple (MSUD)

Aminoacidopatía caracterizada por el aumento de la concentración en todos los fluidos corporales de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) leucina, isoleucina y valina, así como de cetoácidos de cadena ramificada (BCKA).

Hay presencia de una deficiencia en la actividad del complejo de la alfa-deshidrogenasa cetoácida (BCKD), en la membrana mitocondrial.

Tiene una incidencia de 1/185 000 recién nacidos, aunque existen grupos étnicos con una mayor incidencia

Se hereda de forma autosómica recesiva. Entre sus manifestaciones clínicas: se encuentran asintomáticos hasta la segunda semana de vida dependiendo del grado de deficiencia de BCKD, El primer signo es el característico olor dulce de la orina parecido a la miel de maple. Sucesivamente van apareciendo síntomas neurológicos “tipo intoxicación” (succión débil, rechazo al alimento, letargia, hipotonía), junto con la cetosis y la ausencia de acidosis, de hiperlactatocidemia y de hiperamonemia. Concentración de BCAA superior a 2000 micromol/l.

El diagnóstico se basa en la elevación en plasma de los BCAA junto con aloisoleucina y los ácidos orgánicos urinarios anormales. Durante la crisis hay acidosis por que el lactato y los ácidos orgánicos están elevados y tienen cetosis. El tamiz metabólico neonatal puede detectar concentraciones elevadas de BCAA y aloisoleucina. El tratamiento casi siempre se inicia con el manejo de la crisis metabólica aguda.

Trastornos del ciclo de la urea

Estas enfermedades se deben a una deficiencia en cualquiera de las enzimas que transforma el amonio en urea, que normalmente se excreta en la orina. En conjunto sus principales manifestaciones clínicas son debidas a hiperamonemia. Las concentraciones elevadas de amonio en sangre son muy tóxicos para el sistema nervioso central y pueden ocasionar alteraciones en el estado de conciencia, coma y en casos extremos la muerte.

Deficiencia de ornitina transcarbamilasa

Esta enfermedad es el trastorno más frecuente del ciclo de la urea, su incidencia estimada es de 1 en 14 000. Afecta más gravemente a los varones que a las mujeres. La enzima ornitina transcarbamilasa (OTC) es mitocondrial y es responsable de la condensación del carbamilo fosfato con la ornitina para formar citrulina, lo que condiciona un incremento en la síntesis de ácido orótico

Herencia recesiva ligada al cromosoma X. La triada clásica en este padecimiento es hiperamonemia, encefalopatía y alcalosis respiratoria. Las formas leves se caracterizan por síntomas episódicos de vómitos y alteraciones neurológicas como ataxia, manifestaciones pseudopsicóticas con confusión mental, agitación y combatividad, separados por periodos de normalidad. En los episodios de descompensación puede desarrollarse coma hiperamonémico y producirse la muerte. Las mujeres portadoras únicamente pueden manifestarse con episodios de cefalea o migraña asociados con la ingestión proteica elevada, con el estrés, el ayuno prolongado o alguna enfermedad intercurrente. El tratamiento en la fase aguda obliga a usar benzoato de sodio con el fin de disminuir la hiperamonemia. Los datos de laboratorio revelan hiperamonemia mayor de 150 mmol/l sin cetosis o hiperglucemia, brecha aniónica normal y la excreción de ácido orótico suele estar muy elevada. El tratamiento a largo plazo debe incluir la suplementación de arginina y la disminución de las proteínas de la dieta con suplementación calórica mediante carbohidratos y lípidos. También es recomendable restringir las proteínas de la dieta, evitar los periodos de estrés, el ayuno y en general situaciones en la que exista incremento del catabolismo. ^{11,12}

Trastornos en el metabolismo de los carbohidratos

Fructosemia

La acumulación de fructosa puede deberse a dos defectos genéticos, entre ellos la intolerancia hereditaria por déficit de la enzima fructosa-1-fosfato aldosa (aldolasa B) y I fructosuria esencial o benigna por carencia de la enzima fosfofructoquinasa. Se presenta en de 1 en 20 000 nacimientos con una frecuencia estimada de portadores de 1 en 50. Se hereda en forma autosómica recesiva. El consumo por parte de los afectados de cualquiera de los azúcares tóxicos-fructosa, sacarosa y sorbitol-ocasiona hipoglucemia y daño orgánico progresivo por depósito de estos productos metabólicos en órganos como hígado, riñón e intestino delgado. El bloqueo enzimático produce disminución del ATP intracelular e inhibición del glucolisis. De manera habitual los síntomas aparecen cuando se introducen las frutas, cereales comerciales, leche o derivados lácteos que lleven añadido azúcar en la alimentación, aunque previamente se pueden desencadenar episodios de descompensación por ayuno prolongado, estrés, infecciones, entre otros. Los síntomas agudos en el lactante son apatía, somnolencia, coma y vómitos, hay retraso en el crecimiento, desarrollan ictericia como evidencia de daño hepático progresivo y tubulopatía renal. A veces este cuadro clínico se acompaña de pérdida de apetito con particular rechazo a los alimentos dulces. El diagnóstico se realiza con base en el cuadro clínico. La confirmación diagnóstica se realiza con análisis de la actividad enzimática en hepatocitos o mediante una prueba de reto con fructosa, ambas opciones además de invasivas son molestas para el paciente.

El tratamiento en fase aguda es prevenir la descompensación administrando glucosa por vía oral o intravenosa. El tratamiento es dietético y se mantiene por toda la vida

Galactosemia

Es este padecimiento se acumula la galactosa que entra al organismo después de la ingestión de lactosa. La incapacidad del organismo para metabolizar la galactosa trae como consecuencia concentraciones altas de este metabolito en sangre y orina causando lesiones en varios sistemas corporales. Aparece entre la segunda y tercera semana de vida con una grave disfunción del hígado. La deficiencia más frecuente es la ausencia o disminución de la actividad en eritrocitos de la segunda enzima de la ruta de la galactosa. Se transmite de manera autosómica recesiva. Los síntomas inician unos días o semanas después del nacimiento con rechazo a la lactancia, artificial o materna, vómitos, desnutrición y retraso en el crecimiento. Las concentraciones de galactosa en orina suelen estar aumentados, aunque pueden ser normales. Puede presentarse formación de cataratas, retardo mental cirrosis y mala reabsorción tubular. El diagnóstico confirmatorio es la demostración de la ausencia o déficit de la GALT eritrocitaria. El tratamiento es básicamente dietético, consiste en una dieta libre de galactosa.

Acidemias Orgánicas

Se denomina a un grupo de padecimiento que resultan de la disfunción de enzimas involucradas en las vías de degradación de los aminoácidos. El cuadro clínico es una forma de encefalopatía tóxica en los primeros días de vida con presencia de vómito, crisis convulsivas, hipotonía, letargia y coma. Hay variante que presentan en niños mayores y adolescentes que se caracterizan por retraso mental, ataxia, signos de focalización neurológica, síndrome de Reye, acidosis recurrente y trastornos psiquiátricos. El estudio de elección para el diagnóstico es la cromatografía de gases y espectrometría de masas.^{13,14}

Acidemia isovalérica

Este trastorno es secundario a la deficiencia de la enzima mitocondrial isovaleril CoA deshidrogenasa. Puede manifestarse desde el periodo neonatal, con un cuadro caracterizado por crisis metabólicas graves (acidosis metabólica, cetosis, rechazo a la vía oral, deshidratación y letargia, vómito, crisis convulsivas) que puede llevar al coma o hasta la muerte si no se da tratamiento oportuno. Durante la crisis se puede encontrar hiperamonemia, pancitopenia, hiperglucemia e hipocalcemia. Otra forma clínica es la infantil crónica intermitente los pacientes tienden a desarrollar cuadros de crisis metabólicas recurrentes que se desencadenan por la ingestión de una dieta alta en proteínas o por procesos infecciosos menores. Las crisis metabólicas se caracterizan por vómito, acidosis, cetoacidosis, olor a pies sudados, letargia y coma. La prueba diagnóstica más importante es realizar el estudio de cromatografía de gases por espectrometría en orina donde se corroboran las concentraciones elevadas de excreción de isovaleril glicina El tratamiento inicia con dieta baja en proteínas, pero suficiente en nutrientes que aseguren el correcto desarrollo del peso/talla y neurocognitivo. En segundo lugar, esta aumenta la excreción del ácido isovalérico en sus formas no tóxicas por medio de la administración de glicina y L-carnitina para lograr activar

vías de desintoxicación del ácido isovalérico La mitad de los neonatos mueren en la primera crisis.^{13,14}

Acidemia metilmalónica

Es el padecimiento más común del metabolismo de los ácidos orgánicos. Se debe a un trastorno del catabolismo de los aminoácidos valina, isoleucina, treonina y metionina. La herencia es autosómica recesiva. Dos formas principales: forma infantil es la más frecuente en la infancia y la más grave. Los pacientes son normales al nacimiento, pero desarrollan un cuadro rápido con vómito, letargo y deshidratación. A la exploración resalta hipotonía, hepatomegalia y datos de encefalopatía, muestra elevación de la brecha aniónica, acidosis metabólica, cetosis, cetonuria, hiperamonemia e hiperglicemias. El diagnóstico de certeza se realiza a cuantificar la actividad de la enzima L- metilmalonil Coa- mutasa en leucocitos. El tamiz neonatal ampliado permite el diagnóstico presintomático, lo que ayuda a iniciar un tratamiento oportuno, temprano y evitar las complicaciones de retraso mental y muerte. El tratamiento es corregir la acidosis, usar glucosa. Se evaluará la respuesta a cobalamina administrado hidroxicobalamina vía oral o intramuscular.

Errores del metabolismo por acumulación de moléculas complejas

Enfermedades por depósito lisosomal

Son trastornos hereditarios que abarcan un grupo heterogéneo de cerca de 50 padecimientos, con una incidencia estimada global de 1:5 000 nacimientos vivos. Se presenta una incapacidad para degradar las macromoléculas por defectos en la función de una enzima, receptor o transportador lisosomal, lo que condiciona una acumulación progresiva de sustratos con lo cual hay aumento, deformación o disfunción de algunos tejidos. Son progresivas multisistémicas y de mal pronóstico. El inicio es variable. La acumulación de sustratos comienza desde la edad fetal, aunque la mayoría de los casos es en el primer año de vida, cuando inician con las manifestaciones clínicas. Se clasifican:

Esfingolipidosis: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick A y B

Gangliosidosis: enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff

Mucopolisacaridosis: síndrome de Hurler, síndrome de Hunter

Mucopolipidosis: Enfermedad de Células I

Mucopolisacaridosis (MPS)

Grupo de enfermedades que resultan de la deficiencia de enzimas lisosomales que degradan glucosaminoglicanos los cuales tienen entre otras de sus funciones para dar soporte estructural a los tejidos. Las cuales son MPS I o síndrome de Hurler (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie), MPS II o síndrome de Hunter (variantes A y B), MPS III o síndrome de Sanfilippo (variantes A-D), MPS IV o síndrome de Morquio (variantes A y B), MPS VI o Maroteaux-Lamy, MPS

VII o síndrome de Sly, MPS IX o síndrome de Natowicz y las deficiencias de múltiples sulfatasas). Presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas entre las que destacan compromiso neurológico, facies tosca, visceromegalias, alteraciones óseas y afección al sistema auditivo, visual, cardiovascular y locomotor. Prevalencia conjunta de 1:25 000. El tratamiento es el reemplazo enzimático.^{14,15}

Esfingolipidosis

Enfermedad de Gaucher

Es una de las enfermedades lisosomales más frecuentes y la más representativa de este grupo. Esta enfermedad es ocasionada por la deficiencia de la enzima lisosoma B-glucosiladasa ácida que se encarga de la hidrólisis de la glucosilceramida. La ausencia o disminución en la actividad de la GBA condicionan la acumulación de GLC en múltiples órganos, en especial de lisosomas de los macrófagos afectando por consecuencia el bazo, hígado, médula ósea, hueso y en menor frecuencia a los pulmones, piel, conjuntivas, riñones y corazón. La presentación clínica es muy variable, puede ir desde petequias, palidez, sangrado de mucosas, astenia, adinamia, bajo rendimiento académico, distensión abdominal por visceromegalia en particular esplenomegalia, trastornos hematológicos como anemia, trombocitopenia y leucopenia, crisis de dolor óseo, deformaciones óseas y necrosis y fracturas espontáneas. En lactantes se puede presentar un cuadro de regresión neurológica con triada clásica caracterizada por estrabismo, retroflexión del cuello y trismus. El diagnóstico se realiza con cuadro clínico de hepatomegalia, esplenomegalia, anemia y plaquetopenia y la presencia de células de Gaucher en la biopsia de médula ósea prácticamente confirman el diagnóstico. El tratamiento se base en reemplazo enzimático y la terapia de reducción de sustrato.^{16,17}

Enfermedad de Fabry

Es un trastorno del metabolismo de los glucoesfingolípidos debido a la deficiencia del padecimiento α -galactosidasa, enzima responsable del catabolismo de la globotriasilceramida, lo que condiciona que se acumule este sustrato y la galabiosilceramida en los lisosomas del endotelio vascular de diferentes órganos en particular del riñón, corazón, ojo cerebro y piel.

La enfermedad se presenta 1:40 000 varones y 1:100000 mujeres. Se considera recesivo ligado al X. Puede provocar alteraciones neurológicas con acroparestesias en manos y pies que se exacerban con el estrés, fiebre, esfuerzo físico o cambios de temperatura por intolerancia al calor y al frío, en pacientes jóvenes es posible que se presente cuadros isquémicos e infartos cerebrales. Entre las manifestaciones cardíacas está la hipertrofia del ventrículo izquierdo, arritmia, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Las alteraciones renales inician con proteinuria hasta llegar a la insuficiencia renal crónica de mal pronóstico. Son frecuentes los cuadros de diarrea episódica, sensación de plenitud postprandial, náusea y vómito, lo que confunde el cuadro

con trastornos alimentarios. En los pacientes es común mal estado general, astenia, fatiga, retardo en el crecimiento, pubertad tardía, problemas psicológicos de autoestima, ansiedad, depresión, trastornos conductuales y disminución de la calidad de vida. La insuficiencia renal, complicaciones cardíacas y enfermedades cerebrovasculares son la principal causa de muerte entre el cuarto y quinto decenio. El padecimiento afecta a varones en quienes se puede establecer el diagnóstico a través de la medición de la enzima. El diagnóstico debe ser oportuno para establecer el tratamiento multidisciplinario.

EIM por deficiencia en la producción y utilización de energía

Glucogenosis

Es un grupo heterogéneo de entidades poco frecuentes que se producen cuando existe deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas que degradan o sintetizan el glucógeno, lo que condiciona su depósito anormal en los tejidos afectados, en especial en hígado y musculo esquelético y cardíaco. Las manifestaciones clínicas son debidas a la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar el glucógeno acumulado, si el hígado es el afectado se presenta hepatomegalia, hipoglucemia y en algunas formas cirrosis por depósito de formas anormales de glucógeno que origina lesión hepatocelular. En tanto la afección muscular se caracteriza por mialgias, intolerancia al ejercicio, contracturas cuando el ejercicio es rápido e intenso, mioglobulinuria y facilidad para la fatiga. Los datos clínicos deben hacer sospechar el diagnostico, pero el método mas seguro de corroboración lo constituye la determinación de la concentración de actividad de la gluocosa-6-fosfatasa en hígado. El tratamiento es mantener un adecuado manejo dietético cuyo objetivo fundamental es evitar la hipoglucemia persistente y así prevenir o reducir la mayoría de las complicaciones.

Cuadro Clínico.

Se distinguen clásicamente cuatro tipos de presentación clínica:

- a) Síntomas agudos en el periodo neonatal: Habitualmente síntomas inespecíficos iniciales como rechazo a la alimentación, vómitos explosivos, apneas (centrales) o episodios que aparentemente ponen en peligro la vida (ALTE), compromiso de conciencia (desde letargo y somnolencia pudiendo llegar al coma profundo), convulsiones, compromiso hemodinámico y muerte. Se pueden presentar también con edema cerebral y hemorragia intracraneana.
- b) Síntomas agudos y recurrente de inicio más tardío: Pueden presentarse después del periodo de recién nacido en relación a cambios nutricionales o la presencia de infecciones, o bien, aparecer en adolescente o adultos jóvenes en relación a gatillantes como ingesta excesiva de proteínas, menarca, cirugías o cualquier otro evento que produzca un estrés metabólico importante. Cada episodio puede derivar en mejoría espontánea o en muerte inexplicada. Durante el período entre la crisis el paciente parece normal clínica y bioquímicamente. Signos típicos: Alteración de conciencia, acompañado de alteraciones hepáticas, digestivas o psiquiátricas.
- c) Síntomas crónicos y progresivos: Muchas veces inadvertidos por años, podemos encontrar síntomas gastrointestinales (anorexia vómitos y retardo del crecimiento) y neurológicos (retardo del desarrollo psicomotor, convulsiones, trastornos motores y cognitivos), como los de presentación más habitual.
- d) Síntomas específicos y permanentes característicos de los EIM: Hallazgos tales como miocardiopatía dilatada o hipertrófica, hepatoesplenomegalia, alteraciones del cristalino o dismorfias pueden orientar a EIM específicos. (Tabla 2)

Todos estos síntomas pueden evolucionar hacia un cuadro clínico caracterizado por daño multisistémico grave, estupor, coma y un desenlace generalmente mortal.

Diagnostico

Se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de anamnesis y exploración física y apoyada inicialmente por los resultados de exploraciones complementarias generales y más adelante, específicas de disfunción mitocondrial.

La historia clínica debe comprender:

- a) Síntoma/signo predominante: Los EIM pueden presentarse en cualquier etapa de la vida; aunque la mayoría se muestra en los primeros años de vida. En un recién nacido o lactante las manifestaciones sospechosas, serían rechazo a la alimentación, vómito, trastornos en equilibrio ácido-base, hipoglucemia, crisis

convulsivas, trastornos en el estado de conciencia que puede ir desde letargia hasta llegar al coma. En esta etapa, los padecimientos metabólicos se pueden confundir con facilidad con eventos agudos infecciosos o por intoxicación. Se realiza diagnóstico diferencial con sepsis, cardiomiopatía primaria, padecimiento neurológico, obstrucción pilórica primaria. En algunos casos, estos pacientes se ven afectados por situaciones adquiridas como infecciones, por lo que suelen descompensarse con rapidez y es difícil restablecer el equilibrio metabólico.

- b) Historia familiar: Se deben interrogar antecedentes en la familia del paciente que apoyen la sospecha diagnóstica:
 - a. Hermanos enfermos o muertos por manifestaciones similares a las del paciente
 - b. Antecedente de hermanos muertos por causas no especificadas, sin diagnóstico de base. Estas muertes son por lo general en el periodo neonatal o infancia temprana.
 - c. Consanguinidad o endogamia en los padres
 - d. Antecedente de hermanos u otros familiares con retraso mental, crisis convulsivas, visceromegalia, facies tosca, olor peculiar.
- c) Búsqueda de síntomas/signos acompañantes: En ocasiones la asociación de dos o más síntomas y signos pueden sugerir un EIM. Por ejemplo, retraso mental con fenotipo marfanoides y ectopia lentis son datos que apoyan el diagnóstico de homocistinuria.^{18,19}

Las exploraciones habitualmente necesarias para establecer el alcance del proceso a estudio incluyen el examen de fondo de ojo, EEG, potenciales evocados auditivos, potenciales somatosensoriales, potenciales evocados visuales, electroretinograma, EMG y estudio electroneurográfico así como pruebas de neuroimagen, en concreto TAC cerebral y, especialmente, RM cerebral, pudiendo ser muy útil la RM espectroscópica.

El estudio metabólico inicial se orientará a la demostración de una alteración en el estado de oxidorreducción plasmática, evidenciable en la mayoría de los casos. Incluirá:

- a) Determinación de ácido láctico y pirúvico en sangre y, eventualmente, en especial si predomina la afectación del SNC, en LCR.
- b) Relación láctico/pirúvico..
- c) Relación hidroxibutirato/acetoacetato.
- d) Concentración plasmática de carnitina y sus fracciones.
- e) Cuantificación de aminoácidos en sangre.
- f) Ácidos orgánicos en orina.

Las pruebas de confirmación diagnóstica tienen un doble objetivo, a) la demostración del defecto enzimático (déficit aislado o combinado de complejos de la CRM, déficit de piruvato deshidrogenasa o piruvato carboxilasa) y b) despistaje genético molecular

de mutaciones, deleciones o depleción del ADNmt y de las alteraciones que se evidencien en el ADNn.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de los ECM es doble: la máxima recuperación posible de su homeostasis, y la más adecuada satisfacción de las expectativas vitales del niño

1. Tratamiento de las manifestaciones clínicas. El tratamiento de las manifestaciones clínicas no suele ser suficientemente considerado y valorado, a pesar de tratarse de medidas fundamentales para la supervivencia, para la calidad de vida, y para la propia estima del paciente. La terapia farmacológica puede evitar complicaciones orgánicas como el captopril en el síndrome de Alport, o los bloqueadores β -adrenérgicos en el síndrome de Marfan. Intervenciones quirúrgicas como la colectomía en la poliposis familiar de colón, o las correcciones ortopédicas en algunas osteocondrodisplasias, pueden restaurar la normalidad funcional de los pacientes.

2. Tratamiento de las alteraciones bioquímicas. La corrección del fenotipo bioquímico mediante alguno de los métodos clásicamente utilizados, todavía es la base del tratamiento en la mayoría de los pacientes. La restricción del sustrato no metabolizable, que puede ser parcial como en el caso de la patología de aminoácidos esenciales, donde es preciso asegurar la ingesta mínima necesaria; o que puede ser total en los pocos casos en los que ello sea posible, como en la fructosemia. La puesta en marcha de vías alternativas para eliminar el sustrato no metabolizable por la vía normal; mediante el uso de benzoato o fenilbutirato en los defectos del ciclo de la urea, cysteamina en la cistinosis, carnitina en las acidemias orgánicas y en algunos defectos de la β -oxidación, etc. La inhibición directa o competitiva de algunas actividades enzimáticas, que permiten reducir la síntesis del metabolito no deseado, como la utilización de dicloroacetato que inhibe la PDHkinasa en las acidemias lácticas; de alopurinol que inhibe la xantina oxidasa en las hiperuricemias; de NTBC que inhibe la 4-hidroxifenilpiruvato dehidrogenasa en la tirosinemia tipo I; o de trioleato-trieuricato, con el fin de inhibir la síntesis de los ácidos grasos C22 y C26 en la adrenoleucodistrofia ligada al X.

3. Tratamiento de las alteraciones de la estructura o función de un órgano. La manipulación de receptores celulares permite modificar la función de un órgano, bloqueando, por ejemplo, el efecto indeseado de algunos metabolitos; tal y como ocurre en el bloqueo directo que ejerce el dextrometorfano de los canales de los receptores NMDA del sistema nervioso central, en la hiperglicinemia no cetósica; o a través de la competición que las benzodiazepinas ejercen para el sitio de la glicina en dichos receptores. El trasplante de órganos en cualquiera de sus variedades técnicas, permite obtener una fuente de proteína a partir de un órgano sano como en los trasplantes alogénicos de médula ósea (algunas enfermedades lisosomales, adrenoleucodistrofia ligada al X, etc.); o los de hígado (glucogenosis, déficit de ornitinttranscarbamilasa, hipercolesterolemia homocigota, etc.). Además, como fuente de proteínas y para reemplazar a un órgano dañado por uno sano, se utiliza el trasplante

de hígado en el déficit de alfa-1-antitripsina, en la citrulinemia, o en la tirosinemia tipo I; y el de riñón en la cistinosis, por ejemplo.

4. Tratamiento de las alteraciones de la estructura o función de una proteína La recuperación de la función o estructura de la proteína anómala es el tratamiento ideal por su sencillez, en los casos en los que es posible restaurar la actividad enzimática de un modo definitivo. El uso de dosis farmacológicas de vitaminas que son coenzimas, permite la recuperación de la actividad de enzimas no funcionantes en los casos en los que la mutación disminuye la afinidad del enzima por el cofactor (uso de piridoxina en el déficit de cistationina b-sintetasa, o tiamina en algunas formas de enfermedad de Jarabe de Arce). La utilización de «estabilizadores enzimáticos globales» como la vitamina K, la vitamina C o el CoQ en los defectos de la fosforilación oxidativa. O la administración de la proteína deficiente como por ejemplo hormona de crecimiento, factor VIII en la hemofilia A, o glucocerebrosidasa en la enfermedad de Gaucher, etc.

5. Tratamiento de la mutación génica La terapia génica era, hasta hace poco, una posibilidad terapéutica que el clínico no consideraba en la práctica, por su carácter casi sólo especulativo, y sin embargo con toda seguridad está destinada a modificar por completo el tratamiento de estos pacientes en los próximos 10-15 años.^{19,20}

2. JUSTIFICACION

Los errores innatos del metabolismo son entidades heterogéneas con un amplio espectro clínico de presentación, que van desde manifestaciones muy sutiles hasta manifestaciones fatales.

Aunque su frecuencia entre la población es baja, la importancia de la sospecha clínica, así como el establecer el diagnóstico de este tipo de patologías, reside en poder brindar al paciente un tratamiento oportuno y reducir el número de complicaciones.

La mayoría de los pacientes que cursan con errores innatos del metabolismo cursan con sintomatología poco específica que es muy común que se confunda con otras entidades clínicas, en muchas ocasiones llegando a un diagnóstico tardío, siendo una situación clínica que compromete la vida del paciente; encontrándonos en un centro de referencia a nivel nacional el hecho de identificar pacientes con ese grupo de patologías es una tarea esencial.

Como sabemos la presentación de estas patologías y sus manifestaciones causadas por la elevación de un determinado sustrato pueden ir desde sutiles hasta fatales, presentando los pacientes alteraciones neurológicas severas y retraso en el neurodesarrollo de no iniciarse tratamiento oportuno.

La trascendencia de este estudio consiste en determinar y dar a conocer los errores innatos del metabolismo que debemos sospechar ante determinadas características clínicas y bioquímicas, lo que puede ser de interés para el médico pediatra, en lo que puede contribuir el estudio.

Así mismo brindar información a la Unidad y el instituto para establecer una ruta diagnóstica y de tratamiento en estos pacientes.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de error innato del metabolismo?

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la unidad se cuenta con una serie de pacientes que cuentan con diagnóstico de Errores innatos del metabolismo, al ser una de las unidades de referencia a nivel Nacional, se puede establecer las características clínicas y bioquímicas más comunes en los pacientes atendidos en la unidad que cursan con errores innatos del metabolismo.

5. OBJETIVOS

Objetivo General : Conocer las características clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de error innato del metabolismo.

Objetivos específicos

1. Establecer el síntoma presente con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos con diagnóstico de error innato del metabolismo.
2. Conocer el género más afectado con el diagnóstico de error innato del metabolismo en pacientes pediátricos.
3. Definir la alteración bioquímica frecuentemente encontrada en los pacientes pediátricos con diagnóstico de error innato del metabolismo.
4. Determinar la edad de diagnóstico mas frecuentemente encontrada en los pacientes pediátricos con diagnóstico de erro innato del metabolismo.

6.HIPOTESIS

Al tratarse de un estudio retrospectivo transversal, no se requiere de una hipótesis.

7.. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

- Por control de los factores: Observacional
- Por la medición: Transversal
- Por ubicación cronológica: retrospectivo
- Por su finalidad: Descriptivo
-

Ubicación temporoespacial

Se llevará a cabo en el Hospital General Gaudencio González Garza de Centro Médico Nacional La Raza de la ciudad de México, México en el área de Medicina Interna Pediátrica Comprenderá el periodo de años del 2008- 2018

Estrategia de trabajo

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que se encuentren captados por el servicio de medicina interna pediátrica, de acuerdo a los registros que se llevan en el servicio.

Marco muestral

Población

Pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 15 años 11 meses de edad de ambos sexos, que sean derechohabientes del IMSS adscritos al CMR al servicio de Medicina Interna pediátrica en un periodo de enero del 2007 a enero del 2017.

Sujetos de estudio

Compuesta por derechohabientes pediátricos de 1mes - 15 años del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, que ingresaron al servicio de Medicina Interna Pediatría, los cuales hallan confirmados con el diagnóstico de Error Innato del Metabolismo durante el periodo comprendido de enero del 2008- enero 2018.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinará en de acuerdo a los expedientes que se encuentren de enero 2008 a enero 2018 con base a la relación de pacientes del servicio de Medicina Interna Pediátrica con el diagnóstico de Error innato del metabolismo.

Criterios

Criterios de inclusión

Tener la edad 1 mes -15 años

Ser derechohabiente del Hospital General Gaudencio González Garza

Que haya sido ingresada al servicio de medicina interna pediátrica

Que haya sido confirmado el diagnóstico de Error innato del metabolismo en el periodo de enero 2008 a enero 2018

Criterios de exclusión

No tener la edad 1 mes- 15años

No ser derechohabiente del Hospital General Gaudencio González Garza

No haya sido ingresada al servicio de medicina interna pediátrica

No haya sido confirmado el diagnóstico de Error innato del metabolismo en el periodo de enero 2008 a enero 2018

Que no presenten expediente completo

Criterios de eliminación

No aplica para el tipo de estudio.

Variables

Independientes

| Variables | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo variable | Escala de medición | Indicadores |
|------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Edad | Estado de desarrollo corporal semejante al peso para a talla desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica. ²⁰ | Meses y/o años de los pacientes al momento del diagnóstico | Cuantitativa | Ordinal | Meses y años |
| Genero | Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios entre ellos las características anatómicas y cromosómicas. Lo que permite se nos asigne un género. | Determinación del género de cada paciente. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Masculino y femenino. |

Variables dependientes

| Variables | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo variable | Escala de medición | Indicadores |
|---------------------|--|--|---------------|--------------------|---|
| Acidosis | Situación clínica en la que existe un trastorno en el equilibrio ácido-base en el que predomina un aumento en la concentración de hidrogeniones ²¹ | Determinación del pH en cada paciente | Cuantitativa | Ordinal | Menor de 7.20 7. 25 a 7.35 y de 7.35 a 7.45 |
| Rechazo al alimento | El rechazo del alimento es una reacción de oposición al alimento en sí o de rechazo a las circunstancias en que le es ofrecida la comida, incluyendo a la persona encargada de ofrecérsela ²¹ | Acepta el paciente o no el alimento | Cualitativa | Nominal | SI/NO |
| Vomito | Es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca. ²¹ | Hay expulsión de alimentos por el paciente | Cualitativa | Nominal | SI/NO |

| | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|-------------|---------|-------|
| | | | | | |
| Retraso en el neurodesarrollo | Se define como un atraso en la edad en que el paciente adquiere habilidades esperadas como parte del desarrollo y maduración neurológico | Retardo en la adquisición de habilidades de acuerdo a la edad | Cualitativa | Nominal | SI/NO |
| Dificultad respiratoria | Uso de músculos acessórios para llevar acabo unas adecuadas mecánicas ventilatórias. | Tiraje intercostal, aleteo nasal, Disociación toracoabdominal. Quejido. | Cualitativa | Nominal | SI/NO |
| Hipotonía muscular | Disminución del tono muscular dado por la contracción que mantiene los músculos a pesar de encontrarse en reposo | Disminución de la contracción muscular y movimientos espontáneos. | Cualitativa | Nominal | SI/NO |
| Letargia | Es la pérdida temporal y completa de la sensibilidad y del movimiento por causa fisiológica | Estado de consciência alterado | Cualitativa | Nominal | SI/NO |
| Deshidratación | alteración o falta de agua y sales minerales en el | presenta uno o más de los siguientes signos o síntomas: | Cualitativa | Nominal | SI/NO |

| | | | | | |
|---------------------------|---|---|-------------|---------|-------|
| | plasma de un cuerpo ²⁰ | astenia, adinamia, cefalea, náusea, taquicardia, piel seca y enrojecida, confusión mental, mucosas secas, saliva filante y llanto sin lágrimas. | | | |
| Hepatomegalia | Aaumento patológico del tamaño del hígado. Puede ser originada por diversas enfermedades | Borde hepático palpable a más de 2 cm del borde costal o demostrado por ecografía con incremento en las dimensiones de acuerdo a la edad. | Cualitativa | Nominal | Si/no |
| Crisis convulsivas | Son descargas eléctricas neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos | Presencia de descargas eléctricas demostradas clínicamente como movimientos anormales o por eletroencefalograma | Cualitativa | Nominal | SI/NO |
| Coma | Estado profundo de inconsciencia. La persona es incapaz de moverse o responder a su entorno. | Disminución del estado de alerta. | Cualitativa | Nominal | Si/No |

| | | | | | |
|-----------------------|---|---|--------------|---------|--|
| Hiper glucemia | Aumento anormal de la glucosa en sangre | Incremento en las cifras de glucosa por diferentes causas por arriba de 126 mg/dl | Cuantitativa | nominal | Si/ no |
| Hipoglucemia | Disminución de la glucosa en sangre | Disminución de la glucosa em sangre determinada por métodos cuantitativos o semicuantitativos por debajo de 60 mg/dl para niños y lactantes y por debajo de 40mg/dl para neonatos | Cuantitativa | Ordinal | menor a 40, 40-50, 50-60 mg/dl |
| Cetonuria | Tasa de cuerpos cetónicos en la orina | Demostración mediante métodos semicuantitavos de presencia de cetonas en orina | Cualitativa | Nominal | SI/NO |
| Tratamiento | Medidas de manejo médico y farmacológico aplicado al paciente | Medicamentos y medidas nutricionales aplicadas en cada caso | Cualitativa | Nominal | Dieta, medidas antiamonio, benzoato de sódio, diálisis |

Método de recolección de datos

Técnica y procedimiento

Para la realización del presente estudio se solicitara al servicio de Medicina Interna pediátrica el número de ingresos en los últimos 10 años de un periodo comprendido y se dirigirá un carta al departamento de Archivo Clínico del Hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, solicitándole el acceso para consultar los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de error innato del metabolismo; se procederá a revisar los expedientes, para obtener la información necesaria.

Análisis de datos

Los datos de recabarán en hojas de recolección exprofeso (anexo 1) y serán vaciadas en una base de datos.

EL análisis estadístico se realizará mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, identificando frecuencia y porcentajes de cada una de las variables, los datos se presentarán en tablas y gráficas.

8. LOGÍSTICA

RECURSOS HUMANOS: El proyecto de investigación se realizará con los recursos humanos del Hospital General Gaudencio González Garza de la UMAE CMR IMSS. Dado que se cuenta con pediatras, (Investigador principal) y personal capacitado, así como residente de la especialidad de Pediatría Médica.

RECURSOS ECONOMICOS: La presente investigación se realizará con los propios recursos económicos del Hospital, ya que no requiere de financiamiento y apoyo de otras instituciones.

RECURSOS MATERIALES: En nuestro Hospital se cuenta con un archivo clínico que proporcionara los expedientes de los pacientes incluidos en el presente estudio de investigación.

FACTIBILIDAD: El protocolo es factible ya que los investigadores están disponibles, los recursos financieros también y se tiene acceso a la información del universo de trabajo.

9. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se apegará a los principios básicos de la investigación científica, en seres humanos, establecido en la Asamblea Médica Mundial de la declaración de Helsinki así como a la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en Materia de Investigación para la Salud y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Es un estudio sin riesgo, ya que se utilizarán los expedientes de los pacientes pediátricos bajo seguimiento, otorgándose carta de consentimiento informado a los padres de los menores para la autorización de revisión del expediente clínico, garantizando la confidencialidad de los datos obtenidos del mismo.

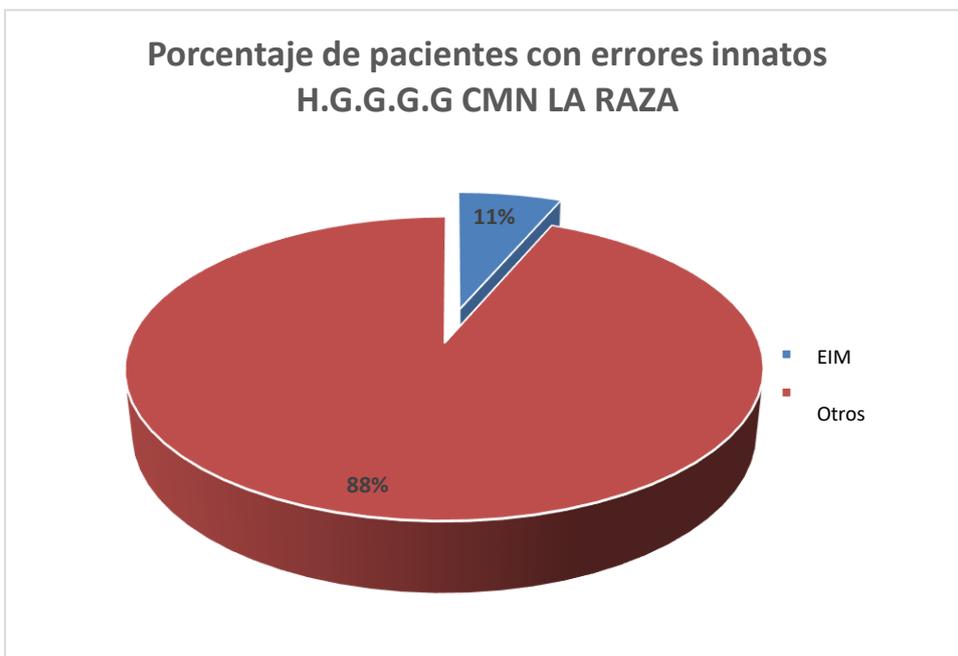
El estudio se someterá a aprobación por el comité local de investigación en salud y se anexa carta de consentimiento informado.

10.RESULTADOS.

Características generales.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, consistente en una serie de casos. Se revisaron los expedientes del servicio de medicina interna de la consulta externa del hospital General Gaudencio González Garza del CMR. Con el diagnóstico de errores innatos del metabolismo en un lapso comprendido de enero del 2008 a enero del 2018. Del total de pacientes valorados en el servicio de Medicina Interna se encontraron 221 paciente con diagnóstico de EIM.

Se valoró el expediente clínico de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, y se concluyó que los 221 pacientes eran aptos para el estudio. De los 221 pacientes se obtuvo lo siguiente: 55 de los pacientes eran femenino (25%) y 166 correspondían al sexo masculino (75%). Ver gráfica 1. La edad promedio de los pacientes con errores innatos del metabolismo en un 75% correspondía a menores de 5 años, entre edades comprendidas de 6 meses a 22 meses, mientras que el 25% fue representado por un paciente de 8 años Ver gráfica 2.



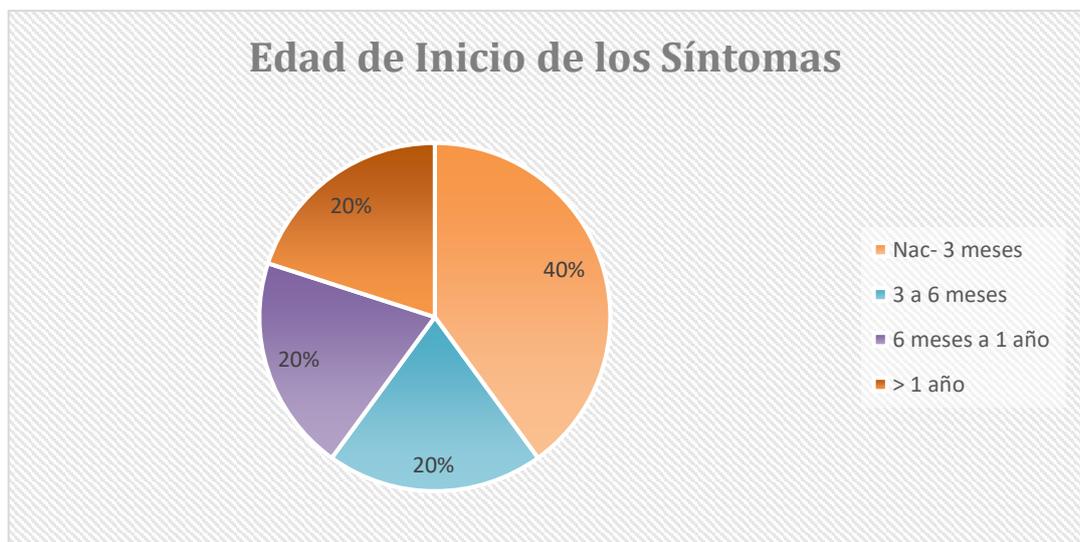
Gráfica 1.



Gráfica 2

- El gráfico 3 representa la edad de inicio de los síntomas que propiciaron el inicio del protocolo de estudio, el 40% de los pacientes presento la sintomatología entre el intervalo del nacimiento a los 3 meses, en este periodo se llegó al resultado gracias al screening neonatal, el 20% el diagnóstico se hizo entre los 3-6 meses, otro 20% de los 6 meses a 1 año, mientras que un 20% representado por un paciente el diagnóstico clínico se realiza a los 2 años y 5 meses.

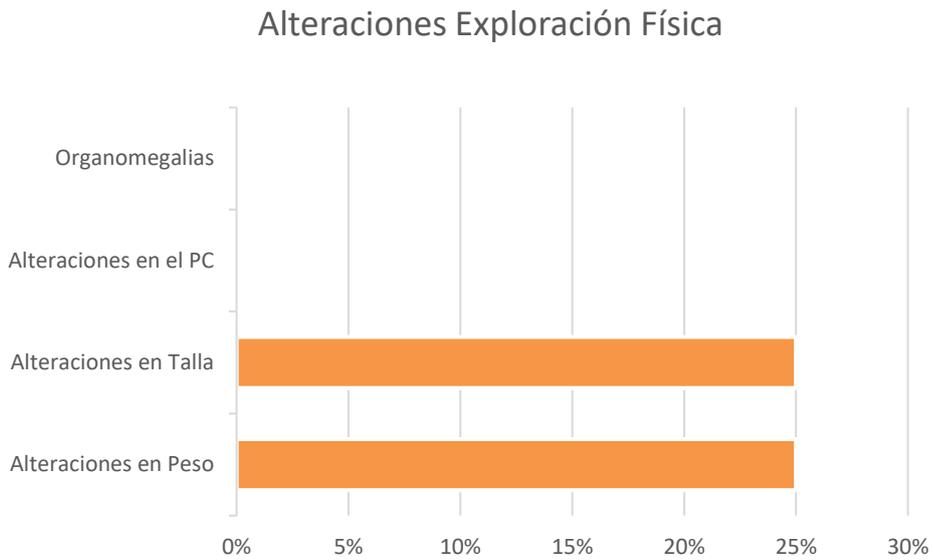
Grafica 3.



De los errores innatos del metabolismo diagnosticados en el servicio, se encontró la siguiente distribución por grupo: 80% de presencia de EIM por molécula pequeña, 14% corresponde a acumulación de moléculas complejas y 6% de EIM por deficiencia de energía. Ver Gráfica 4



Gráfica 4.



Gráfica 5

La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico e incluso en el seguimiento se hallaban asintomáticos, sin embargo la detección se realizó mediante maniobras de tamizaje en los recién nacidos. Durante el análisis de los expedientes se observó que se encontraba referido en el 25% alteraciones en el peso representados por -1 Desviación estándar de la Percentil 3 de Peso/Edad reflejado como desnutrición. Así también 1 de los pacientes representando el 25% contaba con alteraciones en la Talla encontrándose en Talla Baja por hallarse en -1 Desviación estándar de la Percentil 3 de Talla/Edad, 2 de los pacientes

estudiados contaban con determinación del perímetro cefálico encontrándose en la media para la edad, 2 más no se encontró referido en el expediente, el 0% de los pacientes venía referido alguna organomegalia. Reflejado en el gráfico 5.

DISCUSIÓN

Este trabajo nos brinda la información sobre las características clínicas, paraclínicas y la epidemiología de estos trastornos comprendidos en el periodo de Enero del 2008 a Enero del 2018, en una unidad de tercer nivel de atención.

Por lo anterior consideramos que esta información es de utilidad conocerla en los diferentes niveles de atención para la detección y referencia oportuna de los niños que las padecen, lo cual favorecería el inicio del tratamiento específico y mejoría de la sobrevida y posibles complicaciones, empleando un abordaje dirigido.

I. CONCLUSIONES

En el texto se resalta que esta una de las patologías cuyo retraso en el diagnóstico impacta fuertemente en la sobrevida, el pronóstico y la frecuencia de alteraciones neurológicas, y como consecuencia la demora en el tratamiento lo cual resulta a su vez en un aumento en la progresión en la enfermedad y un costo extra en los sistemas de Salud en atención a las complicaciones derivadas, por lo tanto es una entidad que debe de ser conocida por el pediatra para un diagnóstico temprano e iniciar una terapéutica oportuna.

Finalmente debemos mencionar que la importancia de la realización de programas de Salud con promoción del tamizaje metabólico en todo recién nacido, con objeto de llevar a cabo la detección en individuos asintomáticos, para la prevención y limitación de las secuelas de una enfermedad identificada como una de las causas de retraso mental infantil prevenible.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev.* 2016;37(1):3–17.
2. El-Hattab AW. Inborn Errors of Metabolism. *Clin Perinatol.* Elsevier Inc; 2015;42(2):413–39.
3. Alfadhel M, Benmeakel M, Hossain MA, Al Mutairi F, Al Othaim A, Alfares AA, et al. Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia. *Orphanet Journal of Rare Diseases;* 2016;11(1):126
4. Barba JR. Tamiz neonatal : Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clínica;* 2004;51(3):16.
5. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):880–7.
6. Erna Raimann B. Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1) 92-95
7. Gómez-Gómez Manuel. Pautas para el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo. *Rev Mex Pediatr* 2006; 72(3) 138-147
8. Vitoria Miñana I. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias. *Acta Pediatr Esp.* 2013;71 (2): 47-53
9. Martín Sánchez. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención primaria. *Bol Pediatr* 2007; 47:111-115
10. Mora L, Suárez F. Aproximación diagnóstica de los errores innatos del metabolismo en la unidad de cuidado intensivo neonatal: acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia. *Revista Biosalud* 2017; 16(2): 83-95 DOI: 10.17151/ biosa.2017.16.2.8
11. Garcia, Morales E. Frecuencia de errores innatos en pacientes pediátricos en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. *Revista Médica MD.* 2017; 8 (4)153-156
12. Laritza Martinez, R. Actualidad terapéutica en el manejo de los errores innatos del metabolismo. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2016;10(1):5-13
13. Ibarra González i. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatric (Barc).*2014; 80 (5):310-315
14. Rice Steiner. Inborn Errors of Metabolism. *Pediatrics in Review.* 2016; 37 (1). 3-15

15. Bradford L. Therrell Jr. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014. 13-14
16. Medina Doria, A. Alta sospecha de enfermedades metabólicas congénitas en la población de ascendencia judía del Hospital Angeles Lomas. *Acta médica Grupo Angéles*. 2017. 15 (8). 32-35
17. Couce Pico. MI. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP*
18. González Lamuño, D. Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. *Aten Primaria*. 2009 ; 41(4): 221-226
19. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (DLE) - Edición del Tricentenario: Emoción [Internet]. 2017. Available from: <http://dle.rae.es/?id=ACyUwRH%0Ahttp://dle.rae.es/?id=EjXP0mU>
20. Medline plus. Biblioteca Nacional de Medicina de los EEU; [Internet]. 2017 <https://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=medlineplus-spanish&v%3Asources=medlineplus-spanish->

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Procedimientos | Abril | Mayo | Juni o | Julio | Agost o | Septiem bre | Octubr e | Noviem bre | Diciem bre | Enero |
|---|--------------|-------------|-------------------|--------------|--------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Revisión de literatura | | | | | | | | | | |
| Elaboración protocolo | | | | | | | | | | |
| Autorización y Registro de protocolo | | | | | | | | | | |
| Integración y registro pacientes | | | | | | | | | | |
| Recopilación de información | | | | | | | | | | |
| Resultados, discusión y conclusiones | | | | | | | | | | |
| Impresión y publicación | | | | | | | | | | |

12. ANEXOS

INSTRUMENTO DE ESTUDIO

| | |
|------------------------------------|--|
| NO. CASO | |
| FOLIO | |
| DIAGNÓSTICO | |
| EDAD | |
| GENERO | |
| ACIDOSIS METABÓLICA | |
| NIVEL DE AMONIO | |
| CONSANGUÍNIDAD. | |
| RECHAZO AL ALIMENTO | |
| VÓMITOS | |
| RETRASO EN EL DESARROLLO | |
| DIFICULTAD RESPIRATORIA | |
| HIPOTONIA MUSCULAR | |
| LETARGIA | |
| DESHIDRATACIÓN | |
| HEPATOMEGALIA | |
| CRISIS CONVULSIVAS | |
| COMA | |
| ACIDOSIS METABÓLICA | |
| HIPERGLUCEMIA | |
| HIPOGLUCEMIA | |
| CETONURIA | |
| DESEQUILÍBRIOS HIDROELECTROLÍTICOS | |
| ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS. | |
| TRATAMIENTO | |
| COMENTARIOS | |



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
CARACTERÍSTICAS DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica): _____

Lugar y fecha: CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA SEPTIEMBRE 2017

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: ESTE ESTUDIO SE REALIZARÁ CON EL OJETIVO DE AYUDAR A MEJORAR EL TRATAMIENTO DE LOS NIÑOS QUE TIENEN UNA ENFERMEDAD COMO LA QUE TIENE SU FAMILIAR.

Procedimientos: REVISIÓN DEL EXPEDIENTE DE SU FAMILIAR

Posibles riesgos y molestias: USTED Y SU FAMILIAR NO CORRERÁN NINGUN RIESGO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO, CABE MENCIONAR QUE GARANTIZAMOS QUE SEGUIRAN RECIBIENDO LA MISMA ATENCIÓN MÉDICA SIN IMPORTAR QUE USTEDES DECIDAN PARTICIPAR O NO EN EL ESTUDIO.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: USTED NI SU FAMILIAR RECIBIRÁN ALGUN BENEFICIO DE FORMA DIRECTA POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o retiro: USTED PODRA EN CUALQUIER MOMENTO DECIDIR NO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

Privacidad y confidencialidad: NINGUNO DE LOS DATOS QUE OBTENGAMOS DEL EXPEDIENTE DE SU FAMILIAR SERÁN CONOCIDOS POR OTRAS PERSONAS, MANTENDREMOS BAJO RESGUARDO LA INFORMACIÓN OBTENIDA.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

| | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | No autoriza que se revise el expediente . |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se revise el expediente solo para este estudio. |

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: AL FINALIZAR EL ESTUDIO EL BENEFICIO QUE SE ESPERA ES MEJORAR LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES EN EL HOSPITAL.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: MARIA EUGENIA VEGA RAMÍREZ

Colaboradores: MERCEDES DE JESUS GONZALEZ SANCHEZ

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

TABLA 1 CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Grupo 1: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas

- Enfermedades lisosomales y peroxisomales:
 - Mucopolisacaridosis
 - Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs)
- Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular:
 - Déficit de alfa-1-antitripsina
 - Síndrome de Fanconi
 - Fibrosis quística del páncreas
 - Hemocromatosis

Grupo 2: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas

- Aminoacidopatías:
 - Fenilcetonuria
 - Tirosinemia
 - Enfermedad de la orina de jarabe de arce
 - Homocistinuria
- Acidurias orgánicas
- Trastornos del ciclo de la urea
- Intolerancia a azúcares:
 - Galactosemia
 - Fructosemia

Grupo 3: Enfermedades por déficit energético

- Glucogenosis
 - Acidemias lácticas congénitas
 - Trastornos de la beta-oxidación
 - Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial
-

TABLA 2 SIGNOS Y SINTOMAS MAS COMUNES EN LAS EIM

| | |
|---|--|
| <p>Síntomas neurológicos</p> <hr/> <p>1. Deterioro neurológico y mental progresivo: Lactante: - Opistótonos: Gaucher tipo II - Signos extrapiramidales: Lesh-Nyhan - Macrocefalia: aciduria glutárica tipo I Preescolar: - Retraso/hipotonía/autismo/ataxia: fenilcetonuria, homocistinuria Escolar-Adolescente: - Síntomas extrapiramidales: homocistinuria - Deterioro mental/convulsiones: Niemann-Pick C, Gaucher tipo III - Ataxia cerebelosa: abetalipoproteinemia, Refsum, Gaucher, Niemann-Pick C - Autismo: alt. Metabolismo purinas-pirimidinas - Signos psiquiátricos: alt. Ciclo de la urea, alt. Metabolismo purinas-pirimidinas, fenilcetonuria</p> <p>2. Hipotonía: - Dismorfia, Alt. Viscerales y óseas: Enfermedades Peroxisomales Enfermedad Metabólica aguda: Enf. Jarabe de Arce, Acidurias orgánicas, enf. Peroxisomales</p> <p>3. Sordera: - Lactante: Síndrome de Zellweger - Preescolar: Refsum infantil, Deficiencia de biotinidasa, mucopolisacaridosis, Alt. Metabolismo Purinas-Pirimidinas - Escolar: Refsum, Alt. Metabolismo Purinas-Pirimidinas</p> <hr/> <p>Insuficiencia hepática</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Galactosemia - Fructosemia - Tirosinemia tipo I - Glucogenosis⁴ - Mucopolisacaridosis* - Niemann-Pick* <p><i>* pueden asociar síntomas neurológicos</i></p> <hr/> <p>Hepatoesplenomegalia</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Necrosis hepatocelular: galactosemia, fructosemia, tirosinemia - Colestasis: Niemann-Pick, Zellweger, Refsum, defectos en la biosíntesis de ácidos biliares - Poca disfunción: tirosinemia (tipo II), glucogenosis, Niemann-Pick, Gaucher, mucopolisacaridosis <hr/> <p>Sintomatología renal</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Tubulopatía: Síndrome de Fanconi: Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis - Litiasis: Cistinuria, oxaluria, alteraciones del metabolismo de purinas-pirimidinas - Quistes renales: Zellweger, Déficit de carnitina palmitoil transferasa II - Orina: - Color: Negro: alcaptonuria Rojo: mioglobinuria, porfiria | <p>- Olor: Gato: aciduria 3-OH3-crotonilglucuronuria Pies sudados: aciduria isovalérica y glutárica tipo IV Pescado: trimetilaminuria Curry: jarabe de Arce Col cocida: tirosinemia Ratón: fenilcetonuria</p> <hr/> <p>Cardiovascular</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad tromboembólica: homocistinuria - Insuficiencia cardíaca/arritmias: trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos - Cardiomiopatía dilatada: trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos <hr/> <p>Síndrome de muerte súbita del lactante</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos - Alteraciones del ciclo de la urea - Acidosis orgánicas - Acidosis láctica <hr/> <p>Síndrome de Reye</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones del ciclo de la urea - Trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos <hr/> <p>Crisis de deshidratación frecuentes</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Con cetoacidosis: acidurias orgánicas - Con disfunción renal: cistinosis <hr/> <p>Alteraciones de piel y anejos</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Fotosensibilidad: porfirias, aciduria mevalónica - Hiperlaxitud: homocistinuria - Alopecia: acidurias orgánicas, Menkes, porfirias, alteraciones del metabolismo del colesterciferol - Hiperqueratosis: tirosinemia tipo II <hr/> <p>Facies tosca</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Mucopolisacaridosis <hr/> <p>Síntomas oculares</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Cataratas: galactosemia, enfermedades peroxisomales, aciduria mevalónica, mannosidosis - Retinitis pigmentosa: enfermedades peroxisomales, abetalipoproteinemia - Opacidades corneales: mucopolisacaridosis, tirosinemia tipo II, cistinosis, mucopolisacaridosis, Fabry - Mancha rojo-cereza: gangliosidosis GM1, galactosidosis, Niemann-Pick A,C y D, Tay-Sachs, sialidosis - Ectopia lentis: homocistinuria, Marfan - Queratitis: tirosinemia tipo II, Fabry - Ptosis, oftalmoplejia externa, movimientos oculares anormales: Niemann-Pick C y D, Gaucher tipo III <p style="text-align: right;">.../...</p> |
|---|--|

Trastornos hematológicos

- Anemia megaloblástica: errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12, aciduria orótica hereditaria, homocistinuria
- Pancitopenia: Gaucher, enfermedad de Pearson, errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12
- Hemorragia: Gaucher (por trombopenia), glucogenosis tipo I, galactosemia, fructosemia, tirosinemia (por fallo hepático)

Crisis recurrentes de dolor abdominal

- Vómitos, letargia, cetoacidosis: alteraciones del ciclo de la urea, acidurias orgánicas
- Síntomas neurológicos/psiquiátricos: tirosinemia tipo I, porfirias, alteraciones del ciclo de la urea
- Hepatoesplenomegalia: déficit de lipoproteinlipasa, déficit de colesteroasa
- Dolor de extremidades: Fabry
- Anemia hemolítica: porfiria

Alteraciones óseas

- Osteoporosis: homocistinuria
- Crisis de dolor óseo:
 - Con crisis hemolíticas(dolor abdominal): porfirias, tirosinemia tipo I
 - Enfermedad neurológica progresiva: Krabbe, Fabry, leucodistrofia metacromática
 - Hepatoesplenomegalia: Gaucher
- Artritis, contracturas articulares, necrosis óseas: Gaucher, Faber, mucopolisacaridosis IS

Alteraciones musculares

- Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente: Trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos, defectos de la glicólisis, glucogenosis V
- Miopatía (progresiva): glicogenosis II y III, trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos