



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CIENCIAS MÉDICAS

“IMPACTO EN LA TRAYECTORIA DIAGNÓSTICA Y UTILIDAD CLÍNICA DE LA REALIZACIÓN DE
SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER
NIVEL”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

DANIELA CASTILLO GARCÍA

TUTOR:

DR. JESÚS AGUIRRE HERNÁNDEZ

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. MIGUEL ÁNGEL ALCÁNTARA ORTIGOZA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DRA. MARÍA ELIZABETH TEJERO BARRERA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2024



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.

Tabla de contenidos

Tabla de contenidos	2
Índice de Figuras	4
Índice de Tablas.....	5
Abreviaturas	6
Resumen.....	8
Introducción	10
Enfermedades metabólicas hereditarias	11
Abordaje diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias.....	12
Odisea diagnóstica (OD)	15
Secuenciación de segunda generación en enfermedades metabólicas hereditarias	19
Utilidad clínica de la secuenciación de segunda generación	21
Medición de la utilidad clínica de las pruebas genómicas	22
Justificación	27
Planteamiento del problema	28
Pregunta de investigación	29
Hipótesis.....	30
Objetivos	31
Objetivo general	31
Objetivos específicos.....	31
Material y métodos	32
Diseño de estudio.....	32
Población del estudio	32
Sujetos de investigación.....	33
Criterios de inclusión:.....	33
Criterios de exclusión:	33
Utilidad clínica	34
Variable independiente.....	34
Variable dependiente.....	34
Metodología	39
Análisis estadístico	44
Consideraciones éticas	44
Resultados	45

Rendimiento y concordancia diagnóstica	46
Análisis de la trayectoria diagnóstica	51
Análisis de la trayectoria diagnóstica por grupo de enfermedad metabólica hereditaria	56
Análisis de la trayectoria diagnóstica de los pacientes que ingresaron al HIMFG a partir de 2015.....	58
Pacientes que fallecieron antes del resultado del WES	61
Análisis de la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria	63
Utilidad clínica: cambio en el manejo médico en pacientes con diagnóstico molecular de EMH	65
Discusión	68
Conclusiones	75
Referencias.....	77
Anexos.....	81
Anexo 1. Oficio de aprobación del protocolo HIM/2017/103.	82

Índice de Figuras

Figura 1. Clasificación simplificada de Saudubray et al. (2019).	12
Figura 2. Marco conceptual para el análisis de la odisea diagnóstica de acuerdo con Black et al. (2015).	16
Figura 3. Diagrama que muestra el procedimiento seguido para el estudio de esta tesis.	47
Figura 4. Tipo de EMH de los pacientes incluidos en el análisis de la trayectoria diagnóstica.	51
Figura 5. Definición del tiempo al diagnóstico del paciente, y del tiempo al diagnóstico hospitalario.	52
Figura 6. Progresión del tiempo al diagnóstico hospitalario (del inicio como paciente del HIMFG, hasta el diagnóstico por WES).	55
Figura 7. Progresión del tiempo al diagnóstico del paciente (del inicio de los síntomas, hasta el diagnóstico por WES).	56
Figura 8. Progresión del tiempo al diagnóstico hospitalario de los pacientes con EMH.	57
Figura 9. Progresión del tiempo al diagnóstico del paciente de los niños con EMH.	58
Figura 10. Distribución del tiempo al diagnóstico hospitalario de todos los pacientes (lado izquierdo) y de aquellos que llegaron al hospital cuando ya se contaba con el estudio WES (enero 2016 a enero 2024) (lado derecho).	60
Figura 11. Tiempo al diagnóstico hospitalario únicamente de los pacientes que ingresaron al hospital cuando ya se contaba con el estudio WES (enero 2016 a enero 2024).	60
Figura 12. Tiempo al diagnóstico hospitalario únicamente de pacientes con EMH y que ingresaron al hospital a partir de 2016 y hasta enero de 2024.	61
Figura 13. Tipo de EMH de los pacientes incluidos en el análisis de la utilidad clínica.	65

Índice de Tablas

Tabla 1. Estudios que han evaluado la odisea diagnóstica en pacientes con enfermedades raras..	18
Tabla 2. Estudios que han evaluado la utilidad clínica de las pruebas genómicas (WES, WGS, y rWGS) en niños.....	24
Tabla 3. Clasificación, definición, y medición de las variables utilizadas en el estudio de la trayectoria diagnóstica.....	37
Tabla 4. Criterios utilizados para decidir si el médico que solicita el estudio WES sospecha que el paciente tiene una enfermedad metabólica hereditaria.....	41
Tabla 5. Características de los pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedad metabólica hereditaria cuyo exoma completo fue secuenciado, cuyo expediente clínico estaba completo, y que se incluyeron en el análisis de la trayectoria diagnóstica o de la utilidad clínica.	48
Tabla 6. Tiempo al diagnóstico (TD) hospitalario (del ingreso al HIMFG y hasta el resultado del WES), y al diagnóstico del paciente (del primer síntoma y hasta el resultado del WES).....	52
Tabla 7. Trayectoria diagnóstica de los pacientes pediátricos con EMH diagnosticados por WES. .	53
Tabla 8. Número de procedimientos invasivos realizados durante la trayectoria diagnóstica de pacientes con EMH confirmada por WES.	54
Tabla 9. Procedimientos invasivos realizados durante la trayectoria diagnóstica de 16 pacientes con diagnóstico de EMH. confirmado por WES.	54
Tabla 10. Tiempo al diagnóstico, hospitalario (del ingreso al HIMFG y hasta el resultado WES), y del diagnóstico del paciente (del primer síntoma y hasta el diagnóstico WES), en pacientes con EMH que ingresaron al hospital cuando ya se contaba con secuenciación de exoma (ene 2016 a ene 2024).	59
Tabla 11. Características de tres pacientes con sospecha de EMH, que fallecieron antes de que estuviera disponibles el resultado de WES.	62
Tabla 12. Número de cambios en el manejo médico en 32 pacientes, con sospecha de EMH, como consecuencia del resultado de WES.....	64
Tabla 13. Tipos de cambio en el manejo médico en pacientes con sospecha de EMH.	64
Tabla 14. Número de cambios en el manejo médico en pacientes con EMH confirmada por secuenciación, como consecuencia del resultado de WES.....	65
Tabla 15. Tipos de cambio en el manejo médico en pacientes con EMH confirmada por secuenciación, como consecuencia del resultado de WES.....	66
Tabla 16. Descripción de los cambios en el manejo médico condición específica en pacientes con EMH confirmada por WES.....	67

Abreviaturas

ABCA12	Símbolo del gen: ATP binding cassette subfamily A member 12
ABCB4	Símbolo del gen: ATP binding cassette subfamily B member 4
ABCC8	Símbolo del gen: ATP binding cassette subfamily C member 8
ABCD1	Símbolo del gen: ATP binding cassette subfamily D member 1
ACADSB	Símbolo del gen: acyl-CoA dehydrogenase short/branched chain
ACADVL	Símbolo del gen: acyl-CoA dehydrogenase very long chain
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AG	Acumulación de glucógeno
ALDH3A2	Símbolo del gen: aldehyde dehydrogenase 3 family member A2
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARSA	Símbolo del gen: arylsulfatase A
ASPA	Símbolo del gen: aspartoacylase
bam	<i>Binary alignment map</i>
BCKDHB	Símbolo del gen: branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit beta
CDG	Defecto de la glicosilación, por su acrónimo en inglés: congenital disorders of glycosylation
CDX	Concordancia diagnóstica
CNV	Alteración en el número de copias, por el acrónimo en inglés: copy number variation
COL6A2	Símbolo del gen: collagen type VI alpha 2 chain
CPC	Clínica del paciente complejo
DOF	Diario oficial de la federación
dx	Diagnóstico
ELP1	Símbolo del gen: elongator acetyltransferase complex subunit 1
EMH	Enfermedad metabólica hereditaria
ER	Enfermedad rara
FAH	Símbolo del gen: fumarylacetoacetate hydrolase
Fem	Sexo femenino
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
GBA1	Símbolo del gen: glucosylceramidase beta 1 (anteriormente GBA)
GFAP	Símbolo del gen: glial fibrillary acidic protein
GLA	Símbolo del gen: galactosidase alpha
GLUD1	Símbolo del gen: glutamate dehydrogenase 1
GPDI	Símbolo del gen: glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1
GRCh37	Ensamblaje versión 37 del genoma humano (sinónimo de hg19)
GRCh38	Ensamblaje versión 38 del genoma humano
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
ICMD	International Classification of Inherited Metabolic Disorders
LGGB	Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática
MADD	Símbolo del gen: MAP kinase activating death domain
MAP2K2	Símbolo del gen: mitogen-activated protein kinase kinase 2

Masc	Sexo masculino
<i>MCAT</i>	Símbolo del gen: malonyl-CoA-acyl carrier protein transacylase (anteriormente MCT)
<i>MMAA</i>	Símbolo del gen: metabolism of cobalamin associated A
<i>MMACHC</i>	Símbolo del gen: metabolism of cobalamin associated C
<i>MPI</i>	Símbolo del gen: mannose phosphate isomerase
MPS	Mucopolisacaridosis
<i>MT-ND5</i>	Símbolo del gen: mitochondrially encoded NADH:ubiquinone oxidoreductase core subunit 5
<i>MYO7A</i>	Símbolo del gen: myosin VIIA
NGS	Secuenciación de segunda generación por sus siglas en inglés: next generation sequencing
OD	Odisea diagnóstica, se utiliza en el texto como sinónimo de trayectoria diagnóstica
<i>OMIM</i>	Online Inheritance In Man
<i>PCCA</i>	Símbolo del gen: propionyl-CoA carboxylase subunit alpha
<i>PHKA2</i>	Símbolo del gen: phosphorylase kinase regulatory subunit alpha 2
<i>PIEZO1</i>	Símbolo del gen: piezo type mechanosensitive ion channel component 1 (Er blood group)
<i>PMP22</i>	Símbolo del gen: peripheral myelin protein 22
<i>POGZ</i>	Símbolo del gen: pogo transposable element derived with ZNF domain
rWGS	Secuenciación rápida del genoma completo, por las siglas en inglés: rapid whole genome sequencing
<i>SCYL1</i>	Símbolo del gen: SCY1 like pseudokinase 1
<i>SFTPC</i>	Símbolo del gen: surfactant protein C
<i>SLC25A15</i>	Símbolo del gen: solute carrier family 25 member 15
<i>SLC26A7</i>	Símbolo del gen: solute carrier family 26 member 7
<i>SLC2A1</i>	Símbolo del gen: solute carrier family 2 member 1 (anteriormente GLUT)
<i>SPTB</i>	Símbolo del gen: spectrin beta, erythrocytic
<i>SURF1</i>	Símbolo del gen: SURF1 cytochrome c oxidase assembly factor
<i>SYNE1</i>	Símbolo del gen: spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1
<i>TBP</i>	Símbolo del gen: TATA-box binding protein
TD	Tiempo del diagnóstico hospitalario (del ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez, y hasta el resultado de la secuenciación del exoma completo)
TH	Tiempo del diagnóstico del paciente (del inicio de los síntomas, y hasta el resultado de la secuenciación del exoma completo)
UC	Utilidad clínica
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
vcf	<i>Variant call format</i>
WES	Secuenciación de exoma completo, por el acrónimo en inglés: <i>whole exome sequencing</i>
WGS	Secuenciación del genoma completo, por el acrónimo en inglés: <i>whole genome sequencing</i>

Resumen

Título: “Impacto en la trayectoria diagnóstica y utilidad clínica de la realización de secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con enfermedades metabólicas hereditarias en un hospital pediátrico de tercer nivel”.

Antecedentes: Las enfermedades metabólicas hereditarias son trastornos genéticos raros, debilitantes, con heterogeneidad fenotípica, bioquímica y genética. Los pacientes con EMH son sometidos a numerosas pruebas, consultas médicas, procedimientos quirúrgicos y radiológicos en busca de un diagnóstico. Esta trayectoria diagnóstica puede ser prolongada y como resultado tener serias consecuencias para la salud de los pacientes. La secuenciación de exoma completo ha surgido como una opción realista a nivel mundial para el diagnóstico de EMH en niños y por lo tanto, acortar la trayectoria diagnóstica. Esta prueba genómica ha demostrado un rendimiento diagnóstico que va del 16% al 68% sin embargo, aún no está claro el impacto clínico que tiene el diagnóstico molecular en este grupo de enfermedades (utilidad clínica). Recientemente han surgido nuevas conceptualizaciones sobre cómo medir la utilidad clínica de las pruebas genómicas y la trayectoria diagnóstica. Aplicar estos nuevos conocimientos para evaluar la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en el contexto particular que implica una población pediátrica con enfermedades metabólicas hereditarias puede contribuir a caracterizar de mejor manera el valor de esta tecnología en un sistema de salud complejo como el mexicano.

Preguntas de investigación: ¿Cuál es la trayectoria diagnóstica, en un hospital pediátrico de tercer nivel, de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad metabólica hereditaria por secuenciación de exoma completo? ¿Cuál es la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria?

Objetivos principales: Describir la trayectoria diagnóstica, en un hospital pediátrico de tercer nivel, de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad metabólica hereditaria por secuenciación de exoma completo. Describir la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, longitudinal y descriptivo. Derivó del protocolo mayor (HIM/2017/103, SSA/1419). Se realizó un análisis retrospectivo de un grupo de pacientes secuenciados dentro de ese protocolo en los que se sospechaba que tenían alguna enfermedad metabólica hereditaria. Se realizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron con números totales y porcentajes, y las variables cuantitativas con mediana, percentiles, y rangos mínimo y máximo. Los datos relacionados con el tiempo (tiempo transcurrido desde que inició la observación del paciente en el hospital pediátrico de tercer nivel, o desde que se asentó en el expediente clínico el primer síntoma, hasta que se produjo el desenlace de interés --diagnóstico molecular) como análisis de supervivencia, representado con curvas de Kaplan-Meier. Se utilizó el software estadístico STATA versión 16.

Resultados: Se identificaron 105 pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria y con exoma secuenciado. En 43 casos, los expedientes reunieron las características necesarias para analizar la trayectoria diagnóstica, la utilidad clínica, o ambos aspectos. En 29 de estos 43 pacientes se llegó al diagnóstico molecular, lo que representa un rendimiento diagnóstico del 67.44%. Solamente en 10 de los 29 casos se diagnosticó EMH, resultando en una concordancia diagnóstica del 34.48%. Se analizó la trayectoria diagnóstica de 20 casos; encontrando un tiempo al diagnóstico del paciente

(mediana) de 4 años 6 meses, tiempo al diagnóstico hospitalario (mediana) de 1 año 8 meses y (medianas) de 13 visitas al HIMFG, 9 especialistas, 4 pruebas bioquímicas, 1 prueba genética, 7 estudios de imagen y 3 procedimientos invasivos. Se analizó la utilidad clínica de 39 casos, 88% de los pacientes con diagnóstico molecular tuvieron un cambio en el manejo médico derivado del resultado del WES, (88.89% con diagnóstico de EMH y el 85.71% con diagnóstico molecular diferente EMH). Mientras que el 71.43% de los casos sin diagnóstico molecular también tuvieron un cambio en el manejo médico derivado de la prueba. Además, 18 de estos 39 casos recibieron diagnóstico molecular de EMH, en el 88.8% de los pacientes con EMH hubo un cambio en el manejo médico. En ocho de los 16 casos con diagnóstico de EMH por WES hubo un cambio en el manejo médico condición específica.

Conclusiones: La secuenciación del exoma completo, en pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria, es una herramienta de diagnóstico útil en un hospital de tercer nivel. No solamente con un alto rendimiento diagnóstico (67.44% en nuestro hospital), sino que esta herramienta puso fin a la odisea diagnóstica de estos pacientes. La trayectoria diagnóstica de los pacientes con EMH demostró ser prolongada con una mediana de tiempo al diagnóstico desde el inicio de síntomas de 4 años 6 meses, lo cual fue cercano a lo reportado en la literatura del diagnóstico de enfermedades raras (4 años), y la de tiempo al diagnóstico dentro del hospital de tercer nivel de 1 año 8 meses, lo cual está lejos de los objetivos internacionales (1 año). La realización de esta prueba se asocia con un cambio en el manejo médico en la mayoría de los pacientes pediátricos (88%) con sospecha de EMH y una buena proporción de los pacientes con diagnóstico molecular de EMH son candidatos a la implementación de medicina de precisión (22% manejo condición específico y 26% manejo de soporte condición específico). Además, en los pacientes en los que no se llegó al diagnóstico molecular por secuenciación de exoma completo, también hubo cambios en el manejo médico (71.43%).

Título: “Impacto en la trayectoria diagnóstica y utilidad clínica de la realización de secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con enfermedades metabólicas hereditarias en un hospital pediátrico de tercer nivel”.

Como parte del proyecto mayor “Descubrimiento de Genes de Enfermedades Raras y Ultra-raras” (HIM/2017/103 SSA1419)

Introducción

Las enfermedades raras (ER) son una prioridad emergente de salud pública mundial; individualmente afectan a una pequeña cantidad de personas en todo el mundo, pero colectivamente contribuyen sustancialmente a la morbilidad, mortalidad y costos sanitarios en pediatría (Kingsmore et al. 2011).

Se calcula que alrededor de 400 millones de personas en el mundo se ven afectadas por una enfermedad rara. No existe una definición uniforme de ER. Una enfermedad se considera rara en la Unión Europea (UE) si afecta a no más de 5 de cada 10,000 personas (Messiaen et al. 2008; Forman et al. 2012), en EUA se define como una condición que afecta a menos de 200,000 personas (Kruse et al. 2021). En México, una ER es aquel padecimiento que tiene una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes (Secretaría de Salud 2017).

Se calcula que el 80% de las enfermedades raras tienen un origen genético, esto puede involucrar uno o más genes o anomalías cromosómicas (Kruse et al. 2021).

De los más de 7,000 trastornos genéticos raros identificados, casi el 70% tiene presentación durante la infancia, y otro 18% tiene un inicio que abarca tanto la infancia como la edad adulta. Esto significa que el 88% de todas las enfermedades genéticas raras pueden presentarse en la infancia (Nguengang Wakap et al. 2020).

El 30% de los pacientes con enfermedades raras mueren antes de los 5 años y se estima que cada paciente genera gastos dentro de los servicios de salud de unos 5 millones de dólares durante toda su vida (Liu et al. 2019).

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) son trastornos genéticos que, aunque a nivel individual se consideran raras, colectivamente son comunes, con una incidencia global estimada de 1 en cada 1,900 recién nacidos vivos (Barbosa-Gouveia et al. 2021).

Enfermedades metabólicas hereditarias

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) son trastornos que afectan al metabolismo orgánico, de origen genético, en las que un cambio en la secuencia del ADN o en la estructura del genoma condiciona la aparición de la enfermedad. Están causadas por variantes patogénicas en genes del genoma nuclear que se heredan según las leyes de Mendel o, en el caso de trastornos del metabolismo energético, también en alguno de los 37 genes del genoma de la mitocondria, cuya herencia es materna (Sanjurjo & Baldellou 2014).

Estas enfermedades constituyen un amplio grupo de trastornos genéticos heterogéneos con una gran variedad de fenotipos clínicos, a veces superpuestos o inespecíficos. Un fallo en la función normal de algunas proteínas puede alterar el metabolismo normal del organismo (Agana et al. 2018).

De acuerdo con la International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICMD) actualmente se han descrito 1,894 enfermedades metabólicas hereditarias divididas en 23 grupos químicos (Ferreira et al. 2021). De acuerdo con los criterios de inclusión nosológicos actuales, hay 1,015 EMH bien caracterizadas, y unas 111 por caracterizar (Ferreira et al. 2019).

En 2019, Saudubray et al. (2019) propusieron una clasificación simplificada basada en la fisiopatología y en la presentación clínica, que considera e integra todas las EMH incluidas en la nosología previa (Figura 1, p.12).

De las varias aproximaciones de nosologías y clasificaciones recientes, la clasificación simplificada de Saudubray es la única que establece correlación entre las categorías fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas; pretende ser una herramienta práctica para el clínico y responde a una necesidad de entender, aclarar y comprender un campo muy diverso y difícil. Considera tres grandes categorías con subdivisiones internas:

- Grupo I: Defectos de moléculas pequeñas
- Grupo II: Defectos de moléculas complejas
- Grupo III: Trastornos del metabolismo energético

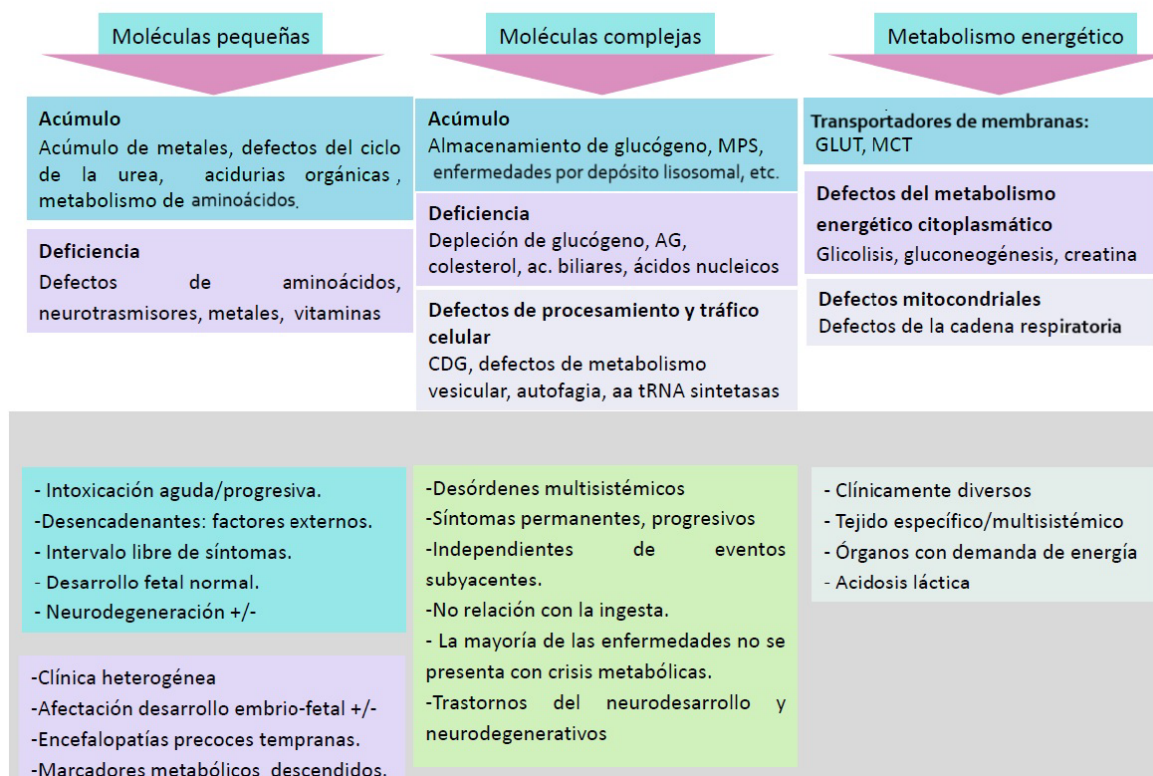


Figura 1. Clasificación simplificada de Saudubray et al. (2019).

Figura adaptada al español por Àngels García-Cazorla de la publicación de Saudubray *por et al.* (2019). MPS - mucopolisacaridosis, AG - acumulación de glucógeno, CDG -por sus siglas en inglés *congenital disorders of glycosylation*, GLUT-transportadores de glucosa, MCT -transportadores monocarboxilasas.

Abordaje diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias

Cuando se sospecha de una EMH, ya sea de manera presintomática a través del tamizaje neonatal o con sospecha clínica, el abordaje clásico incluye identificar las alteraciones primarias o secundarias de la disrupción del metabolismo orgánico.

Estas alteraciones pueden ser evaluadas bioquímicamente en general a través de la detección de metabolitos en diferentes fluidos biológicos. Sin embargo, la especificidad y la sensibilidad de algunos de estos biomarcadores no siempre son altas ni se encuentran al alcance de los médicos clínicos (Agana *et al.* 2018; Barbosa-Gouveia *et al.* 2021).

Las pruebas bioquímicas son parte integral del proceso diagnóstico de las EMH; se pueden dividir en dos categorías (superpuestas en algunas ocasiones):

1) pruebas de tamizaje (tamizaje neonatal) para detectar marcadores bioquímicos alterados (en plasma/orina), y

2) análisis bioquímicos específicos para detectar la actividad de una enzima defectuosa, los metabolitos secundarios y el sustrato que no logró metabolizarse (Cleary & Green 2005).

Sin embargo, algunas EMH carecen de biomarcadores confiables o medibles, por lo que las evaluaciones diagnósticas pueden ser invasivas, altamente costosas, consumen mucho tiempo y se ofrecen solo en laboratorios de investigación especializados (Ghosh et al. 2017).

De forma convencional, cuando se detecta una anomalía metabólica, ante una sospecha clínica o a través de los programas de tamizaje neonatal, se suelen recolectar otras muestras biológicas para confirmarla a través de perfiles bioquímicos determinados. En algunos casos, estos perfiles pueden orientar a una enfermedad metabólica específica y el análisis genético posterior confirma el diagnóstico e identifica el gen exacto involucrado. En otros casos, el diagnóstico bioquímico no es posible o es complicado, y, ante la sospecha clínica de una posible EMH, el estudio genético se emplea como primera línea de diagnóstico (Barbosa-Gouveia *et al.* 2021).

Por ejemplo, como podemos observar en Figura 1 (p.12), la mayoría de las EMH del grupo I de Saudubray tienen marcadores bioquímicos que se pueden medir en plasma y orina y el análisis genético posterior sirve para confirmar la enfermedad. Pensemos en un recién nacido sin antecedentes perinatales, aparentemente sano, de 5 días de vida que se presenta con hipotonía y dificultad para la alimentación, a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y después de un abordaje diagnóstico destaca cetonuria, hiperamonemia y acidosis metabólica; se sospecha de una EMH del grupo I como primera posibilidad del tipo acidemia orgánica, se solicitan aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina. Reportan marcado incremento de los aminoácidos de cadena ramificada con lactato normal con lo que se sospecha de enfermedad de la orina de jarabe de arce, el análisis genético posterior confirma la enfermedad con una alteración bialélica en el gen *BCKDHB*.

Por otro lado, como podemos observar en anexo 1, las EMH del grupo II.3 de Saudubray solo algunas tienen marcadores metabólicos y el diagnóstico se basa principalmente en secuenciación de exoma/genoma. Pensemos en un paciente que inicia clínicamente a los 6 meses con fallo de medro, hipoglucemias e hipertransaminasemia. Posteriormente, al año cursa con enteropatía, se realiza endoscopia que reporta atrofia vellositaria y biopsia de hígado con fibrosis y hepatopatía crónica. Los estudios bioquímicos se encuentran normales y a los 2 años se realiza secuenciación de exoma

completo encontrando una alteración bialélica en el gen *MPI*. Confirmando el diagnóstico de defecto congénito de la glucosilación tipo Ib.

Los estudios moleculares en individuos afectados por una enfermedad metabólica hereditaria permiten definir la naturaleza del defecto del material genético, caracterizando los procesos biológicos a nivel de proteínas y ácidos nucleicos (ADN y ARN) y determinando cómo las alteraciones en estas macromoléculas destruyen o interrumpen alguno de estos procesos, que incluyen la transcripción, el procesamiento del transcrito primario, la traducción de la secuencia de bases en el ARNm a la secuencia de aminoácidos de la proteína, y las modificaciones postraduccionales de estas hasta alcanzar su estado funcional (Sanjuro & Baldellou 2014).

La identificación exacta de la base molecular de las enfermedades metabólicas hereditarias es importante para la confirmación genética de la enfermedad, para conocer su pronóstico, para predecir la gravedad, para proporcionar asesoramiento genético, y para efectuar un tratamiento adecuado. Asimismo, recientemente han surgido una gran variedad de terapias genéticas y farmacológicas basadas en el mecanismo molecular específico de los cambios en el ADN que tiene cada paciente.

Por ejemplo, si se realiza el diagnóstico de enfermedad de Fabry en un paciente con acroparestesias y actividad enzimática reducida, el diagnóstico molecular contribuiría no solo a confirmar la enfermedad sino a establecer la mejor opción de tratamiento, dado que solo algunas variantes patogénicas son susceptibles a terapia con chaperonas farmacológicas; teniendo un gran impacto sobre el cuidado del paciente que en este caso recibiría terapia vía oral en lugar de intravenosa.

La secuenciación Sanger es la técnica de uso convencional para el análisis de la secuencia de un gen y es útil en las EMH en las que se realiza un diagnóstico clínico-bioquímico de certeza y se requiere confirmación con el diagnóstico molecular (enfermedades monogénicas).

Otro enfoque diagnóstico es la aplicación de la secuenciación de segunda generación (NGS por sus siglas en inglés: *next generation sequencing*); una técnica muy utilizada actualmente es el análisis de un conjunto de genes (panel de genes) causales de una EMH o conjunto de EMH de forma exclusiva. Esta aproximación es de gran utilidad en el diagnóstico de enfermedades con heterogeneidad genética, es decir, en aquellos trastornos en los que se ha descrito la implicación de múltiples genes.

La secuenciación de exoma completo (WES por sus siglas en inglés: *whole exome sequencing*) se considera una de las formas más completas y complejas para estudiar nuestro ADN; cubre los exones

codificantes y las secuencias intrónicas que los flanquean. Se calcula que el 80% de las variantes causantes de enfermedad están localizadas en o adyacentes a las regiones codificantes del genoma humano.

La WES se considera de gran utilidad en los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias debido a la enorme superposición de las manifestaciones clínicas y los hallazgos bioquímicos. Adicionalmente tiene la capacidad de encontrar nuevos genes causantes de enfermedades y puede encontrar nuevos fenotipos asociados a genes ya conocidos. También es útil en los casos con una combinación inusual de signos, síntomas y fenotipo bioquímico, en los que puede haber dos o más trastornos genéticos coexistentes.

En la actualidad, el abordaje diagnóstico empleado por la mayoría de los médicos genetistas es escalonado, con evaluación clínica seguida de pruebas de laboratorio secuenciales, que se van llevando a cabo conforme las pruebas anteriores resultan negativas (Shashi et al. 2014). La tendencia a utilizar la secuenciación de segunda generación al final del proceso diagnóstico puede reflejar la disponibilidad limitada de la prueba, su costo elevado, la acumulación de pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas, y aún la falta de conocimiento de los médicos clínicos acerca de qué pacientes pueden ser beneficiados (Stark et al. 2016).

Odisea diagnóstica (OD)

En la actualidad, los niños con enfermedades genéticas raras son sometidos a una gran variedad de pruebas genéticas individuales, estudios de paneles de genes, biopsias, procedimientos quirúrgicos y radiológicos, en busca de un diagnóstico. Sin embargo, a pesar de las pruebas exhaustivas, una alta proporción de pacientes no llega a recibir un diagnóstico (Kingsmore *et al.* 2011). A este periodo de pruebas, desde la presentación clínica hasta el diagnóstico, se le denomina la “odisea diagnóstica”; este término refleja el periodo de incertidumbre que experimentan los niños y sus familias (Michaels-Igbokwe et al. 2021).

En este trabajo de tesis, el término **trayectoria diagnóstica** se utiliza como sinónimo de **odisea diagnóstica** (OD).

La odisea diagnóstica en pacientes con enfermedades raras puede ser prolongada y, como resultado, puede tener serias consecuencias para la salud de los pacientes como lo son atención subóptima y soporte inadecuado (Black et al. 2015). En muchos casos, la progresión de la enfermedad es rápida, convirtiendo a la odisea diagnóstica en una carrera contra el tiempo (Clark et al. 2018).

Evaluar la odisea diagnóstica en enfermedades raras implica varios retos metodológicos incluyendo: el pequeño número de personas afectadas confiere un poder estadístico débil para detectar cambios en la duración de las odiseas, la baja incidencia de cada enfermedad hace que, salvo en los centros especializados, la recolección de datos de pacientes dispersos en un gran número de instituciones de salud sea un reto logístico y finalmente, no existe una definición universalmente acordada de los puntos de inicio y fin de las odiseas (Black *et al.* 2015).

En 2015, el Departamento de Salud del Reino Unido creó un marco conceptual de odisea diagnóstica para facilitar su estudio, definiendo tres periodos de tiempo: el intervalo del paciente, el intervalo de atención primaria, y el intervalo de cuidado especializado.

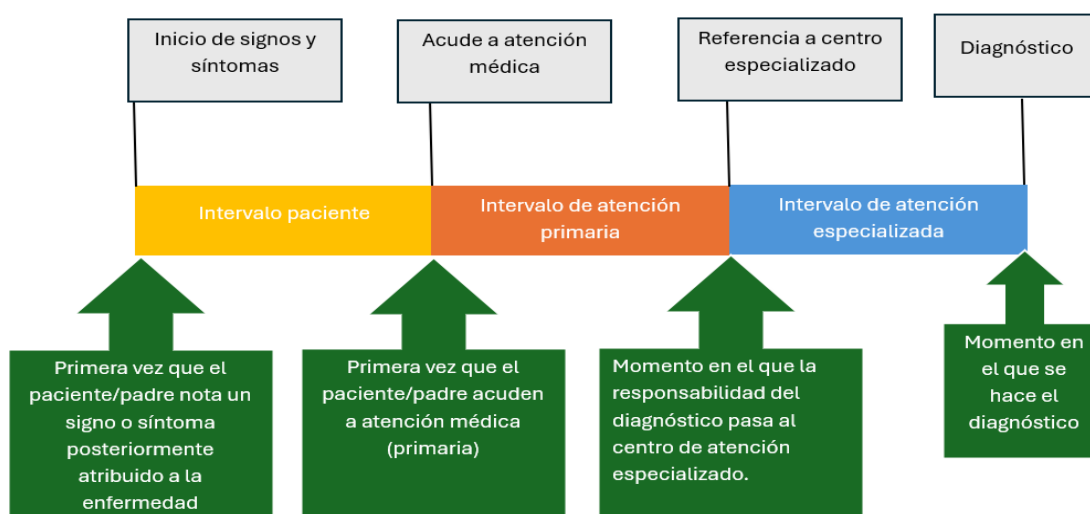


Figura 2. Marco conceptual para el análisis de la odisea diagnóstica de acuerdo con Black *et al.* (2015). Traducido de su versión original en inglés.

Una de las estrategias medulares a nivel mundial para mejorar la atención de pacientes pediátricos con enfermedades raras es evaluar la odisea diagnóstica. Al evaluar la OD de estos pacientes, se busca abordar: el retraso en el diagnóstico, el retraso en la intervención oportuna y adecuada, y por lo tanto identificar áreas de oportunidad.

Se calcula que la duración media para llegar al diagnóstico de una enfermedad rara es de 4.8 años, e involucra la participación de más de siete especialistas clínicos (Liu *et al.* 2019).

De igual manera, el análisis de la odisea diagnóstica tiene implicaciones económicas ya que este periodo implica una cantidad significativa de pruebas diagnósticas, hospitalizaciones, visitas al departamento de urgencias y, en algunos casos, intervenciones terapéuticas inadecuadas. Cuando a

la suma de las pruebas diagnósticas se le agregan pruebas genéticas, el costo de la odisea diagnóstica se incrementa notablemente.

Existen numerosos estudios que evalúan la odisea diagnóstica en pacientes pediátricos con enfermedades raras, las enfermedades individuales más frecuentemente exploradas son fibrosis quística, enfermedad de Fabry, y síndrome de X frágil. El método de recolección de datos más utilizado es la revisión del expediente clínico, seguido de bases de datos de enfermedades, y cuestionarios a familiares/pacientes (Black *et al.* 2015).

La definición más común para marcar el inicio de la odisea diagnóstica es el inicio de los síntomas. Sin embargo, muchos estudios proporcionan poca o ninguna información sobre cómo se operacionalizó el inicio de los síntomas para la recolección de datos, por lo que es complicada la comparación de los resultados de los diferentes estudios y, también, resulta complicada la evaluación de la validez de la información publicada.

Una minoría de estudios ha utilizado la fecha de la primera visita a la atención primaria y la presentación a un centro de atención especializado como inicio de la OD. Este abordaje se considera útil para evaluar los retrasos diagnósticos dentro de los servicios de salud (Black *et al.* 2015).

A continuación, se describirán algunos estudios que evaluaron la odisea diagnóstica e incluyeron pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias; de igual manera, son estudios que consideraron el fin de la odisea diagnóstica como el diagnóstico molecular realizado por secuenciación de segunda generación (secuenciación de exoma completo o secuenciación de genoma completo) (Tabla 1, p.18).

Los estudios que han evaluado la odisea diagnóstica de pacientes pediátricos con enfermedades raras (incluyendo EMH), estiman una duración media que va de 2 a 10 años, con un promedio 3 a 4 pruebas diagnósticas y de 4 a 8 consultas previas con especialistas (Valencia *et al.* 2015; Oei *et al.* 2017; Tan *et al.* 2017; Grier *et al.* 2018).

La mayoría de los estudios reportan medias o medianas de tiempo hasta el diagnóstico. Sin embargo, se puede observar una distribución bimodal del tiempo hasta el diagnóstico: los pacientes que fueron diagnosticados rápidamente en la presentación, y los que experimentaron un retraso prolongado (o nunca fueron diagnosticados) (Glass *et al.* 2006).

Por lo tanto, resumir el tiempo hasta el diagnóstico utilizando medias o medianas puede no representar la odisea real que experimentan las personas. Por esto, el utilizar un marco conceptual, definiendo cuatro puntos de tiempo resulta de utilidad (Figura 2, p.16).

La odisea diagnóstica de los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias se ha estudiado como parte de cohortes de enfermedades raras (Valencia *et al.* 2015; Oei *et al.* 2017; Tan *et al.* 2017), en enfermedades individuales o subgrupos de padecimientos (v. gr., enfermedades lisosomales, enfermedades mitocondriales, acidemias orgánicas) (Black *et al.* 2015; Grier *et al.* 2018); sin embargo, no se ha evaluado como grupo (EMH).

Tabla 1. Estudios que han evaluado la odisea diagnóstica en pacientes con enfermedades raras.

Referencia	Diseño de estudio	Población	Duración de la OD	Pruebas realizadas durante la OD
Tan <i>et al.</i> (2017)	Cohorte prospectiva WES del probando	Pacientes entre 2 y 18 años de edad con sospecha de enfermedad monogénica N = 61	Media de 6 años Inicio de la OD: cuando el paciente acude a una institución de 3er nivel Fin de la OD: Cuando se llega al diagnóstico molecular por WES	Media: 19 pruebas en total, 4 pruebas genéticas 4 consultas con especialistas clínicos 59% de los procedimientos fueron bajo anestesia
Valencia <i>et al.</i> (2015)	Cohorte retrospectiva WES del probando	Pacientes menores de 17 años Sospecha de enfermedad genética rara N = 40	Tiempo no evaluado Inicio de la OD: cuando el paciente es evaluado en un centro pediátrico de 3er nivel Fin de la OD: cuando se llega al diagnóstico molecular por WES	48% de los casos > 4 pruebas genéticas. Media de pruebas genéticas 4 A 19 pacientes se les realizó > 10 pruebas

Referencia	Diseño de estudio	Población	Duración de la OD	Pruebas realizadas durante la OD
Oei <i>et al.</i> (2017)	Cohorte retrospectiva Clínica del paciente complejo (CPC)	Pacientes menores de 16 años CPC con sospecha de enfermedad genética N = 420	Media de 2 años Inicio de la OD: cuando el paciente ingresa a la CPC Fin de la OD: cuando se llega al diagnóstico molecular 52% de los pacientes permanecieron sin diagnóstico	Pacientes en los que se llegó al diagnóstico: media de 3 pruebas Pacientes en los que no se llegó al diagnóstico: media de 6 pruebas
Clark <i>et al.</i> (2018)	Revisión de la literatura Encuestas a médicos	Pacientes con mucopolisacaridosis N = 194 estudios N = 521 médicos	40% retraso del diagnóstico de 1-4 años 20% retraso del dx de más de 10 años	Retraso de referencia (especialista) de 1 a 5 años No definen inicio de OD y el fin lo consideraron cuando el diagnóstico se obtuvo con una prueba de actividad enzimática
Grier <i>et al.</i> (2018)	Encuesta Enfermedades mitocondriales	Enfermedades mitocondriales N = 210	No evaluaron tiempo 54.6% 1 o más diagnóstico previo	En promedio 8 especialistas clínicos. 71% se les realizó una biopsia de músculo, 60.5% RMN, 38.6% determinación de ácidos orgánicos en orina

Secuenciación de segunda generación en enfermedades metabólicas hereditarias

El diagnóstico genético se realiza analizando una muestra de material genético del individuo para buscar alteraciones en el gen afectado. La identificación de variantes potencialmente patogénicas confirmaría el diagnóstico de la enfermedad. Actualmente, los equipos de secuenciación de segunda generación que utilizan metodología diferente a la convencional de Sanger permiten analizar la secuencia del genoma de un individuo con costos cada vez más bajos, ya que se genera un mayor volumen de datos en poco tiempo (Sanjuro & Baldellou 2014).

La tecnología de secuenciación de segunda generación está permitiendo la identificación de genes causantes de enfermedades, siendo un avance sin precedentes en la elucidación de las bases moleculares de las enfermedades metabólicas hereditarias.

Actualmente, las nuevas tecnologías NGS propician un mayor rendimiento del estudio genético y mayor rapidez, evitando en muchos casos la complejidad de los estudios funcionales (como la medición de las actividades enzimáticas en las células) y, sobre todo, acortan la trayectoria diagnóstica de estos pacientes que padecen enfermedades consideradas como raras.

Estudios previos que analizan la utilidad diagnóstica de la secuenciación de exoma completo han identificado dos características claves de las patologías en los que esta tecnología ofrece mejor rendimiento diagnóstico: la heterogeneidad genética asociada con el diagnóstico clínico, y la presentación atípica de enfermedades clínicamente reconocibles (Sawyer et al. 2016).

Shashi *et al.* (2014) estimaron en una cohorte de pacientes que recibieron evaluación genética tradicional en EUA, que la NGS tiene una tasa de éxito en el diagnóstico de enfermedades genéticas raras del 50%, siendo clínica y económicamente ventajosa.

Hablando específicamente de enfermedades metabólicas hereditarias, se ha estudiado a nivel internacional cual es el enfoque diagnóstico genético más útil y costo-efectivo. Algunos centros han optado por diseñar paneles de genes para grupos de EMH y, aunque presentan un alto rendimiento diagnóstico para enfermedades metabólicas hereditarias del grupo de metabolismo intermedio [Grupo I Saudubray] (rendimiento diagnóstico del 61.86%), su rendimiento baja significativamente para EMH con defectos moleculares complejos y enfermedades mitocondriales [Grupo II y III Saudubray] (rendimiento diagnóstico del 17%) (Barbosa-Gouveia *et al.* 2021) .

Otros estudios, como el realizado por Yubero et al. (2016), en los que se diseñaron paneles genéticos más amplios para EMH, lograron el diagnóstico global del 50% de los pacientes. Sin embargo, el grupo I, con alteraciones bioquímicas específicas obtuvo una tasa diagnóstica del 78% mientras que el grupo II, con alteraciones inespecíficas, la tasa disminuyó al 15.4%.

La secuenciación de exoma completo como prueba de primera línea para el diagnóstico de enfermedades metabólicas hereditarias se ha estudiado, encontrando hasta el momento un rendimiento diagnóstico que va del 16% al 68%, de acuerdo con algunas revisiones (Shakiba & Keramatipour 2018). Un estudio realizado en un centro pediátrico en Francia, de 4 años de duración,

reportó un rendimiento diagnóstico del WES para enfermedades metabólicas hereditarias del 64% (Mergnac et al. 2022).

Se ha estudiado el rendimiento diagnóstico del WES para subgrupos de enfermedades metabólicas hereditarias y para enfermedades individuales, parece ser que el mayor rendimiento diagnóstico en pacientes pediátricos lo presentan las enfermedades mitocondriales [Grupo III Saudubray] (rendimiento diagnóstico del 50 al 72%) (Al-Shamsi et al. 2016; Pronicka et al. 2016; Kose et al. 2021).

Utilidad clínica de la secuenciación de segunda generación

Lo que constituye la utilidad clínica de las pruebas genómicas varía según la perspectiva de las partes interesadas (médicos, pacientes, familias, compañías de seguros, instituciones de salud y la sociedad), contexto clínico (prenatal, pediátrico, pacientes críticamente enfermos, adultos) y el propósito de la prueba (diagnóstico, tamizaje, elección de tratamiento).

Las primeras conceptualizaciones de la utilidad clínica relacionadas con pruebas genéticas surgieron de una iniciativa del Centers for Disease Control (CDC) a través del “ACCE Model Project”. Este modelo describió la validez analítica, validez clínica, utilidad clínica y las implicaciones éticas de diferentes pruebas genéticas. Definieron “utilidad clínica” como el efecto de las pruebas genéticas en el balance de beneficios y daños asociados con el uso de la prueba en la práctica, incluida la mejora en los resultados clínicos medibles y la utilidad o el valor agregado en la toma de decisiones en comparación con no usar la prueba.

En 2015 el American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) definió la utilidad clínica como el efecto de una prueba genética en el manejo diagnóstico y terapéutico, el pronóstico, los impactos psicológicos y de salud en los pacientes y sus familias, así como los impactos económicos en la atención de los sistemas de salud (Directors 2015).

Otros autores, Hayeems et al. (2020), definieron de manera más amplia la utilidad clínica y propusieron un conjunto de herramientas de medición como fundamento conceptual y guiado empíricamente; centrándose en cuatro dominios: eficacia del pensamiento diagnóstico, eficacia terapéutica, eficacia del resultado del paciente y eficacia social.

La evaluación de utilidad clínica se ha enfocado con mayor frecuencia a lo que Hayeems *et al.* (2020) denominan eficacia terapéutica, que son todas las recomendaciones e intervenciones que se derivan

de un resultado. Las intervenciones pueden incluir terapias dirigidas a los mecanismos subyacentes de la enfermedad, terapias de apoyo, planes de seguimiento específicos de la enfermedad, referencias a subespecialistas y cualquier otro cambio resultante en el manejo.

Medición de la utilidad clínica de las pruebas genómicas

No existe consenso sobre cómo debe medirse la utilidad clínica de las pruebas genómicas. Sin embargo, múltiples estudios la han evaluado como cambio en el manejo médico.

Willig et al. (2015), en un estudio que tuvo como objetivo identificar enfermedades mendelianas en infantes críticamente enfermos, definieron el cambio en el manejo médico en un sentido amplio, incluyendo: la entrega de los resultados antes del alta o de la muerte, cambio en el asesoramiento genético o reproductivo, inicio de consulta de subespecialidad, cambio de medicación, cambio/suspensión de procedimiento, cambio de dieta, inicio de cuidados paliativos, y la transferencia del paciente a una institución de salud diferente.

Stark *et al.* (2016) evaluaron de manera prospectiva el impacto en el manejo clínico del diagnóstico molecular por secuenciación de exoma completo; 15 de 46 pacientes tuvieron un cambio en el manejo clínico derivado del diagnóstico, 3 recibieron tratamiento específico para su condición, 1 suspendió tratamiento innecesario, 4 tuvieron modificaciones del régimen terapéutico existente, y 9 recibieron seguimiento adicional por complicaciones propias de la condición (subespecialistas).

Un estudio reciente evaluó el cambio en el manejo clínico (*change of management*), en un ensayo clínico aleatorizado de 354 pacientes pediátricos en los que se realizó secuenciación de genoma completo de manera rápida (con entrega de resultado en 15 días), y tardía (con entrega de resultado a los 90 días) (Stark & Ellard 2022). En los dos grupos se observó que el resultado de esta herramienta diagnóstica generó referencia a subespecialistas (39 de 354; 11%), cirugía u otro procedimiento invasivo (17 de 354; 4%), tratamiento condición específica (9 de 354; 2%) y otras alteraciones en la medicación (12 de 354; 3%).

En conjunto, se han reportado cambios en el manejo médico en el 20-100% de los pacientes diagnosticados con una prueba genómica, sin embargo, esto depende de cómo se defina la utilidad clínica. Hay una minoría de pacientes en los que se ha identificado que el diagnóstico genómico permite el acceso a tratamientos de precisión: los trastornos neurológicos y las enfermedades

metabólicas hereditarias. La utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo no se ha evaluado en pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias como grupo (Stark & Ellard 2022).

En la Tabla 2 (p.24) se muestra en resumen algunos estudios que han evaluado la utilidad clínica de pruebas genómicas en pacientes pediátricos medido como cambio en el manejo médico.

Como se puede apreciar en esa Tabla, la situación en la que se ha evaluado con mayor frecuencia el impacto del diagnóstico genómico en la toma de decisiones clínicas ha sido niños críticamente enfermos con sospecha de enfermedad genética y hay pocos estudios que evalúen pacientes fuera del cuadro clínico crítico (Willig *et al.* 2015; Petrikin *et al.* 2018; Sanford *et al.* 2019; Wu *et al.* 2019; Freed *et al.* 2020; N ICUSeq Study Group *et al.* 2021; Pezzoli *et al.* 2021).

A pesar de que la mayoría de los estudios se enfocan a evaluar el impacto del estudio genómico en pacientes en los que se logró un diagnóstico, hay estudios que han demostrado que los resultados de diagnósticos de la secuenciación del exoma pueden cambiar el manejo clínico (Freed *et al.* 2020).

De igual forma, algunos autores consideran que incluir el asesoramiento genético como “cambio en el manejo médico” no es adecuado, ya que esta información, aunque es muy valiosa para las familias, no cambia el manejo de los pacientes.

En general, estos estudios han encontrado una tasa de utilidad clínica medida como cambio en el manejo médico del 65-95% de los pacientes que recibieron un diagnóstico con una prueba genómica (Tabla 2, p.24) (Willig *et al.* 2015; Petrikin *et al.* 2018; Sanford *et al.* 2019; Wu *et al.* 2019; Freed *et al.* 2020; N ICUSeq Study Group *et al.* 2021; Pezzoli *et al.* 2021), y el cambio del manejo clínico en pacientes que no se logró un diagnóstico del 21% (Nguengang Wakap *et al.* 2020).

Tabla 2. Estudios que han evaluado la utilidad clínica de las pruebas genómicas (WES, WGS, y rWGS) en niños.

Referencia	Diseño de estudio	Población	Medida de utilidad clínica (Cambio de manejo médico)	Resultados
Willig <i>et al.</i> (2015)	Cohorte retrospectiva. WGS(STATseq) tríos vs diagnóstico estándar.	Neonatos críticamente enfermos (NICU). Sospecha de enfermedad genética N= 35 N Dx: 20/35 EMH 1/20	Inicio de cuidados paliativos. Cambio en el manejo médico agudo al diagnóstico genómico. (Revisión de expediente)	29% cuidados paliativos posterior al dx. 65% cambio en el manejo agudo posterior al dx.
Petrikin <i>et al.</i> (2018)	Ensayo clínico aleatorizado. rWGS vs diagnóstico estándar.	< 4 meses con enfermedad de etiología desconocida. rWGS N= 32 N Dx= 17 Dx estándar N=33 N Dx=1	Cambio en el manejo médico y cambio en el manejo médico diferente a consejo genético. (Opinión médicos) Revisión de expediente y encuesta a médicos.	95% de los pacientes diagnosticados con enfermedad genética tuvieron un cambio en el manejo médico.
N ICUSeq Study Group <i>et al.</i> (2021)	Ensayo clínico aleatorizado. rWGS: resultado 15 días vs 60 días.	0-120 días Críticamente enfermos con sospecha de enfermedad genética. 15 días N= 176 N Dx= 55 60 días N=178 N Dx= 27	Cambio del manejo clínico a 60 días y a 90 días. Referencia a otro especialista. Tratamiento condición específica. Tratamiento de soporte / Cirugía	Pacientes con Dx: 11% referencia a otro especialista. 4% cirugía o procedimiento invasivo. 2% Tratamiento condición específico. 3% Tratamiento de soporte.

Referencia	Diseño de estudio	Población	Medida de utilidad clínica (Cambio de manejo médico)	Resultados
Pezzoli <i>et al.</i> (2021)	Cohorte retrospectiva. WES tríos	Infantes con cardiomiopatía N=42 N= 29 lograron el Dx por WES /10 (34.9% EMH)	Cambio en el manejo médico revisado en expedientes clínicos. (Trasplante cardiaco, cuidados paliativos, tratamiento médico específico, seguimiento manifestaciones extra cardiacas) **No define a cuánto tiempo midieron el cambio de manejo médico	88.1% Manejo clínico 35.3% Tratamiento médico específico (TRE, manejo dietético) (Todos metabólicos). 41.2% No contraindicar trasplante cardiaco 23.5% Cuidados paliativos 31% Seguimiento manifestaciones extra-cardiacas
Freed <i>et al.</i> (2020)	Cohorte prospectiva rWES	<6 meses, críticamente enfermos N=54	Cambio del manejo médico, revisadas retrospectivamente del expediente por 2 médicos independientes. Sin importar si se llegó o no a un diagnóstico	52% cambio en el manejo médico. (79% con dx y 21% sin diagnóstico) 5 categorías del cambio del manejo médico 22% pruebas, 22% medicamentos, 20% plan quirúrgico, 12% imagen, 12% escalar cuidados, 12% metas terapéuticas.

Referencia	Diseño de estudio	Población	Medida de utilidad clínica (Cambio de manejo médico)	Resultados
Sanford <i>et al.</i> (2019)	Cohorte retrospectiva rWGS	UTIP en un hospital pediátrico de tercer nivel. 4 meses-18 años N=38 DX N=17	Cambio de manejo médico en la UTIP: Evaluadas por entrevistas con los médicos tratantes y/o consenso de al menos 2 médicos. (1 subespecialista/1 genetista) Cambio en el manejo médico fuera de la UTIP: Evaluado por panel de expertos usando el método de Delphi modificado	24% de los pacientes con dx tuvieron un cambio en el manejo médico en la UTIP 82% de los pacientes con dx tuvieron cambio del manejo médico posterior a la UTIP
Wu <i>et al.</i> (2019)	Observacional Retrospectivo WES	Hospital Pediátrico de tercer nivel N=40 DX N= 21 6 con EMH	Evaluación a 1 año Cambio de manejo médico: 81% 100% EMH tuvieron cambio de manejo médico. Tratamiento específico Indicación de trasplante Cuidados paliativos	Cambio de manejo médico Medicamento específico 45.5% (10 /5 EMH) Indicación de trasplante 22.7% Cuidados paliativos 9%(1 EMH)

Justificación

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) es un centro de atención pediátrica de tercer nivel que brinda atención de alta especialidad a niños de todo México. Individualmente, cada enfermedad metabólica hereditaria afecta a una pequeña cantidad de personas, la mayoría tiene presentación durante la infancia y su diagnóstico suele ameritar la atención de este tipo de centros hospitalarios, por lo que se considera que el Hospital Infantil de México es un centro de concentración para pacientes con estas patologías.

Evaluar la trayectoria diagnóstica dentro de un sistema de salud, en este caso un hospital pediátrico de tercer nivel en México puede proporcionar una medida o indicador de posibles áreas de mejora en el diagnóstico de enfermedades metabólicas hereditarias y de esta manera diseñar e implementar estrategias para acortar la trayectoria diagnóstica de estos pacientes.

El HIMFG, como Instituto Nacional de Salud a la vanguardia en la investigación clínica, ha ofrecido a sus pacientes, a través de protocolos de investigación, el diagnóstico genómico de enfermedades genéticas raras a través de la secuenciación de exoma completo y desde hace algunos años se cuenta con pacientes con diagnóstico molecular a través de esta tecnología.

A pesar de la superioridad técnica demostrada de la secuenciación de exoma completo como herramienta diagnóstica para enfermedades metabólicas hereditarias comparada con el abordaje diagnóstico tradicional, caracterizar el valor de esta tecnología, de manera que sea accesible para los responsables de la toma de decisiones del sistema de salud, plantea desafíos conceptuales y operativos.

En la práctica, establecer un diagnóstico molecular en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria es importante; particularmente para guiar decisiones clínicas. El comprender la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en los pacientes diagnosticados en nuestro centro es el primer paso para introducir esta prueba como herramienta de uso hospitalario, y no limitarla a fines de investigación o a centros altamente especializados.

Planteamiento del problema

Las enfermedades metabólicas hereditarias son trastornos genéticos raros, debilitantes, con heterogeneidad fenotípica, bioquímica y genética. Los pacientes con EMH son sometidos a numerosas pruebas, consultas médicas, procedimientos quirúrgicos y radiológicos en busca de un diagnóstico. Esta trayectoria diagnóstica puede ser prolongada y como resultado tener serias consecuencias para la salud de los pacientes.

Describir la trayectoria diagnóstica en enfermedades raras como las EMH implica varios retos metodológicos, los estudios realizados previamente carecen de estandarización de sus mediciones (falta de definición de inicio y fin de la trayectoria diagnóstica) y han estudiado EMH individuales o como parte de las enfermedades raras.

La secuenciación de exoma completo ha surgido como una opción realista a nivel mundial para el diagnóstico de EMH en niños y por lo tanto, acortar la trayectoria diagnóstica. Esta prueba genómica ha demostrado un rendimiento diagnóstico que va del 16% al 68% sin embargo, aún no está claro el impacto clínico que tiene el diagnóstico molecular en este grupo de enfermedades (utilidad clínica).

Recientemente han surgido nuevas conceptualizaciones sobre cómo medir la utilidad clínica de las pruebas genómicas. Aplicar estos nuevos conocimientos para evaluar la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en el contexto particular que implica una población pediátrica con enfermedades metabólicas hereditarias puede contribuir a caracterizar de mejor manera el valor de esta tecnología en un sistema de salud complejo como el mexicano.

Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es la trayectoria diagnóstica, en un hospital pediátrico de tercer nivel, de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad metabólica hereditaria por secuenciación de exoma completo?
2. ¿Cuál es la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria?

Hipótesis

1. El tiempo hasta el diagnóstico en pacientes pediátricos con enfermedad metabólica hereditaria (EMH) del grupo I de Saudubray es más corto que el de los pacientes con EMH de los grupos II y III, y requiere más de una prueba genética, y más de tres pruebas bioquímicas y procedimientos diagnósticos.
2. La secuenciación de exoma completo da lugar a un cambio en el manejo médico en el 80% de los pacientes pediátricos en los que se llegó al diagnóstico molecular de enfermedad metabólica hereditaria, y en el 30% de los pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria en los que no se llegó al diagnóstico después de haber secuenciado su exoma completo.

Objetivos

Objetivo general

1. Describir la trayectoria diagnóstica, en un hospital pediátrico de tercer nivel, de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad metabólica hereditaria por secuenciación de exoma completo.
2. Describir la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria.

Objetivos específicos

- 1.1 Describir el rendimiento diagnóstico de la secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria
- 1.2 Describir el cambio en el manejo médico y tipo de cambio en el manejo médico al diagnóstico molecular por secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria.
- 1.3 Describir el cambio en el manejo médico y tipo de cambio en el manejo médico al diagnóstico molecular por secuenciación de exoma completo en pacientes con diagnóstico enfermedad metabólica hereditaria del grupo I, grupo II y grupo III de la clasificación simplificada de Saudubray.
- 2.1 Describir la trayectoria diagnóstica de pacientes pediátricos con enfermedad metabólica hereditaria del grupo I, grupo II y grupo III de la clasificación simplificada de Saudubray.
- 2.2 Describir la trayectoria diagnóstica de pacientes pediátricos con enfermedad metabólica hereditaria en términos de tiempo transcurrido, diagnóstico antes de la defunción, número y tipo de visitas clínicas, pruebas y procedimientos diagnósticos en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Material y métodos

Diseño de estudio

- De acuerdo con la imposición o no de una maniobra con fines de investigación:
Es un estudio: observacional.
- De acuerdo con el seguimiento o no del paciente a través del tiempo:
Es un estudio: longitudinal.
- De acuerdo con la finalidad:
Es un estudio: descriptivo.
- De acuerdo con la recolección de datos:
Es un estudio: retroactivo.

Población del estudio

Población diana: pacientes pediátricos (0 a 17 años 11 meses) del Hospital Infantil de México con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria.

Población muestra: pacientes pediátricos (0 a 17 años 11 meses) del Hospital Infantil de México, con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria, cuyo exoma fue secuenciado.

Muestreo: no probabilístico, por conveniencia, de forma consecutiva.

Sujetos de investigación

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad entre 1 día de vida y 17 años 11 meses.
- Pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria y con exoma completo secuenciado, entre junio de 2015 y enero de 2024, en el Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Pacientes en los cuales hubieran transcurrido al menos dos meses a partir del resultado de la secuenciación de su exoma completo.
- Pacientes con expediente clínico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin información clínica previa a la secuenciación de exoma completo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (Trayectoria diagnóstica)
- Pacientes sin información clínica posterior al resultado de la secuenciación de exoma completo. (Utilidad clínica)

Utilidad clínica

Variable independiente

- **Enfermedad metabólica hereditaria:**

Definición conceptual: Conjunto de enfermedades que son debidas a mutaciones en genes que codifican para proteínas involucradas en una gran cantidad de vías metabólicas.

Definición operacional: Trastornos que afectan al metabolismo orgánico, de origen genético. Confirmado con diagnóstico molecular por secuenciación de exoma completo con variante(s) genética(s) que se clasifica(n) como probablemente patogénica o patogénica que explica la mayoría o la totalidad de los síntomas clínicos, bioquímicos y características del paciente.

Escala de medición: cualitativa, dicotómica. SI/NO

- **Tipo de enfermedad metabólica hereditaria:**

Definición operacional: Diagnóstico molecular de enfermedad metabólica hereditaria. De acuerdo con el diagnóstico molecular se clasificarán en grupo I, II y III. (Clasificación simplificada de Saudubray)¹¹

Escala de medición: cualitativa, policotómica

Grupo 1: Defectos de moléculas pequeñas.

Grupo 2: Defectos de moléculas complejas

Grupo 3: Trastornos del metabolismo energético.

(Ejemplo *variante patogénica L444P homocigota en el gen GBA1, enfermedad de Gaucher tipo 3, Grupo II de Saudubray (enfermedades de moléculas complejas)*)

Variable dependiente

- **Rendimiento diagnóstico**

Definición conceptual: también denominada “tasa de detección”, se define como el número de pacientes con enfermedad positiva detectados mediante una prueba diagnóstica dividido por el tamaño total de la cohorte.

Definición operacional: se calculó como el porcentaje de pacientes con resultados positivos (diagnóstico molecular) de la secuenciación de exoma completo entre todos los pacientes para quienes los médicos sospecharon una enfermedad metabólica hereditaria y realizaron la secuenciación de exoma completo.

Escala de medición: Cuantitativa. Porcentaje (%)

$$\frac{\text{\#Pacientes con diagnóstico molecular por secuenciación de exoma completo}}{\text{\#Pacientes con sospecha de EMH a los que se realizó secuenciación de exoma completo}} \times 100$$

- **Concordancia diagnóstica**

Definición operacional: Concordancia entre la sospecha clínica-bioquímica con la que el médico solicitó la secuenciación de exoma completo y el diagnóstico molecular definitivo.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica= SI/NO

- **Cambio del manejo médico**

Definición operacional: cambio del manejo clínico de rutina a manejo médico basado en el diagnóstico etiológico primario (diagnóstico molecular de enfermedad metabólica hereditaria) que conduce a una intervención específica de la vía molecular alterada.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica= SI/NO

Ejemplo: paciente que se diagnostica con enfermedad de Fabry por variante patogénica en el gen *GLA* asociado a historia familiar y sintomatología clínica, se inicia manejo con terapia de reemplazo enzimática y seguimiento multidisciplinario. Cambio del manejo médico= SI

- **Tipo de cambio de manejo médico**

Definición operacional: característica del cambio del manejo médico basado en el diagnóstico etiológico primario que conduce a una intervención específica de la vía molecular alterada.

Escala de medición: cualitativa policotómica:

(M) Cambio en el manejo médico condición-específico: tratamiento específico para la enfermedad. Por ejemplo:

- Medicamentos.
- Dieta/Nutrición.
- Procedimientos quirúrgicos/intervenciones.
- Otras terapias específicas (terapia génica, trasplante)
- Terapia biológica (por ejemplo, terapia de reemplazo enzimática)

(S) Cambio en el manejo médico de soporte condición-específico: cambio en el manejo médico basado en el diagnóstico etiológico primario que conduce a un tratamiento de apoyo específico para la afección. Por ejemplo:

- Tratamiento sintomático
- Terapias de rehabilitación (intervención en el neurodesarrollo, rehabilitación física)
- Referencia a subespecialidades.
- Otras terapias de soporte

Ejemplo: del ejemplo previo del paciente diagnosticado con enfermedad de Fabry, el tipo de cambio en el manejo médico fue a (M) condición específica y (S) manejo médico de soporte condición específico. Ya que inicio terapia específica (TRE) y referencia a subespecialistas.

(P) Cambio a manejo paliativo o al final de la vida: decisión de implementar cuidados paliativos por gravedad y pronóstico del diagnóstico genético.

(X) Suspensión del manejo médico condición-específico: decisión de suspender el manejo médico condición específico (sospecha diagnóstica) derivado del diagnóstico etiológico primario.

Ejemplo: paciente con sospecha diagnóstica de glucogenosis que se encuentra en manejo con restricción dietética y maicena, derivado del diagnóstico molecular de enfermedad mitocondrial primaria se libera la dieta y se suspende la maicena.

(D) Cambio en el abordaje diagnóstico: cambio en el abordaje diagnóstico específico derivado de un estudio de secuenciación de exoma negativo.

Ejemplo: paciente con sospecha diagnóstica de enfermedad de Leigh que derivado de una secuenciación de exoma completa negativa se decide realizar estudio de DNA mitocondrial.

Tabla 3. Clasificación, definición, y medición de las variables utilizadas en el estudio de la trayectoria diagnóstica.

VARIABLES DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
TIEMPO AL DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO	Tiempo que toma el diagnóstico de una enfermedad a partir de su presentación clínica con atención hospitalaria.	Tiempo transcurrido (días) entre la primera valoración médica en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo. Intervalo cuidado especializado (PIRU). (17)	Cuantitativa discreta
TIEMPO AL DIAGNÓSTICO PACIENTE	Tiempo que toma el diagnóstico de una enfermedad a partir de su presentación clínica.	Tiempo transcurrido (días) entre el primer síntoma asentado en el expediente HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo. Intervalo del paciente+ intervalo de atención primaria + intervalo cuidado especializado. (17)	Cuantitativa discreta
DIAGNÓSTICO PREVIO A LA DEFUNCIÓN	Diagnóstico confirmatorio de enfermedad antes de la muerte del paciente.	Número de pacientes que recibieron diagnóstico molecular confirmatorio por secuenciación de exoma completo antes de ser documentada su defunción en el expediente HIMFG.	Cuantitativa discreta
VISITAS MÉDICAS	La consulta médica significa una deliberación técnica y humana en la que el médico explora a nivel subjetivo y objetivo una necesidad del paciente para establecer un diagnóstico, pronóstico y tratamiento.	Número de consultas médicas (especialidades/subespecialidades) entre la primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo.	Cuantitativa discreta
SUBESPECIALIDADES MÉDICAS	Una subespecialidad médica son los estudios de posgrado que derivan en conocimientos médicos especializados relativos, en este caso, a la pediatría médica.	Número de subespecialidades pediátricas que se involucraron en la atención del paciente desde su primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo.	Cuantitativa discreta
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS GENÉTICAS	Son pruebas que analizan el ADN de una persona. Algunas analizan un gen específico, un conjunto de genes, el exoma o el genoma humano. Así como la estructura del ADN (cromosomas).	Presencia o ausencia de la realización de pruebas diagnósticas genéticas desde la primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo.	Cualitativa nominal
NÚMERO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS GENÉTICAS	Son pruebas que analizan el ADN de una persona. Algunas analizan un gen específico, un conjunto de genes, el exoma o el genoma humano. Así como la estructura del ADN (cromosomas).	Número de pruebas diagnósticas genéticas realizadas desde la primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo. Ejemplos: cariotipo, microarreglos, secuenciación Sanger, panel de genes (NGS),etc.	Cuantitativa discreta

VARIABLES DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BIOQUÍMICAS	Son una serie de estudios clínicos que sirven para analizar la actividad de una o varias vías metabólicas. Se pueden analizar tres factores básicos: la actividad de una enzima defectuosa, los metabolitos secundarios y el sustrato que no logró metabolizarse. Para el análisis se utilizan pruebas cuantitativas y cualitativas.	Número de pruebas bioquímicas realizadas desde la primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo. Ejemplos: perfil de carnitinas, cuantificación de aminoácidos, ácidos orgánicos en orina, amonio, actividades enzimáticas, lactato/piruvato, etc.	Cuantitativa discreta
PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS	Conjunto de procedimientos clínicos que se realizan para confirmar o excluir una sospecha diagnóstica en los que hay que realizar una técnica invasiva que permita obtener material biológico.	Presencia o ausencia de la realización de procedimientos diagnósticos invasivos desde la primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo. Ejemplos: Biopsia de hígado, AMO, punción lumbar, biopsia nervio, etc.	Cualitativa nominal
NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS	Conjunto de procedimientos clínicos que se realizan para confirmar o excluir una sospecha diagnóstica en los que hay que realizar una técnica invasiva que permita obtener material biológico.	Número de procedimientos diagnósticos invasivos realizados desde la primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo. Ejemplos: Biopsia de hígado, AMO, punción lumbar, biopsia nervio, etc.	Cuantitativa discreta
ESTUDIOS DE IMAGEN	Conjunto de estudios que utilizan la tecnología de imagenología como auxiliar diagnóstico. Se incluyen la radiología diagnóstica y la radiología intervencionista.	Número de estudios de imagen realizados desde la primera valoración en el HIMFG y el diagnóstico definitivo por secuenciación de exoma completo. Ejemplos: radiografías simples, tomografía computada, resonancia magnética nuclear, etc.	Cuantitativa discreta

Metodología

Este proyecto deriva del protocolo mayor “Descubrimiento de genes de enfermedades raras y ultra-raras” (HIM/2017/103, SSA/1419). Para el proyecto de tesis se realizó un análisis retrospectivo de un grupo de pacientes secuenciados dentro de ese protocolo. Se seleccionaron aquellos en los cuales se sospechaba que tenían alguna enfermedad metabólica hereditaria.

La secuenciación de los exomas completos, que se realizaron como parte del protocolo HIM/2017/103, SSA/1419, se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática (LGGB) del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Para la secuenciación, se extrajo el ADN mediante columnas (Universal Quick-DNA Miniprep Kit, Zymo). Se revisó su integridad en geles de agarosa al 1%, y se determinó su concentración por fluorometría (Qubit DSDNA HS, Invitrogen). Las librerías con el exoma se prepararon utilizando los oligos de Nextera Rapid Capture Exome Kit (Illumina, San Diego), Nextera Exome Kit (Illumina), IDT for Illumina Nextera DNA UD Indexes (Illumina), Illumina DNA Prep With Exome 2.0 Plus Enrichment (Illumina), Illumina DNA Prep with Exome 2.5 Enrichment (Illumina). La secuenciación de extremos pareados se realizó en un NextSeq500 (Illumina), utilizando celdas de flujo de alta densidad, para 300 ciclos.

Los archivos fastq fueron alineados contra la secuencia de referencia del genoma humano (GRCh37 o GRCh38), generando archivos bam. Las variantes se determinaron comparando las lecturas de estos archivos con la secuencia de referencia del genoma humano. Las variantes fueron almacenadas en archivos vcf, y se depuraron utilizando filtros de calidad, frecuencia y consecuencia. Para cada base se utilizó un valor de calidad $\geq Q30$, y una profundidad mínima de 10X; en posiciones con dos alelos, se retuvieron variantes con fracción alélica del alelo alternativo ≥ 0.2 . Las variantes fueron anotadas con la información de diversas bases de datos, como GENCODE, dbSNP, OMIM, gnomAD, ExAc, UK10K, 1000 genomes, ClinVar, HGMD_PUBLIC, SIFT, PolyPhen, Revel, ClinPred, MVP, Alpha Missense. Después de anotar las variantes, se retuvieron únicamente aquellas localizadas en regiones codificadoras o en regiones cruciales para un splicing correcto; por su efecto, las variantes que se retuvieron fueron cambios sin sentido, de sentido equivocado, creación o supresión de codones de inicio, creación o supresión de codones de paro, inserciones, deleciones, y alteraciones en regiones importantes para el splicing. En cuanto a la frecuencia, se eliminaron las variantes presentes en bases de datos que tuvieran una frecuencia > 0.001 al considerar variantes en modelos de herencia autosómica dominante, de herencia ligada al sexo autosómica dominante, y en variantes en genotipos heterocigotos compuestos en modelos de herencia autosómica recesiva. Asimismo, se eliminaron las

variantes que estuvieran presentes en bases de datos con una frecuencia superior al 0.02, al considerar genotipos homocigotos en modelos con herencia autosómica recesiva, o de herencia recesiva ligada al X.

Para la clasificación de las variantes se utilizó un sistema de dos dimensiones, con una escala molecular y otra clínica (Houge et al. 2022). Inicialmente se determina la clasificación molecular de la variante, sin considerar su clasificación clínica. Si en la clasificación molecular la variante es hipomórfica, probablemente patogénica, o patogénica, se procede a su clasificación clínica. Se reportan las variantes cuando en la dimensión molecular son hipomórficas, probablemente patogénicas, o patogénicas, y en la dimensión clínica es biológicamente plausible que la variante explique el fenotipo del paciente, teniendo en cuenta factores como la penetrancia y la expresividad variables. Variantes que no cumplen con estas características se reportan solamente de manera excepcional, si a criterio del LGGB esto puede ser de utilidad y no da lugar a equívocos. Para el análisis de las secuencias se utilizan paneles virtuales y los fenotipos de los pacientes. Si es necesario, se amplía el conjunto de secuencias revisadas hasta cubrir todo el exoma.

En este contexto, los hallazgos incidentales se definieron como aquellos que se producen de manera accidental al analizar los datos de la secuenciación, y los hallazgos secundarios son aquellos que surgen de una búsqueda intencionada que no está restringida a los fenotipos del paciente.

Los hallazgos incidentales se reportan únicamente cuando cumplen las siguientes tres condiciones (recomendaciones del ACMG): el gen está incluido en Green et al. (2013), la variante es patogénica o probablemente patogénica, y la variante es accionable. Esto último significa que es posible hacer algo para reducir el riesgo de que se presente la enfermedad o para detectarla con una mayor oportunidad. Durante la firma del consentimiento informado del protocolo de investigación principal (HIM/2017/103, SSA/1419) se les explicó a los participantes sobre la posibilidad de hallazgos secundarios accionables, con objeto de que pudieran ejercer su derecho a “saber o no saber”.

Los criterios de diagnóstico molecular de enfermedad monogénica se definieron de la siguiente manera:

Diagnóstico molecular de enfermedad monogénica - genotipo que se clasifica como patogénico o probablemente patogénico y que explica la mayoría, o la totalidad, de los síntomas clínicos y de las características del paciente.

Como parte del protocolo de secuenciación del exoma en pacientes con enfermedades raras y ultrararas, se requirió que los médicos que solicitaran la secuenciación de exoma completo enviaran un resumen clínico con la historia clínica y, si los hubiera, los resultados de estudios de laboratorio y de gabinete que apoyaran la sospecha diagnóstica de enfermedad monogénica. Asimismo, se requirió que fueran proporcionadas las cartas de consentimiento y asentimiento informado correspondientes.

El protocolo de la tesis que aquí se presenta, partió de identificar a los pacientes a los que se les realizó secuenciación de exoma completo por sospecha de enfermedad metabólica hereditaria asentada en el resumen clínico o en la carta de solicitud del estudio de secuenciación.

Se consideró que había esta sospecha de enfermedad metabólica hereditaria, cuando el médico solicitante hubiera asentado en el resumen clínico, o en la solicitud del estudio de WES, alguna de las consideraciones siguientes: sospecha diagnóstica de una EMH en particular, interés en la secuencia de algún gen específico relacionado con una EMH, sospecha de un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias de acuerdo con en el cuadro clínico, o que hubiera resultados de estudios bioquímicos, o pruebas de laboratorio, que sugirieran la presencia de una EMH. En la Tabla 4 (p.41) se muestran ejemplos de estos criterios, tomados del resumen clínico o de la solicitud de WES.

Tabla 4. Criterios utilizados para decidir si el médico que solicita el estudio WES sospecha que el paciente tiene una enfermedad metabólica hereditaria.

Criterio	Ejemplo del criterio
Sospecha de una EMH	“Probable Adrenoleucodistrofia”
Gen relacionado con una EMH	IDx: Miocardiopatía hipertrófica Gen: GAA “GAA” Relacionado con enfermedad de Pompe
Sospecha de un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias	“Acidemia orgánica”
Sospecha general de EMH	“Probable metabolopatía”

De la lista de paciente del protocolo HIM/2017/103, SSA/1419, a los que se realizó secuenciación de exoma completo en el Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se seleccionaron aquellos que fueron enviados para su estudio por sospecha de enfermedad metabólica hereditaria, de acuerdo con los criterios mencionados

en la Tabla 4 (p.41). Una vez seleccionados los pacientes que cumplieron con alguno de esos criterios, se revisaron sus expedientes, con objeto de recabar información sobre su trayectoria diagnóstica y sobre la consecuencia del estudio en el manejo subsecuente del paciente.

Para la parte de la trayectoria diagnóstica del protocolo se partió de evaluar los expedientes clínicos de los pacientes a los que se realizó el diagnóstico molecular de enfermedad metabólica hereditaria por secuenciación de exoma completo en el Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre junio de 2015 y enero de 2024.

Se evaluó la trayectoria diagnóstica de los pacientes mediante la revisión del expediente clínico y de la solicitud de la secuenciación de exoma completo. La trayectoria diagnóstica hospitalaria se midió en términos del tiempo transcurrido entre la primera cita en un hospital pediátrico de tercer nivel (Hospital Infantil de México Federico Gómez), el tiempo transcurrido desde el primer síntoma asentado en el expediente clínico del hospital y el diagnóstico molecular definitivo a través de secuenciación de exoma.

Las características de la trayectoria diagnóstica se evaluaron a través de la información recabada de manera retrolectiva del expediente clínico en el HIMFG, tanto físico, como electrónico (expediente clínico HarmoniMD). Se contó el número de visitas a especialistas; el número y tipo de pruebas diagnósticas realizadas (genéticas y bioquímicas), y el número y tipo de procedimientos diagnósticos realizados (invasivos y radiológicos).

Con el fin de evaluar si había diferencias en la duración y en las características de la trayectoria diagnóstica entre grupos de enfermedades metabólicas hereditarias, los pacientes se clasificaron de acuerdo con el tipo de enfermedad metabólica hereditaria de la Clasificación Simplificada de Saudubray (grupos I, II y III de Saudubray *et al.* 2019), y se compararon las características de sus trayectorias diagnósticas.

En cuanto a la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo, ésta se evaluó en términos del rendimiento diagnóstico. La utilidad clínica también se evaluó desde el punto de vista del cambio en el manejo médico --la “eficacia terapéutica” de acuerdo con el marco conceptual de Hayeems *et al.* (2020), dos meses después de haber sido asentado en el expediente clínico (físico o electrónico) el resultado del estudio.

La secuenciación del exoma completo no siempre resulta en un diagnóstico molecular, así que se comparó la presencia o ausencia de cambio en el manejo médico de los pacientes en los cuales se determinó el diagnóstico molecular (de EMH o de otra enfermedad monogénica), contra el manejo médico de aquellos en los que no fue posible llegar a ese diagnóstico.

En los pacientes en los cuales hubo cambio en el manejo médico, se evaluó el tipo de cambio que hubo. Este análisis, como los descritos arriba, se llevó a cabo una vez transcurridos al menos dos meses después de asentado el diagnóstico molecular en el expediente (físico o electrónico) del paciente.

El tipo de cambio de manejo médico se clasificó en:

- tratamiento condición-específico (medicina de precisión),
- tratamiento de soporte condición específico,
- inicio de manejo paliativo derivado del diagnóstico,
- suspensión del tratamiento condición específico derivado del diagnóstico, y
- cambio en el abordaje diagnóstico.

A continuación, con objeto de evaluar si hubo diferencia en la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo entre los grupos de EMH, los pacientes se clasificaron de acuerdo con la propuesta de Saudubray (grupos I, II y III de Saudubray *et al.* 2019), y se compararon las diferencias en el tipo de cambio en el manejo médico derivado del diagnóstico por WES.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron con números totales y porcentajes, y las variables cuantitativas con mediana, percentiles, y rangos mínimo y máximo.

Los datos relacionados con el tiempo (tiempo transcurrido desde que inició la observación del paciente en el hospital pediátrico de tercer nivel, o desde que se asentó en el expediente clínico el primer síntoma, hasta que se produjo el desenlace de interés --diagnóstico molecular) como análisis de supervivencia, representado con curvas de Kaplan-Meier.

Se utilizó el software estadístico STATA versión 16.

Consideraciones éticas

Es un estudio descriptivo sin riesgo. No se realizó ninguna intervención a los pacientes. (Investigación sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud) (Secretaría de Salud 1984, 2013, 2015).

Se mantuvo la confidencialidad del paciente en todo momento. La secuenciación de exoma completo se realizó bajo consentimiento informado del protocolo HIM/2017/103 “Descubrimiento de Genes de Enfermedades Raras y Ultra-raras” aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se siguieron los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos contenidos en la Declaración de Helsinki ⁴⁷, y por los lineamientos de la Secretaría de Salud establecidos en el Diario Oficial de la Federación, incluyendo la reforma a la Ley General de Salud, publicada el 4 de diciembre de 2013 en el DOF (Secretaría de Salud 1984, 2013, 2015).

En cuanto a los hallazgos incidentales derivados de la secuenciación de exoma completo, estos se reportaron únicamente cuando cumplieron los criterios de la ACMG⁴⁶, cumpliendo las siguientes tres condiciones: el gen está incluido en Green *et al.* (2013), la variante es patogénica o probablemente patogénica, y la variante es accionable.

Resultados

En el año 2015, el Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática dio inicio el Programa de Secuenciación de Enfermedades Raras del HIMFG. Este consiste en la secuenciación del exoma completo (alrededor de 20 mil genes) de pacientes con enfermedades raras y ultra-raras, con una posible causa genética. Las muestras para la secuenciación de exoma se reciben junto con una solicitud de estudio que incluye una lista de las características observables en el paciente y, en ocasiones, también incluye el diagnóstico clínico de sospecha y uno o más genes de interés para el médico que envía la muestra. Frecuentemente, junto con la solicitud del estudio se solicita al médico un resumen clínico del paciente, que contiene información más amplia y detallada, como serían antecedentes heredofamiliares, historia clínica, resultados de pruebas, y estudios de laboratorio.

La Figura 3 (p.47) muestra el flujo de trabajo que se siguió para la elaboración de este estudio de tesis. Como primer paso, se revisaron todas las solicitudes de secuenciación y los resúmenes clínicos disponibles, de pacientes secuenciados entre junio de 2015 y enero de 2024. Dentro del período señalado, se buscaron todos los pacientes que fueron secuenciados por sospechar que tuvieran una enfermedad metabólica hereditaria. Estos pacientes fueron identificados si en la solicitud de secuenciación, o en el resumen clínico, se hacía mención de una posible enfermedad metabólica hereditaria, o de algún gen asociado con este tipo de enfermedades (Tabla 4, p.41). Se identificaron 105 pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria y con exoma secuenciado. A continuación, se hizo una revisión detallada de los expedientes de estos 105 pacientes. En el HIMFG, los expedientes son predominantemente físicos y, dependiendo del paciente, pueden abarcar muchos tomos. En años recientes, se introdujo en el hospital un sistema de expediente electrónico y, durante un periodo de transición, la información de los pacientes se añadía en algunas consultas al expediente físico (en papel), y en otras al expediente electrónico. Durante la revisión de los expedientes se halló que en la mayoría de los 105 pacientes con WES por EMH, faltaban uno o más tomos del expediente físico. Por esta razón, 62 de esos 105 pacientes (el 59.05%) tuvieron que ser excluidos de este estudio, ya que las lagunas en los expedientes hicieron imposible un análisis de la trayectoria diagnóstica (u odisea diagnóstica: número de consultas, número de especialistas que vieron al paciente, cantidad y tipo de estudios a los que fue sometido el paciente), y de la utilidad clínica (cambio en el manejo médico: qué consecuencias tuvo el resultado de la WES en términos del tratamiento de esos pacientes).

Rendimiento y concordancia diagnóstica

En 43 de los 105 pacientes (40.95%) con WES y sospecha de EMH, los expedientes reunieron las características necesarias para analizar la trayectoria diagnóstica, la utilidad clínica, o ambos aspectos (Figura3, p.47 y Tabla 5, p.48). En 29 de estos 43 pacientes se llegó al diagnóstico molecular, lo que representa un rendimiento diagnóstico del 67.44%. Sin embargo, solamente en 22 de ellos se confirmó una enfermedad metabólica hereditaria; en los otros siete el diagnóstico molecular fue distinto de una EMH. Cuando se presenta este tipo de discordancias, entre la sospecha diagnóstica del médico y el resultado de la WES, se revisan los resultados de la secuenciación y las características del paciente y, si tanto el área médica como el LGGB están de acuerdo en la interpretación de la información en su conjunto, se determina que el paciente tiene una enfermedad distinta de la que inicialmente se había sospechado. En el resto de los pacientes con sospecha de EMH y WES (14 de los 43, el 32.56%) no se llegó al diagnóstico molecular, de EMH o de alguna otra enfermedad.

Solamente en 10 de los 29 casos con diagnóstico molecular de EMH (Tabla 5, p.48), el diagnóstico molecular confirmó la sospecha diagnóstica plasmada en la solicitud del estudio, resultando en una concordancia diagnóstica del 34.48%.

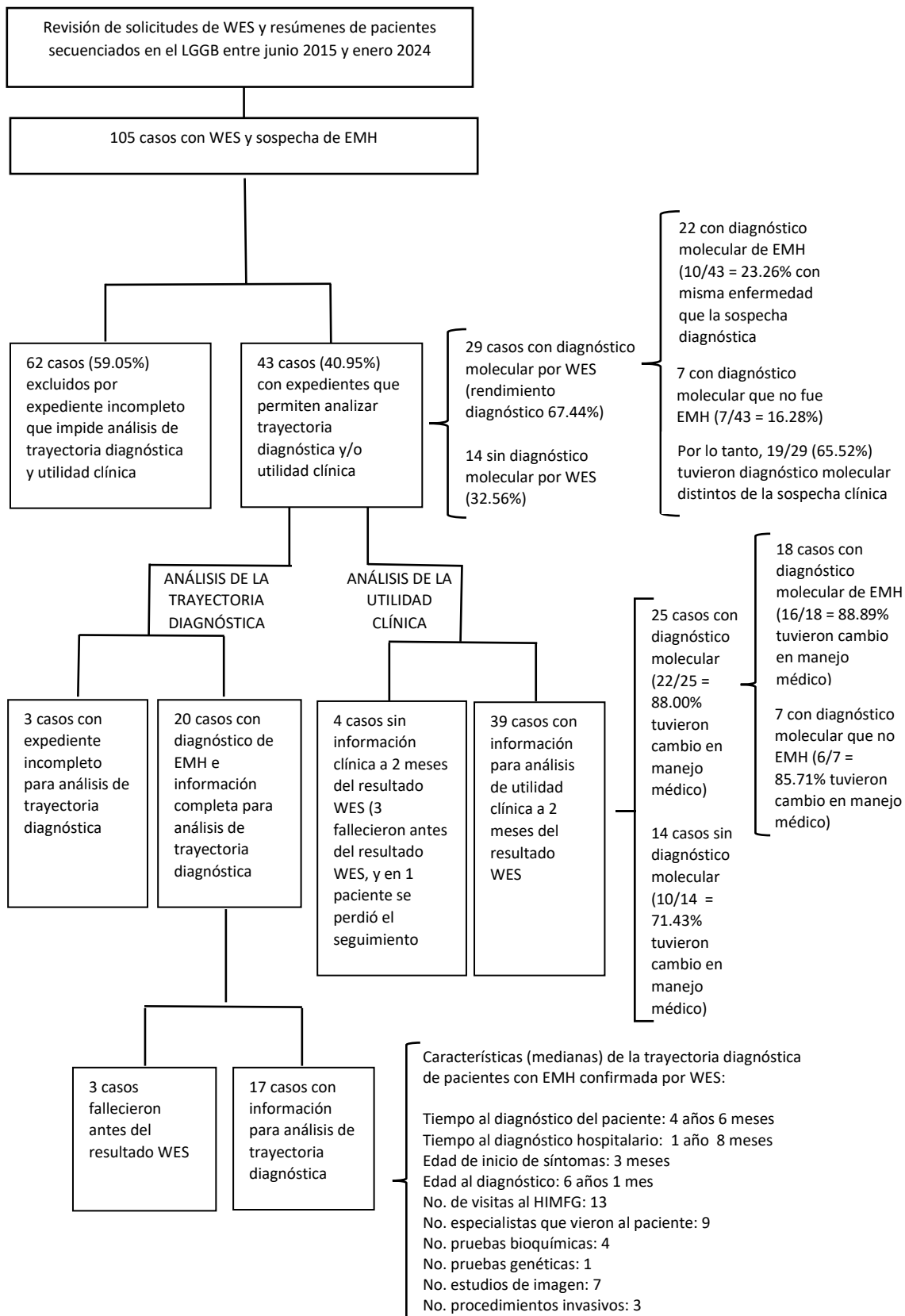


Figura 3. Diagrama que muestra el procedimiento seguido para el estudio de esta tesis.

Tabla 5. Características de los pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedad metabólica hereditaria cuyo exoma completo fue secuenciado, cuyo expediente clínico estaba completo, y que se incluyeron en el análisis de la trayectoria diagnóstica o de la utilidad clínica.

#	Sexo	Sospecha diagnóstica	DX WES	Edad al DX	Gen	Diagnóstico confirmatorio (OMIM)	CDX	Tipo EMH	TD	UC
1	Fem	Enfermedad metabólica con pruebas bioquímicas positivas para tirosinemia	SI	2 años 10 meses	FAH	Tirosinemia tipo I (613871)	SI	I	SI	SI
2	Fem	Leucodistrofia metacromática	SI	1 año 8 meses	ASPA	Enfermedad de Canavan (608034)	NO	I	SI	SI
3	Masc	Acidemia orgánica/Deficiencia de biotinidasa	SI	17 años 1 mes	PCCA	Acidemia propiónica (232000)	SI	I	SI	SI
4	Masc	Deficiencia de trimetil crotonil coA deshidrogenasa	SI	9 años 8 meses	GLUD1	Hiperinsulinismo hiperamonémico familiar (138130)	NO	I	SI	SI
5	Masc	Acidemia metilmalónica	SI	10 años 1 mes	MMAA	Aciduria metilmalónica tipo cblA (607481)	SI	I	SI	SI
6	Fem	Hemocromatosis	SI	52 días	SLC25A15	Síndrome triple H (603861)	NO	I	SI	SI
7	Fem	Acidemia orgánica	SI	Defunción 4 meses	ACADSB	Deficiencia de 2-metil-butiril-CoA deshidrogenasa (600301)	NO	I	SI	NO
8	Masc	Anemia de Fanconi/ Metabolopatía	SI	Defunción 2 meses	MMACHC	Aciduria metilmalónica asociada a homocistinuria	NO	I	SI	NO
9	Fem	Enfermedad de Alexander	SI	4 años 4 meses	GFAP	Enfermedad de Alexander (137780)	SI	II	SI	SI
10	Fem	Enfermedades metabólicas coexistentes	SI	8 años 8 meses	GLA SPTB	Enfermedad de Fabry (300644)	SI	II	NO	SI
11	Masc	Adrenoleucodistrofia	SI	5 años 8 meses	ABCD1	Adrenoleucodistrofia ligada al X (300371)	SI	II	SI	SI
12	Masc	Alteración en la síntesis de ácidos biliares	SI	13 años 3 meses	SCYL1	Ataxia espinocerebelar (607982)	NO	II	SI	SI

#	Sexo	Sospecha diagnóstica	DX WES	Edad al DX	Gen	Diagnóstico confirmatorio (OMIM)	CDX	Tipo EMH	TD	UC
13	Masc	Enfermedad de Wilson	SI	9 años 8 meses	<i>PHKA2</i>	Glucogenosis IXA (300798)	NO	II	SI	SI
14	Masc	Colestasis intrahepática familiar/FQ	SI	11 años 5 mese	<i>ABCB4</i>	Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3 (171060)	SI	II	SI	SI
15	Masc	Ictiosis congénita/metabólica	SI	2 años 1 mes	<i>ALDH3A2</i>	Síndrome de Sjogren-Larsson (609523)	SI	II	SI	SI
16	Fem	Distrofia muscular por deficiencia de merosina	SI	11 años	<i>COL6A2</i>	Distrofia muscular de Ulrich (120240)	NO	II	SI	SI
17	Fem	Enfermedad metabólica, deficiencia de OTC	SI	13 años	<i>ELP1</i>	Disautonomía familiar (603722)	NO	III	NO	SI
18	Fem	Hemocromatosis	SI	9 años 9 meses	<i>ABCC8</i>	Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (600509)	NO	III	NO	SI
19	Masc	Enfermedad mitocondrial/Sd. de Leigh	SI	9 años 2 meses	<i>SURF1</i>	Síndrome de Leigh (185620)	SI	III	SI	SI
20	Masc	Sospecha metabolopatía	SI	3 años 4 meses	<i>GPD1</i>	Hipertrigliceridemia transitoria (138420)	SI	III	SI	SI
21	Masc	Ictiosis congénita/Metabolica	SI	1 año 7 meses	<i>ABCA12</i>	Deficiencia del transportador lipídico ABCA12 (607800)	NO	III	SI	NO
22	Masc	Enfermedad mitocondrial del complejo IV	SI	Defunci ón (5 meses)	<i>ACADVL</i>	Enfermedad por deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (609575)	NO	III	SI	NO
23	Fem	Síndrome de Leigh	NO	6 años 1 mes	<i>MT-ND5*</i>	Síndrome de Leigh (516005)	SI	III	SI	SI
24	Fem	Enfermedad mitocondrial	SI	1 año 6 meses	<i>POGZ</i>	Síndrome de White Sutton (614787)	NO	NA	NO	SI
25	Masc	Enfermedad de Sly	SI	8 años 8 meses	<i>PIEZO1</i>	Estomatocitosis hereditaria deshidratada (611184)	NO	NA	NO	SI
26	Fem	Trastorno de lípidos, colestasis intrahepática familiar	SI	10 años 7 meses	<i>MYO7A</i> <i>SYNE1</i>	Sordera autosómica recesiva tipo 2 (276903)	NO	NA	NO	SI

#	Sexo	Sospecha diagnóstica	DX WES	Edad al DX	Gen	Diagnóstico confirmatorio (OMIM)	CDX	Tipo EMH	TD	UC
27	Masc	Canavan, encefalomiopatía mitocondrial	SI	3 años 10 meses	MAP2K2	Síndrome cardiofaciocutáneo tipo 4 (601263)	NO	NA	NO	SI
28	Masc	Distonía generalizada	SI	2 años 9 meses	TBP	Ataxia espinocerebelar, predisposición para Parkinson (600075)	NO	NA	NO	SI
29	Fem	Enfermedad metabólica de depósito pulmonar	SI	2 años 9 meses	SFTPC	Neumopatía intersticial por deficiencia de factor surfactante (178620)	NO	NA	NO	SI
30	Masc	Defecto de la glicosilación	SI	8 meses	MADD	Síndrome DEEAH (603584)	NO	NA	NO	SI
31	Fem	Síndrome regresivo	NO						NO	SI
32	Masc	Lipofuscinosis cereoidea neuronal tipo 3	NO						NO	SI
33	Fem	Enfermedad por depósito lisosomal	NO						NO	SI
34	Fem	Mucopolisacaridosis	NO						NO	SI
35	Fem	Mucopolisacaridosis/Mu colipidosis	NO						NO	SI
36	Masc	Colestasis intrahepática familiar	NO						NO	SI
37	Fem	Desorden en el metabolismo de glicolipidos/diarrea crónica	NO						NO	SI
38	Masc	Leucoencefalopatía mitocondrial	NO						NO	SI
39	Fem	Miopatía mitocondrial	NO						NO	SI
40	Masc	Aciduria glutárica tipo I	NO						NO	SI
41	Fem	Defecto de la síntesis de ácidos biliares	NO						NO	SI
42	Fem	Lipodistrofia generalizada	NO						NO	SI
43	Fem	Disglucemias probable origen metabólico	NO						NO	SI

CDX - concordancia diagnóstica; UC – análisis de la utilidad clínica; TD – análisis de la trayectoria diagnóstica; OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. *El diagnóstico molecular del gen se realizó con un estudio de ADN mitocondrial.

Análisis de la trayectoria diagnóstica

De los 22 pacientes con WES y EMH confirmada por diagnóstico molecular, tres de ellos fueron excluidos del análisis de la trayectoria diagnóstica debido a que había tomos faltantes en su expediente físico. Por otro lado, en un paciente en el cual el estudio WES no llevó al diagnóstico molecular, el cambio en el manejo médico condujo a la secuenciación del DNA mitocondrial y al diagnóstico molecular de síndrome de Leigh. Este paciente fue incluido en el análisis de la trayectoria diagnóstica, por lo que, en total, se llevó a cabo el análisis en 20 pacientes (Figura 3, p.47 y Tabla 5, p.48). La mayor parte de estos pacientes tienen una EMH del grupo I, de la clasificación simplificada de Saudubray, seguidos de cerca por los casos con EMH del grupo II (Figura 4, p.51 y Tabla 5, p.48).

Para el análisis de la trayectoria diagnóstica se siguió el marco conceptual de la Declaración de Aarhus y el esfuerzo PIRU (Stark *et al.* 2016). Se definieron tres puntos de tiempo clave para el análisis de la trayectoria diagnóstica: 1) el inicio de los síntomas (reportado en el expediente clínico) que dio inicio al intervalo del paciente; 2) la llegada del paciente al HIMFG, lo cual marca el inicio del intervalo de cuidado especializado; y 3) el diagnóstico molecular por WES, que marca el fin de la trayectoria diagnóstica, tanto del tiempo al diagnóstico del paciente, como del tiempo al diagnóstico hospitalario HIMFG (Figura 5, p.52).

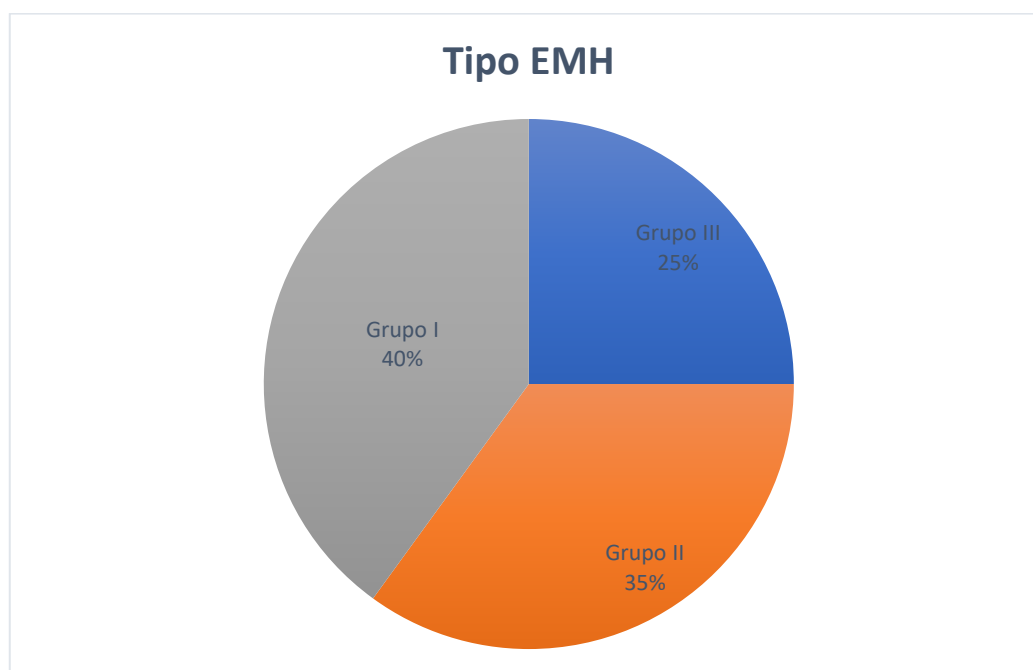


Figura 4. Tipo de EMH de los pacientes incluidos en el análisis de la trayectoria diagnóstica.

Primer síntoma (Expediente clínico)	Primera cita de atención médica en centro de salud (Desconocemos)	Fecha de llegada HIMFG Inicio atención tercer nivel	Visitas ambulatorias Hospitalizaciones HIMFG	Toma de pruebas diagnósticas HIMFG	Toma de muestra de WES	Resultado del WES	Diagnóstico de EMH por WES (LGGB)
--	---	--	---	------------------------------------	------------------------	-------------------	-----------------------------------

Intervalo del paciente (Tiempo al diagnóstico paciente)

Intervalo de Cuidado Especializado (Tiempo al diagnóstico hospitalario HIMFG)

Figura 5. Definición del tiempo al diagnóstico del paciente, y del tiempo al diagnóstico hospitalario.

Para evitar conclusiones excesivamente optimistas o pesimistas en cuanto al tiempo al diagnóstico hospitalario (desde que el paciente llega al HIMFG y hasta que se obtiene el diagnóstico por WES), y el tiempo al diagnóstico del paciente (desde el inicio de los síntomas y hasta el diagnóstico por WES), se decidió evaluar el tiempo por percentiles. Para el tiempo al diagnóstico del paciente se excluyeron tres pacientes debido a que fallecieron antes de tener el resultado del WES. Por lo tanto, para el análisis del tiempo al diagnóstico hospitalario se analizaron los 20 pacientes, mientras que para el análisis del tiempo al diagnóstico del paciente se analizaron 17. El tiempo transcurrido desde que el paciente llegó al HIMFG, y hasta el diagnóstico WES, tuvo una mediana poco mayor al año y medio. (Tabla 6, p.52), mientras que el tiempo transcurrido desde el primer síntoma anotado en el expediente clínico, y hasta el diagnóstico por WES, tuvo una mediana de cuatro años y medio.

Tabla 6. Tiempo al diagnóstico (TD) hospitalario (del ingreso al HIMFG y hasta el resultado del WES), y al diagnóstico del paciente (del primer síntoma y hasta el resultado del WES).

Percentiles	TD HIMFG días (años y meses) N=20	TD Paciente días (años y meses) N=17
100% Max	4073 (11 años 1 mes)	4389 (12 años)
P75	1256 (3 años 5 meses)	3449 (9 años 5 meses)
P50 Mediana	632 (1 año 8 meses)	1674 (4 años 6 meses)
P25	267 (9 meses)	623 (1 año 8 meses)
0% Min	17	52 (1 mes 21 días)

Durante la odisea diagnóstica de estos pacientes, definida por el tiempo al diagnóstico del paciente, estos visitaron el hospital en múltiples ocasiones (mediana de 13 visitas, Tabla 7, p.53), fueron vistos por múltiples especialistas (mediana de 9 especialidades distintas), y fueron sometidos múltiples estudios.

Tabla 7. Trayectoria diagnóstica de los pacientes pediátricos con EMH diagnosticados por WES.

Característica	Número de pacientes	Mediana	Rango
Edad de inicio de síntomas	20	3 meses	1 día - 7 años 11 meses
Edad al diagnóstico	17	6 años 1 mes	53 días - 17 años
Tiempo al DX hospitalario (desde la llegada al HIMFG y hasta el diagnóstico por WES)	20	1 año 8 meses	17 días - 11 años 1 mes
Tiempo al DX paciente (desde el primer síntoma y hasta el diagnóstico por WES)	17	4 años 6 meses	52 días - 12 años
Número de visitas HIMFG	20	13 visitas	1 - 82 visitas
Número de especialistas	20	9 especialistas	2 - 16 especialistas
Número de pruebas bioquímicas	20	4 pruebas	0 - 15 pruebas
Número de pruebas genéticas	20	1 prueba	0 - 2 pruebas
Número de estudios de imagen	20	7 estudios	0 - 71 estudios
Número de procedimientos invasivos	20	3 procedimientos	0 - 8 procedimientos

Únicamente a tres de los 20 pacientes (15.00%) se les realizó una prueba genética previa al diagnóstico molecular de EMH por WES. Estas pruebas genéticas fueron la secuenciación Sanger del gen *ARSA*, un estudio de FISH para investigar una posible duplicación del gen *PMP22*, y la secuenciación de un panel de genes para enfermedades neuromusculares (efectuado por la compañía Invitae). En contraste con lo anterior, a la mayoría de los pacientes, 16 de los 20 (80.00%), se les realizó un procedimiento diagnóstico invasivo antes del diagnóstico molecular. En cuanto al número de procedimientos a los que fueron sometidos los pacientes durante su trayectoria diagnóstica, a tres pacientes se les realizó un solo procedimiento, mientras que a la mayoría se les realizaron dos o más (Tabla 8, p.54).

Tabla 8. Número de procedimientos invasivos realizados durante la trayectoria diagnóstica de pacientes con EMH confirmada por WES.

<i>Número de procedimientos diagnósticos</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
0	4	20.00%
1	3	15.00%
2	3	15.00%
3	4	20.00%
4	2	10.00%
5	2	10.00%
6	1	5.00%
8	1	5.00%
<i>Total</i>	20	100.00%

Dieciséis pacientes fueron sometidos a algún procedimiento diagnóstico (Tabla 9, p.54). El más empleado fue el estudio de imagen bajo anestesia, seguido, a cierta distancia, de la biopsia hepática, la punción lumbar, y la endoscopia.

Tabla 9. Procedimientos invasivos realizados durante la trayectoria diagnóstica de 16 pacientes con diagnóstico de EMH. confirmado por WES.

<i>Procedimiento diagnóstico</i>	<i>Total *</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Estudio de imagen bajo anestesia</i>	16	38.10%
<i>Biopsia hepática</i>	8	19.05%
<i>Punción lumbar</i>	6	14.29%
<i>Endoscopia</i>	6	14.29%
<i>Biopsia muscular</i>	2	4.76%
<i>Aspirado de médula ósea</i>	1	2.38%
<i>Drenaje pericárdico</i>	1	2.38%
<i>Nasofibrolaringoscopia</i>	1	2.38%
<i>Biopsia de piel</i>	1	2.38%
<i>Total</i>	42	100.00%

* * El total de estudios (42) es mayor que el del número de pacientes (20) debido a que algunos de éstos fueron sometidos a más de un procedimiento.

En las Figura 6, p.55 y Figura 7, p.56 se muestran los tiempos al diagnóstico del paciente (del inicio de los síntomas hasta el diagnóstico por WES), y del diagnóstico hospitalario HIMFG (desde que llega al HIMFG y hasta que se tiene el diagnóstico por WES), respectivamente, en Gráficas Kaplan-Meier. Conviene recordar que el análisis del desenlace, o falla, corresponde al diagnóstico molecular, por WES, de enfermedad metabólica hereditaria.

Como se aprecia en el tiempo al diagnóstico hospitalario (Figura 6, p.55), la probabilidad de que los pacientes tengan un diagnóstico molecular a los 904 días es del 50%. Esto difiere considerablemente de la mediana (632 días o 1 año 8 meses). Resalta, también, que en un grupo pequeño de casos el tiempo al diagnóstico hospitalario fue muy prolongado, alcanzando hasta los 11 años de trayectoria diagnóstica (4000 días).

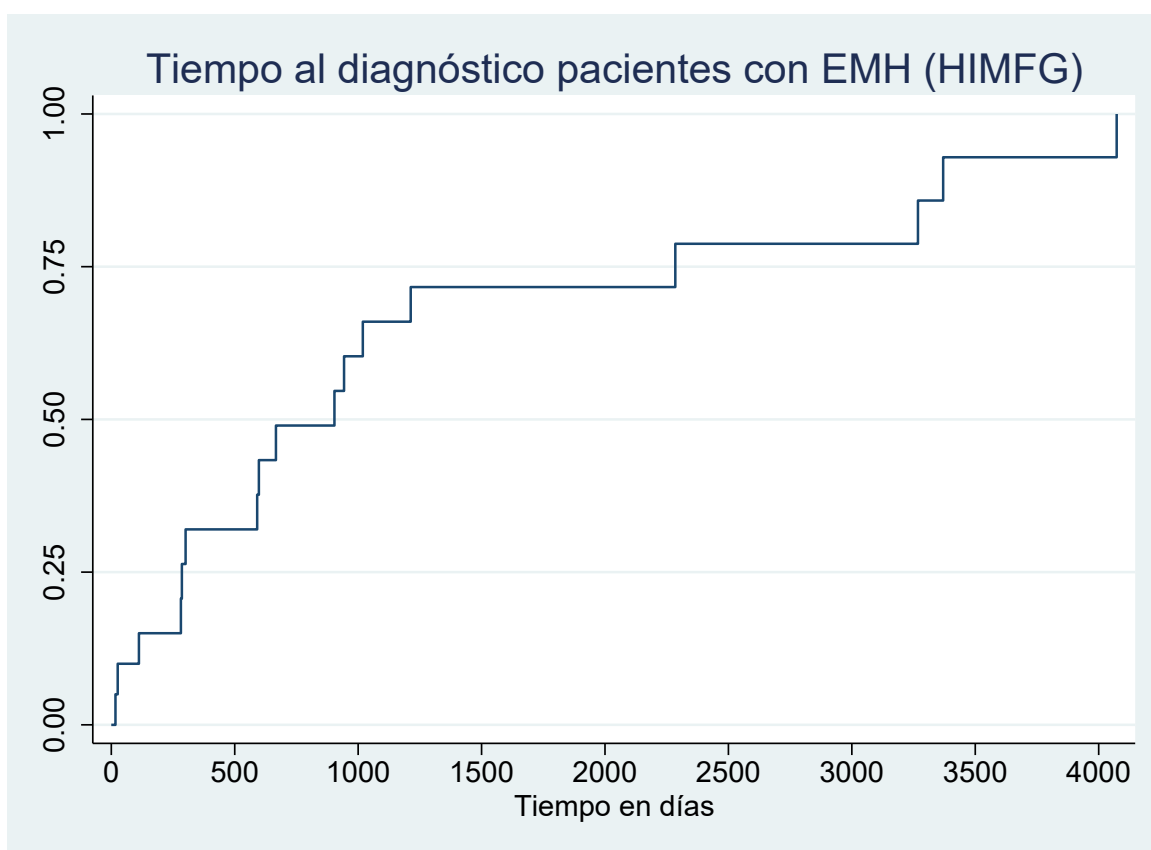


Figura 6. Progresión del tiempo al diagnóstico hospitalario (del inicio como paciente del HIMFG, hasta el diagnóstico por WES).

En cuanto al intervalo diagnóstico del paciente (del primer síntoma al diagnóstico por WES) se observa que el patrón es muy similar al del tiempo hasta el diagnóstico hospitalario (Figura 7, p.56).

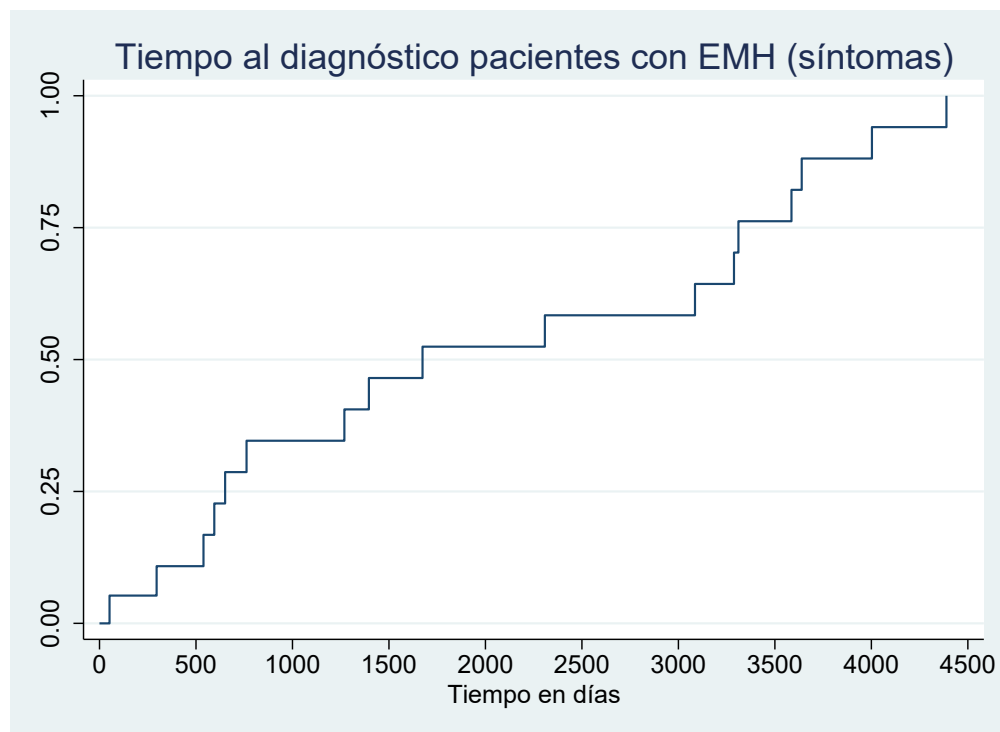


Figura 7. Progresión del tiempo al diagnóstico del paciente (del inicio de los síntomas, hasta el diagnóstico por WES).

Análisis de la trayectoria diagnóstica por grupo de enfermedad metabólica hereditaria

Los análisis, y las gráficas anteriores, no distinguen entre diferentes tipos de enfermedades metabólicas. Sin embargo, éstas muestran una gran heterogeneidad en sus características, y enfermedades metabólicas de distintos grupos podrían diferir en el tiempo al diagnóstico, tanto del paciente como del hospitalario. Por ejemplo, podrían diferir en qué tan pronto son referidos los pacientes a un hospital de tercer nivel. El análisis del tiempo al diagnóstico hospitalario (desde la primera visita al HIMFG y hasta el diagnóstico por WES), para cada grupo de EMH de la clasificación simplificada de Saudubray, muestra una progresión similar del diagnóstico a la observada cuando no se separan por grupo (Figura 8, p.57 y Figura 9, p.58). Cuando el análisis se lleva a cabo distinguiendo las EMH por grupo, también destaca un grupo de pacientes en los cuales el diagnóstico es comparativamente rápido (antes de los 1,250 días), de un grupo más pequeño para el cual transcurre

mucho más tiempo, y ambos conjuntos están separados por un lapso de tiempo en el cual no se incrementan los diagnósticos.

La mayoría de los pacientes con EMH del Grupo I fueron diagnosticados antes de los 500 días, con solo un caso con un largo periodo hasta el desenlace. En los pacientes del Grupo II, la mayoría se diagnosticaron antes de los 1000 días, excepto por dos casos que tuvieron periodos prolongados al diagnóstico. Los pacientes con EMH del Grupo III se diagnosticaron en su mayoría antes de los 1,250 días, con solo un caso que presentó un periodo de tiempo hasta el desenlace más prolongado para ese grupo pero más corto en comparación con los otros grupos.

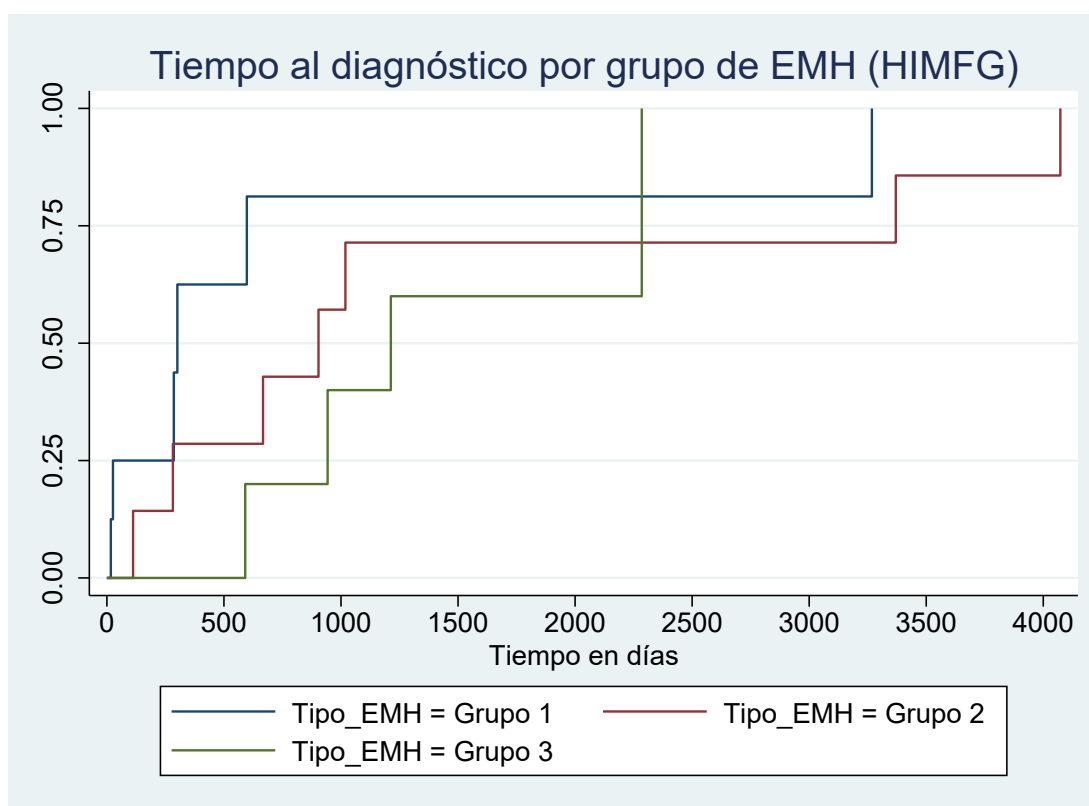


Figura 8. Progresión del tiempo al diagnóstico hospitalario de los pacientes con EMH.

Si se analiza el intervalo al diagnóstico del paciente (desde el primer síntoma y hasta el diagnóstico por WES), agrupando a los pacientes de acuerdo con la clasificación simplificada de Saudubray, se observan diferencias entre los grupos de EMH (Figura 9, p.58). Los casos del Grupo III tienen un menor tiempo hasta el desenlace, con una mediana del tiempo al diagnóstico adecuada, sin embargo los pacientes del Grupo I muestran una tendencia ascendente inicial de diagnósticos, con una

proporción de los casos que logran el diagnóstico antes de los 700 días, seguidos de un intervalo largo sin diagnóstico, y finalizado con otro conjunto de casos diagnosticados entre los 3,250 y 3,750 días.

Por último, los pacientes con EMH del Grupo II fueron los que mostraron el intervalo de tiempo al diagnóstico más amplio, con largos intervalos de tiempo hasta el diagnóstico entre los pacientes al inicio de la gráfica, y finalizando con una mayor proporción de pacientes diagnosticados entre los 3,000 y 4,500 días.

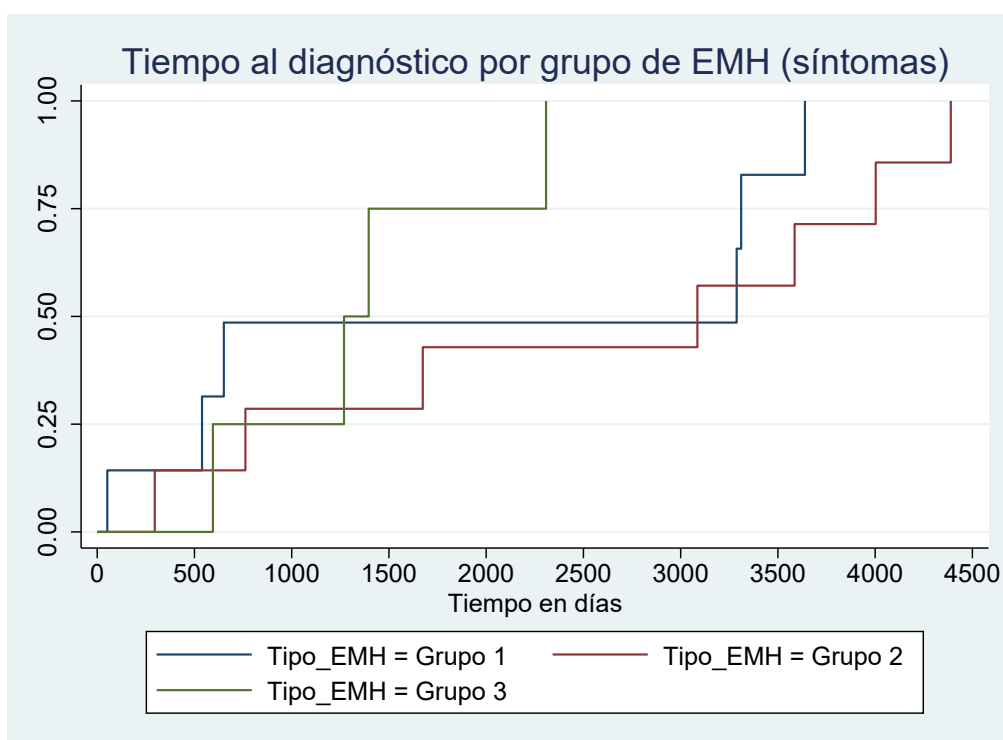


Figura 9. Progresión del tiempo al diagnóstico del paciente de los niños con EMH.

Análisis de la trayectoria diagnóstica de los pacientes que ingresaron al HIMFG a partir de 2015

La secuenciación de exomas en el HIMFG comenzó en 2015. Algunos de los pacientes con WES, incluidos en esta tesis, ingresaron al HIMFG antes de que estuviera disponible la secuenciación de exomas (en algunos casos varios años antes), mientras que otros llegaron al hospital cuando ya estaba en marcha el Programa de Secuenciación de Enfermedades Raras. Consecuentemente, es posible que el análisis de las trayectorias diagnósticas (tanto desde los síntomas y hasta el diagnóstico WES, como desde el ingreso al HIMFG y hasta el diagnóstico WES) difiera significativamente entre los pacientes que llegaron al HIMFG antes y después de que se introdujera la WES a la institución.

Los pacientes que iniciaron su atención hospitalaria antes de 2015 fueron cinco, dos de los cuales fallecieron antes del resultado WES. Las características del tiempo al diagnóstico hospitalario de los 15 pacientes que ingresaron durante la “era WES”, y del tiempo al diagnóstico del paciente (los 13 pacientes que recibieron el resultado estando vivos), se muestran en la Tabla 10 (p.59).

Tabla 10. Tiempo al diagnóstico, hospitalario (del ingreso al HIMFG y hasta el resultado WES), y del diagnóstico del paciente (del primer síntoma y hasta el diagnóstico WES), en pacientes con EMH que ingresaron al hospital cuando ya se contaba con secuenciación de exoma (ene 2016 a ene 2024).

<i>Percentiles</i>	<i>TD HIMFG en días (años y meses) N=15</i>	<i>TD Paciente en días (años y meses) N=13</i>
<i>100% Max</i>	1213 (3 años 3 meses)	4003 (10 años 11 meses)
<i>P75</i>	904 (2 años 5 meses)	3199 (8 años 9 meses)
<i>P50 Mediana</i>	301 (10 meses)	1269 (3 años 5 meses)
<i>P25</i>	163 (5 meses)	567 (1 año 6 meses)
<i>0% Min</i>	17	52 (1 mes 21 días)

Resalta la diferencia entre el tiempo al diagnóstico hospitalario de los pacientes que llegaron a la institución de tercer nivel antes de la disponibilidad de la secuenciación de exoma completo, contra los que iniciaron su atención con la disponibilidad de la prueba (mediana de 301 días vs mediana de 632 días) (Figura 10. Distribución del tiempo al diagnóstico hospitalario de todos los pacientes (lado izquierdo) y de aquellos que llegaron al hospital cuando ya se contaba con el estudio WES (enero 2016 a enero 2024) (lado derecho). Figura 10, p.60). Sin embargo, al realizar prueba estadística U Mann Whitney se encontró que la diferencia de medianas no es estadísticamente significativa ($p = 0.2170$).

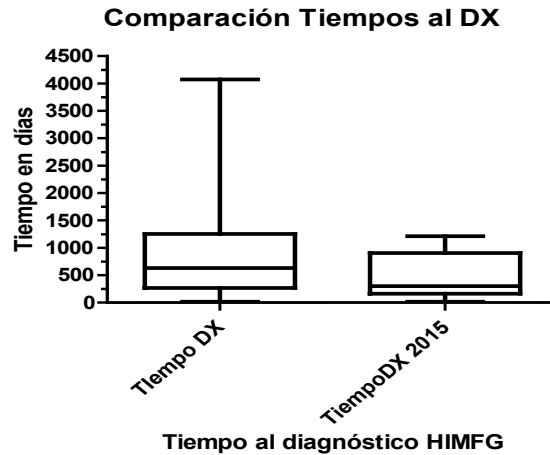


Figura 10. Distribución del tiempo al diagnóstico hospitalario de todos los pacientes (lado izquierdo) y de aquellos que llegaron al hospital cuando ya se contaba con el estudio WES (enero 2016 a enero 2024) (lado derecho).

Al analizar el tiempo al diagnóstico hospitalario con gráficas de Kaplan-Meier, evaluando solo a los pacientes que iniciaron su atención en el tercer nivel durante el periodo de tiempo en el que la secuenciación de exoma completo se encontraba disponible (n=15), se observa que el rango del tiempo al diagnóstico hospitalario es más corto (Figura 11, p.60). La mediana del tiempo al diagnóstico hospitalario (632 días), de los 20 pacientes con EMH, difiere de la calculada para los 17 que ingresaron una vez que ya se contaba con la posibilidad de realizarles WES (301 días).

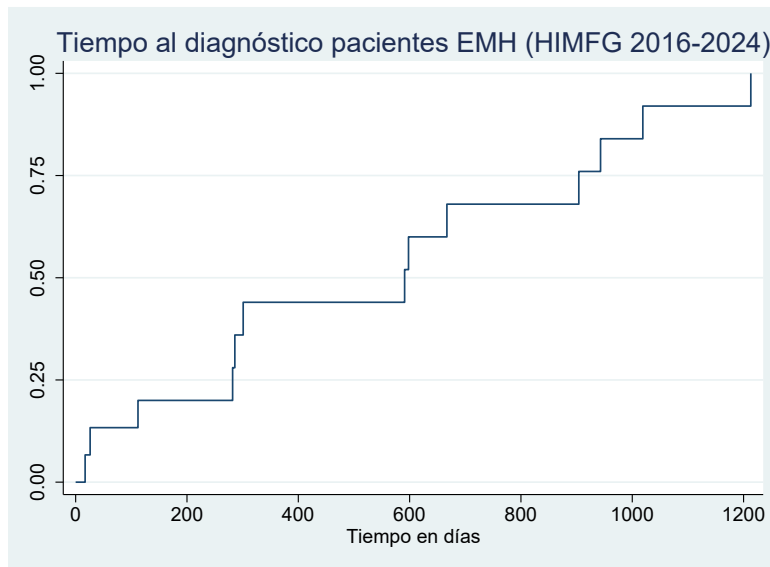


Figura 11. Tiempo al diagnóstico hospitalario únicamente de los pacientes que ingresaron al hospital cuando ya se contaba con el estudio WES (enero 2016 a enero 2024).

Si el análisis se realiza separando por grupo de EMH a los 15 pacientes de la “era WES” (Figura 12, p.61), se observa que el tiempo al diagnóstico hospitalario (del ingreso al HIMFG hasta el diagnóstico WES) cambia, lográndose un diagnóstico en menor tiempo para los pacientes con una EMH del grupo I, y requiriendo más tiempo para aquellos con una EMH del grupo III.

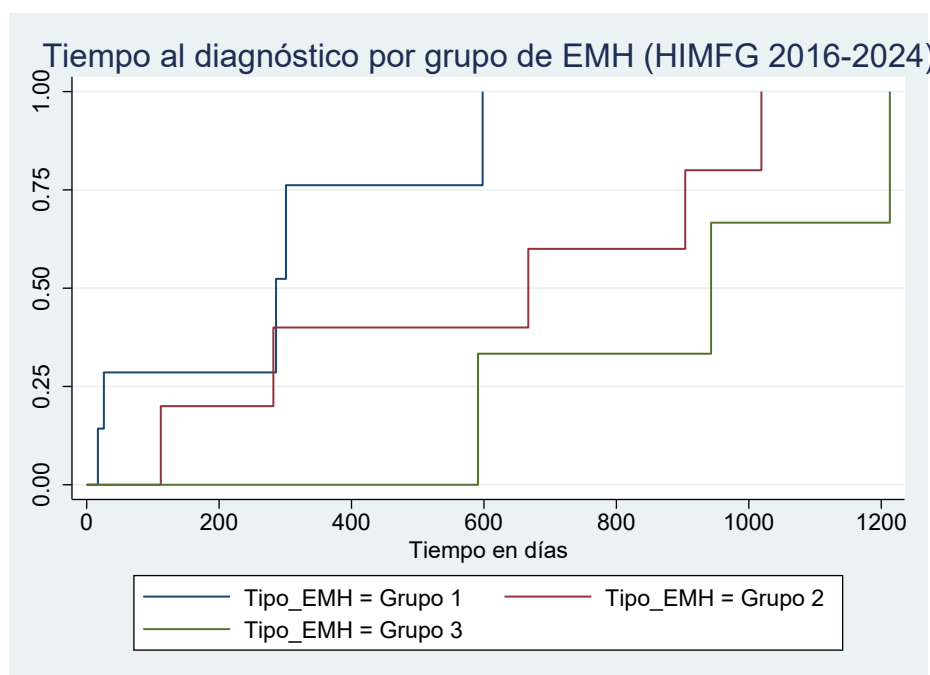


Figura 12. Tiempo al diagnóstico hospitalario únicamente de pacientes con EMH y que ingresaron al hospital a partir de 2016 y hasta enero de 2024.

Pacientes que fallecieron antes del resultado del WES

Como se ha mencionado anteriormente, tres pacientes fallecieron antes de tener el diagnóstico molecular por secuenciación de exoma completo. Si se revisan las características de estos pacientes, se observa que en ninguno de ellos hubo una concordancia diagnóstica; es decir la enfermedad que se sospechaba, y que estaba guiando el tratamiento, fue diferente del diagnóstico molecular por WES. Los tres fallecieron antes de los seis meses de edad, y dos de ellos padecían EMH que pueden manejarse con tratamiento condición específico (tratamiento específico para la enfermedad mediante medicamentos, dieta, procedimientos quirúrgicos, entre otros) (Tabla 11, p.62). Esto sugiere que una secuenciación más rápida y oportuna de su exoma hubiera permitido, quizá, conservar la vida de estos pacientes.

Tabla 11. Características de tres pacientes con sospecha de EMH, que fallecieron antes de que estuviera disponibles el resultado de WES.

Sexo	Sospecha diagnóstica	Gen (WES)	EMH	Tipo EMH	Edad de defunción	Tiempo al diagnóstico WES	Existe tratamiento específico
Masc	Anemia de Fanconi	MMACHC	Aciduria metilmalónica asociada a homocistinuria	Grupo I	75 días (2 meses)	163 días (5 meses)	Sí: Dieta Carnitina Hidroxycobalamina
Fem	Acidemia orgánica	ACADSB	Deficiencia de 2 metil-butiril-CoA deshidrogenasa	Grupo I	125 días (4 meses)	262 días (8 meses)	No
Masc	Enfermedad mitocondrial del complejo IV	ACADVL	Enfermedad por deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Grupo III	149 días (5 meses)	1270 días (3 años 5 meses)	Sí: Dieta Carnitina Bezafibratos

Análisis de la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria

Se evaluó la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en 39 pacientes cuyo exoma fue secuenciado y que contaban con información clínica (Figura 3, p.47 y Tabla 5, p.48). Para poder evaluar la utilidad clínica del WES, la información en el expediente de los pacientes debía extenderse por un periodo de al menos dos meses después del resultado de la WES. Estos 39 pacientes, en los cuales se analizó la utilidad clínica, incluyeron 25 con diagnóstico molecular por WES (18 con diagnóstico de enfermedad metabólica hereditaria, más siete en los cuales el diagnóstico molecular fue de una enfermedad no metabólica); y 14 que no tuvieron diagnóstico molecular después de haber analizado los datos del WES.

Se evaluó la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo en términos del cambio en el manejo médico -de acuerdo con el marco conceptual de eficacia terapéutica de Hayeems *et al.* (2020) a dos meses de ser asentado el resultado del estudio en el expediente clínico. En este trabajo se clasificó el cambio en el manejo médico en cinco tipos distintos: cambio en el manejo médico condición-específico (tratamiento específico para la enfermedad); cambio en el manejo médico de soporte condición-específico (cambio en el manejo médico basado en el diagnóstico etiológico primario que condujo a un tratamiento de apoyo específico para la afección); cambio a manejo paliativo o al final de la vida; suspensión del manejo médico condición-específico (decisión de suspender el manejo médico condición específico, derivado del diagnóstico etiológico primario; y cambio en el abordaje diagnóstico específico derivado de un estudio WES con resultado negativo (Metodología, p.39). El resultado de la secuenciación de exoma completo en pacientes pediátricos con sospecha de EMH generó un cambio en el manejo médico en el 82.05% de los casos (32 de 39 pacientes); es decir, solamente en siete pacientes el resultado del WES no llevó a un cambio en el manejo médico.

Si nos enfocamos únicamente en los 25 pacientes con diagnóstico molecular por WES, en 22 de ellos (80.00%) hubo un cambio en el manejo médico como consecuencia del resultado del WES. Si, por otro lado, se consideran únicamente los 14 pacientes en los cuales no se llegó al diagnóstico molecular después del WES, en 10 de ellos (el 71.42%) también hubo un cambio en el manejo médico como consecuencia del resultado (negativo) del WES. El tipo de cambio en el manejo médico más frecuente en estos 10 casos fue un cambio en el abordaje diagnóstico, en ocho de los 10 pacientes, mientras que en los otros dos pacientes el cambio en el manejo médico consistió en el inicio de cuidados paliativos.

Considerando a todos los 32 pacientes en los cuales hubo un cambio en el manejo médico, como consecuencia del estudio WES, se encontró que en la mitad de estos pacientes se aplicó más de un tipo de cambio en el manejo médico (por ejemplo, cambio en el manejo médico condición específico y, además, cambio en el abordaje diagnóstico) (Tabla 12, p.64).

Tabla 12. Número de cambios en el manejo médico en 32 pacientes, con sospecha de EMH, como consecuencia del resultado de WES.

Número de cambios en el manejo médico	Pacientes*	Porcentaje
<i>Uno</i>	16	50.00%
<i>Dos</i>	14	43.75%
<i>Tres</i>	2	6.25%
Total	32	100.00%

** En 32 pacientes hubo un cambio en el manejo médico, pero en la columna de pacientes el total de la columna es 50 debido a que en algunos pacientes se aplicó más de un cambio en el manejo médico (por ejemplo, cambio en el manejo médico condición específico, más cambio en el abordaje diagnóstico).*

El número de pacientes en los que se aplicó cada uno de los tipos de cambio en el manejo médico se muestra en la Tabla 13 (p.64). Se puede apreciar que los tipos de cambio en el manejo médico más frecuentes fueron el de soporte condición específico (tratamiento de apoyo específico para la afección diagnosticada), y cambio en el abordaje. Derivado del diagnóstico molecular por WES, 11 pacientes recibieron tratamiento condición específico (medicamentos, dieta, intervenciones quirúrgicas, entre otros).

Tabla 13. Tipos de cambio en el manejo médico en pacientes con sospecha de EMH.

Tipo de Cambio	Pacientes	Porcentaje
<i>Cambio en el manejo médico condición específico</i>	11	22.00%
<i>Cambio en el manejo medico de soporte condición específico</i>	13	26.00%
<i>Cambio a manejo paliativo o al final de la vida</i>	8	16.00%
<i>Suspensión del manejo medico condición específico.</i>	5	10.00%
<i>Cambio en el abordaje diagnóstico</i>	13	26.00%
Total	50	100.00%

Utilidad clínica: cambio en el manejo médico en pacientes con diagnóstico molecular de EMH

Restringiendo el análisis de la utilidad clínica a los 18 pacientes con diagnóstico molecular de EMH, en la gran mayoría de ellos (16 de los 18; 88.8%) hubo un cambio en el manejo médico. Si se analiza el cambio en el manejo médico por grupo de EMH, se observa que casi la mitad de los pacientes con EMH correspondieron al grupo II de la clasificación simplificada de Saudubray (Figura 13, p.65), y en el 75% de éstos (seis de ocho pacientes) hubo un cambio en el manejo médico. En todos los pacientes de los grupos I y III, el resultado del WES dio lugar a un cambio en el manejo médico (seis pacientes del grupo I, y cuatro pacientes del grupo III). En más de dos tercios los 16 pacientes con diagnóstico molecular de EMH, el resultado WES dio lugar a más de un cambio en su manejo médico (Tabla 14, p.65).

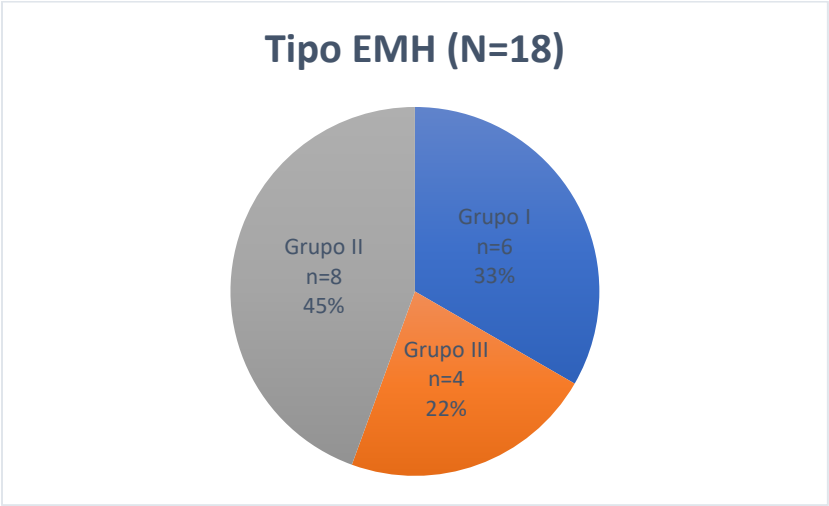


Figura 13. Tipo de EMH de los pacientes incluidos en el análisis de la utilidad clínica.

Tabla 14. Número de cambios en el manejo médico en pacientes con EMH confirmada por secuenciación, como consecuencia del resultado de WES.

Número de cambios en el manejo médico	Pacientes	Porcentaje
Uno	5	31.25%
Dos	9	56.25%
Tres	2	12.50%
Total	16	100.00%

El análisis de los cambios en el manejo médico en cada grupo de EMH, y en todos los pacientes con diagnóstico molecular de EMH, muestra que el cambio más frecuente (41.67%) fue el de manejo médico condición específica, en los pacientes del grupo I (Tabla 15, p.66). El tipo de cambio de manejo médico para pacientes con EMH del grupo II se distribuyó con igual frecuencia (33.33%) en manejo de soporte condición específica, e inicio de cuidados paliativos, mientras que para los pacientes con EMH del grupo III se observa la misma frecuencia (37.50%) para el cambio de soporte, y para la suspensión de manejo médico condición específica. Para todos los pacientes con EMH en su conjunto, el cambio más frecuente (34.48%) fue el de manejo médico de soporte condición específico.

Tabla 15. Tipos de cambio en el manejo médico en pacientes con EMH confirmada por secuenciación, como consecuencia del resultado de WES.

Tipo de Cambio	Pacientes del grupo I N (%) *	Pacientes del grupo II N (%) *	Pacientes del grupo III N (%) *	Todos los pacientes con EMH N (%) *
<i>Cambio en el manejo médico condición específico</i>	5 (41.67%)	2 (22.22%)	1 (12.50%)	8 (27.59%)
<i>Cambio en el manejo medico de soporte condición específico</i>	4 (33.33%)	3 (33.33%)	3 (37.50%)	10 (34.48%)
<i>Cambio a manejo paliativo o al final de la vida</i>	1 (8.33%)	3(33.33%)	1 (12.50%)	5 (17.24%)
<i>Suspensión del manejo medico condición específico.</i>	2 (16.67%)	0	3 (37.50%)	5 (17.24%)
<i>Cambio en el abordaje diagnóstico</i>	0	1 (11.11%)	0	1 (3.45%)
Total	12 (100.00%)	9 (100.00%)	8 (100.00%)	29 (100.00%)

** La suma de pacientes por columna es mayor al número de pacientes en cada grupo debido a que en algunos pacientes se hizo más de un cambio en su manejo médico.*

En ocho de los 16 casos con diagnóstico de EMH por secuenciación de exoma completo hubo un cambio en el manejo médico condición específica. En estos pacientes, la medicina de precisión, derivada del diagnóstico molecular, involucró más de un cambio en el manejo médico condición específica. Por ejemplo, además de recibir dieta condición específica, recibieron algún fármaco, o se inició protocolo de trasplante. En la Tabla 16 (p.67) se detallan estos cambios en el manejo médico condición específico para cada uno de los ocho pacientes.

Tabla 16. Descripción de los cambios en el manejo médico condición específica en pacientes con EMH confirmada por WES.

TIPO EMH	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	GEN	CAMBIO EN EL MANEJO MÉDICO CONDICIÓN ESPECÍFICO
GRUPO I	Tirosinemia tipo 1	<i>FAH</i>	Dieta con restricción Nitisinona (NTBC) Protocolo trasplante hepático
GRUPO I	Acidemia propiónica	<i>PCCA</i>	Dieta con restricción Carnitina y coenzima Q-10
GRUPO I	Hiperinsulinismo hiperamoniémico familiar	<i>GLUD1</i>	Carnitina
GRUPO I	Aciduria metilmalónica tipo cblA	<i>MMAA</i>	Ácido carginómico Protocolo trasplante renal
GRUPO I	Síndrome triple H	<i>SLC25A15</i>	Dieta con restricción Benzoato de sodio
GRUPO II	Enfermedad de Alexander	<i>GFAP</i>	Protocolo trasplante células progenitoras hematopoyéticas
GRUPO II	Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3	<i>ABCB4</i>	Protocolo trasplante hepático
GRUPO III	Síndrome de Leigh	<i>SURF1</i>	Coenzima Q-10, carnitina, biotina

Discusión

Este es el primer estudio, en población pediátrica con enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), que describe la odisea y el proceso diagnóstico dentro de un sistema de salud, en este caso el mexicano. Si bien hay evidencia de que las EMH a menudo no se reconocen, hay poca información publicada en la literatura sobre cuánto tiempo lleva diagnosticar a un niño una vez que se sospecha de una enfermedad metabólica. A diferencia del trabajo que aquí se presenta, en la mayor parte de los estudios publicados los datos se obtuvieron con encuestas a médicos o pacientes, no establecen claramente los tiempos al diagnóstico, se centran en EMH específicas, y no intentan realizar un análisis a profundidad del proceso diagnóstico completo de los pacientes con EMH (Black *et al.* 2015).

La metodología utilizada en este estudio sigue los principios de la declaración de Aarhus (Benito-Lozano *et al.* 2022), retomada por el grupo inglés PIRU para enfermedades raras (Black *et al.* 2015), que establece los momentos y periodos clave del proceso diagnóstico. Esta metodología le otorga mayor validez y rigor científico a la información reportada aquí, en este trabajo de tesis.

Este trabajo de tesis se centró en dos aspectos. Primero, se buscó caracterizar la trayectoria diagnóstica (u odisea diagnóstica) de pacientes con EMH, cuyo exoma fue secuenciado, en una institución pública de salud de tercer nivel. Segundo, se realizó un análisis de la utilidad clínica de la secuenciación del exoma, considerando esta utilidad como los cambios en el manejo clínico del paciente, derivados del resultado de esa secuenciación. Es conveniente señalar que los pacientes con sospecha de EMH, cuyo exoma es secuenciado por el LGGB, no reflejan el universo de pacientes con EMH que son vistos en el hospital, ni el universo de pacientes con EMH en nuestra población. Los pacientes pediátricos a los que se les realizó secuenciación de exoma completo dentro de su proceso diagnóstico no incluyen pacientes con diagnóstico de enfermedad metabólica hereditaria diagnosticada por otros métodos, bioquímicos o genéticos. Por ejemplo, no incluye pacientes pediátricos con EMH identificada en periodos presintomáticos mediante pruebas de tamizaje neonatal, con diagnóstico confirmado bioquímicamente o molecularmente (por ejemplo, galactosemia, fenilketonuria, etc.). Otro grupo de pacientes con EMH cuyo exoma no es secuenciado por el LGGB, es el de niños con enfermedades por depósito lisosomal, ya que en éstos el diagnóstico es bioquímico y su condición se confirma mediante secuenciación (Sanger o de otro tipo) realizada por laboratorios comerciales.

Los pacientes con sospecha de EMH cuyo exoma es secuenciado en el LGGB, tampoco son un reflejo del universo de EMH del hospital en otro sentido: no existe una política o protocolo en el HIMFG que determine qué pacientes son secuenciados. Depende de la iniciativa de médicos individuales decidir si solicitan que un paciente sea secuenciado o no. Si un médico atiende pacientes con una EMH específica, y solicita el estudio WES, éste se lleva a cabo. Si otro especialista ve pacientes con una EMH distinta, y no solicita el estudio, este no se lleva a cabo.

Una vez considerado que los pacientes con sospecha de EMH y estudio de exoma no reflejan el universo de EMH del HIMFG, surge una dificultad para realizar un trabajo como el que aquí se presenta: la mayor parte (59.05%) de los pacientes con sospecha de EMH, y con exoma secuenciado por el LGGB, carecían de un expediente completo. Hasta hace relativamente pocos años, los expedientes consistían de notas escritas a mano, y de impresión de resultados de estudios en papel. En años recientes se introdujo un sistema de expediente electrónico y, aunque esto representa un avance en el registro y en la conservación de la información de los pacientes, la introducción de este sistema también creó algunas dificultades debido a que durante un período de transición la información sobre los pacientes estuvo agregándose, de manera indistinta, al expediente en papel, y al electrónico. En la mayor parte de los pacientes inicialmente identificados con EMH y WES, faltaban tomos de su expediente. Esto impidió caracterizar su trayectoria diagnóstica, ya que había lagunas sobre el número y tipo de estudios de laboratorio, las distintas especialidades que pudieron haber atendido al paciente, y el número de visitas al hospital, entre otros datos importantes. Asimismo, las lagunas en los expedientes, posteriores al estudio WES, impidieron determinar adecuadamente cómo cambió el manejo médico una vez que los especialistas tuvieron a su disposición el resultado del WES.

De los 105 pacientes con sospecha de EMH cuyo exoma fue secuenciado por el LGGB, únicamente 20 (el 19.05%) contó con un expediente completo que permitiera analizar la trayectoria diagnóstica, y solamente en 39 (el 37.14%) fue posible estudiar la utilidad del estudio de exoma.

Una de las preguntas obvias es si vale la pena llevar a cabo la secuenciación del exoma en pacientes con sospecha de WES, especialmente si se tiene en cuenta el costo de este tipo de estudios, el tiempo requerido para preparar la librería, y la necesidad de contar con personal capacitado para interpretar los datos que se generan. Expresando esto desde el punto de vista de la odisea diagnóstica, la pregunta es si la secuenciación del exoma permite acortar esa odisea. La respuesta obtenida en esta tesis es clara. El rendimiento diagnóstico de la secuenciación, en el grupo de pacientes que se revisó

fue del 67.44%. Estos pacientes, en los cuales se llegó al diagnóstico molecular, habrían permanecido sin un diagnóstico definitivo debido a la ausencia de otras opciones de diagnóstico en el hospital. Más aún, en 12 de los 22 pacientes con diagnóstico molecular de EMH, la enfermedad que se identificó por secuenciación fue distinta de la que se sospechaba inicialmente, y en 7 pacientes en los cuales se sospechaba de una EMH, la enfermedad diagnosticada molecularmente no correspondió a ese grupo de padecimientos. Esto significa que dos terceras partes de los pacientes tenían una sospecha diagnóstica que fue distinta de la correcta. En ausencia de la secuenciación, este grupo de pacientes hubieran seguido por tiempo indefinido con una sospecha diagnóstica incorrecta y, si se tiene en cuenta que el resultado del WES dio lugar a un cambio en el manejo médico en la mayor parte de los pacientes secuenciados, en ausencia de este estudio no solamente se habría prolongado indefinidamente la odisea diagnóstica, sino que los pacientes habrían continuado recibiendo un manejo que no les beneficiaba.

Otra manera distinta de evaluar la relevancia de la secuenciación del exoma en la odisea diagnóstica, sería comparar la duración de esta trayectoria en pacientes que llegaron a este hospital de tercer nivel antes de que estuviera disponible el estudio WES, y en pacientes que llegaron cuando ya estaba en práctica esta herramienta. La hipótesis es que la trayectoria diagnóstica (tanto del paciente como la hospitalaria) fue menor en este segundo grupo de pacientes. Una dificultad para llevar a cabo esta comparación fue que la mayor parte de los pacientes tenían expedientes incompletos y tuvieron que ser excluidos del análisis de la trayectoria diagnóstica. Puede esperarse que las lagunas en los expedientes afecten sobre todo a los pacientes que tienen más tiempo de haber sido referidos al hospital, aunque no se hizo este análisis. En cualquier caso, hubo únicamente cinco pacientes con expediente completo que llegaron al hospital en el período “preWES”, por lo que no fue factible a ver la comparación de la trayectoria diagnóstica hospitalaria entre los pacientes que llegaron en el período preWES, y los que llegaron en la “época WES”. En su lugar, lo que se hizo fue calcular cómo resultaba afectado el período de tiempo de la trayectoria diagnóstica hospitalaria, al excluir del análisis a los pacientes que llegaron antes de 2015. Como podía esperarse, al excluir a esos pacientes la mediana de la trayectoria diagnóstica hospitalaria pasó de 1 año 8 meses, a 10 meses. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Como se señaló arriba, para el análisis de las trayectorias diagnósticas (del paciente y hospitalaria) se excluyeron aquellos pacientes con estudio de exoma y sospecha de EMH cuyos expedientes estaban incompletos. No obstante, para medir la duración de las trayectorias diagnósticas únicamente se requiere conocer tres momentos clave:

cuándo iniciaron los síntomas, cuándo se refirió al paciente al HIMFG, y cuándo se tuvo el resultado del estudio WES. Teniendo estos tres datos, podrían haber sido incluidos más pacientes para analizar la duración de las trayectorias diagnósticas (del paciente y hospitalaria), aún desconociendo los detalles de esas trayectorias. Teniendo esto en consideración, el número de pacientes, tanto de la era preWES, como de la época WES, podría incrementarse, y podría llevarse a cabo una comparación de la duración de las trayectorias diagnósticas para determinar si, como se espera, la duración de la trayectoria diagnóstica hospitalaria es significativamente más corta para los pacientes de la época WES.

Teniendo en cuenta la limitación señalada arriba, si nos ceñimos a los datos con los que trabajamos, para los pacientes de la época WES la duración de la trayectoria diagnóstica hospitalaria (desde la llegada al HIMGH y hasta el resultado del WES) tuvo una mediana de 1 año 8 meses. Este lapso de tiempo dista del objetivo fijado para el 2027 por el Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC), que establece que todas las enfermedades raras conocidas se diagnostiquen en un plazo máximo de un año a partir de la fecha en la que el paciente acude por primera vez al médico por sus síntomas (Benito-Lozano *et al.* 2022). En otras palabras, y como se describió anteriormente, para alcanzar ese objetivo los pacientes tendrían que ser referidos más pronto a un hospital de tercer nivel. Adicionalmente, sería necesario resolver algunos de los problemas que aquejan a este tipo de hospitales. Por ejemplo, la alta demanda asistencial que sufre el sistema de salud mexicano es algo que se notó en este estudio. Los periodos entre citas a los especialistas en muchas ocasiones fueron prolongados por “falta de agenda o espacio”. Para hacer frente a este tipo de problemas, los sistemas de salud de otros países han priorizado la creación de centros de referencia especializados en el diagnóstico de enfermedades raras o, incluso de centros de enfermedades metabólicas (Lagler *et al.* 2019). Por ejemplo, en un estudio realizado en Sick Kids, en Canadá, el 81% de los pacientes con sospecha de EMH tuvo el diagnóstico molecular de su enfermedad a un mes de haber llegado al centro de enfermedades metabólicas, y en el 12% el diagnóstico se realizó entre uno y tres meses después de haber llegado, en el 2% ese diagnóstico se obtuvo en un periodo de tres a seis, y en el 5% el diagnóstico se obtuvo más de seis meses después de que llegó el paciente (Glass *et al.* 2006). Considerando esa experiencia, la creación de clínicas metabólicas especializadas en el diagnóstico de estas enfermedades podría acortar significativamente la odisea diagnóstica, siempre y cuando cuenten con experiencia interdisciplinaria en estas

enfermedades, y cuentan con las herramientas diagnósticas adecuadas, no solamente bioquímicas sino, también, con secuenciación de segunda generación.

En las gráficas del tiempo al diagnóstico, del paciente y hospitalario, se observan dos grupos de pacientes. Uno con tiempo al diagnóstico comparativamente rápido, y otro en el cual el tiempo es más prolongado. Este patrón ya ha sido observado por otros autores (Glass *et al.* 2006) aunque, como se explica a continuación, en el HIMFG muy probablemente resulta de la participación de múltiples causas. Estos grupos están separados por un intervalo en el que no hay mucho progreso en el diagnóstico. Es muy probable que este patrón se deba al efecto de varios factores. Probablemente el más obvio sea la facilidad para interpretar las variantes del paciente. Por ejemplo, es un hecho que en algunos casos, una vez que se cuenta con los datos de la secuenciación es posible determinar en pocas horas el diagnóstico molecular si el gen asociado con el diagnóstico de sospecha tiene variantes con un genotipo reconocido como patogénico. En el otro extremo, el análisis de las variantes puede llevar mucho tiempo si el diagnóstico de sospecha no corresponde a la enfermedad que tiene el paciente y si, además, el genotipo del gen responsable de la enfermedad está formado por variantes que no han sido reportadas como patogénicas. Sin embargo, el tiempo requerido para llegar al diagnóstico molecular depende también del tiempo que transcurre entre la llegada del paciente al hospital de tercer nivel, y la solicitud de secuenciación. Esto, a su vez, depende del modo de trabajar del médico que ve al paciente, y de la gravedad de la enfermedad del mismo. De este modo, algunos médicos consideran que la secuenciación del exoma es una opción que debe contemplarse tan pronto como sea razonable, mientras que otros especialistas recurren a la secuenciación después de haber empleado otras herramientas, lo que puede llevar meses o, incluso, años. La gravedad del paciente también parece ser un elemento importante para decidir si se solicita de manera temprana la secuenciación. En pacientes hospitalizados, cuyo estado de salud es delicado, que podrían tener una enfermedad genética rara, y en los cuales hay dificultades para estabilizar su condición, en ocasiones se solicita la secuenciación. En contraste con esto, hay pacientes que son atendidos en la consulta externa, con citas en intervalos de varios meses, que evidentemente tienen una enfermedad, muy probablemente de origen genético, y que tienen una vida razonablemente normal; en estos niños, el médico puede llegar a pensar en la secuenciación después de mucho tiempo, cuando ha probado con poco éxito múltiples formas de manejar la enfermedad. Otro factor que puede contribuir a la presencia de dos grupos de pacientes, uno con un tiempo comparativamente rápido para llegar al diagnóstico, y otro que requiere más tiempo, es la disponibilidad presupuestaria y de reactivos. La disponibilidad de

presupuesto varía a lo largo del año y, también de un año a otro. Cuando se cuenta con los reactivos necesarios, puede llevarse a cabo en muy corto tiempo la secuenciación de exomas. Sin embargo, ha habido períodos de tiempo, que han llegado a prolongarse más de un semestre, en los cuales no ha sido posible efectuar la secuenciación.

Los factores descritos anteriormente se combinan. Por ejemplo, debido a las limitaciones presupuestarias, cuando hay pacientes cuyo exoma está pendiente de ser secuenciado, se da preferencia a aquellos que ingresan en estado grave al hospital, y se pospone el estudio de los pacientes de la consulta externa.

Para determinar la contribución al tiempo de diagnóstico hospitalario, de cada uno de los factores anteriores, sería necesario hacer un análisis más fino en el que se contemple no solamente cuándo llega el paciente al hospital de tercer nivel sino, también, el tiempo que transcurre para que el médico solicite el estudio de secuenciación y entregue la muestra, el tiempo que pasa para que se lleve a cabo la secuenciación, el tiempo que se emplea para llegar al resultado molecular, y el tiempo para que el médico tenga el resultado del estudio.

En cuanto al concepto de la utilidad clínica en la genética médica, este no cuenta con una definición comúnmente aceptada y recientemente han surgido nuevas propuestas para medir la utilidad clínica de las pruebas genómicas (Hayeems *et al.* 2020). En esta tesis, la evaluación de la utilidad clínica de la secuenciación de exoma completo -en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria, se enfocó en el manejo terapéutico de los pacientes medido como “cambio en el manejo médico”.

De acuerdo con esta definición, la secuenciación del exoma completo mostró tener una alta utilidad clínica para estos pacientes generando ya que hubo un cambio en el manejo médico en el 88.00% de los niños que recibieron diagnóstico molecular, y en el 71.43% de aquellos en los que no se llegó al diagnóstico molecular. Estos resultados son congruentes con lo reportado en la literatura, que menciona un cambio en el manejo médico en el 65 al 95% de los pacientes que recibieron diagnóstico con una prueba genómica (Willig *et al.* 2015; Petrikin *et al.* 2018; Sanford *et al.* 2019; Wu *et al.* 2019; Freed *et al.* 2020; N ICUSeq Study Group *et al.* 2021; Pezzoli *et al.* 2021). Sin embargo, el resultado difiere del 21% reportado para pacientes en los que no se obtuvo el diagnóstico (Freed *et al.* 2020).

Los resultados de este estudio se suman a un creciente cuerpo de literatura médica que demuestran que las pruebas genómicas en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria se pueden implementar en los sistemas de salud y afectan al manejo clínico de los pacientes. Los hallazgos presentados aquí apoyan que la secuenciación de exoma completo conduce a una medicina de precisión en el paciente, y debe considerarse como una herramienta principal en la evaluación de pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria.

A medida que las pruebas genómicas pasan del ámbito de la investigación al ámbito sanitario, para convertirse en una prueba de "estándar de atención", surge la necesidad de desarrollar modelos eficaces de prestación de servicios para respaldar la escalabilidad tanto a nivel de laboratorio, como clínico. También se hace necesario promover la equidad en el acceso a estas pruebas, que deben llevarse a cabo de manera rápida, con un abordaje multidisciplinario, y con apoyo familiar integral.

Conclusiones

La secuenciación del exoma completo, en pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria, es claramente una herramienta de diagnóstico útil en un hospital de tercer nivel. No solamente se obtiene un alto rendimiento diagnóstico (67.44% en nuestro hospital), sino que esta herramienta puso fin a la odisea diagnóstica en estos pacientes. Este rendimiento diagnóstico es consistente con lo reportado por otros autores (Shakiba & Keramatipour 2018; Mergnac *et al.* 2022). En ausencia del estudio WES, esta odisea se hubiera prolongado de manera indefinida. La utilidad de la secuenciación del exoma completo en este tipo de pacientes es resaltada, además, por el hecho de que en dos terceras partes de los pacientes en los que se llegó al diagnóstico molecular, éste fue distinto de la enfermedad de sospecha. De hecho, en la cuarta parte de los pacientes que tuvieron diagnóstico por WES, la enfermedad no fue metabólica, sino de algún otro tipo.

Como se halló en este estudio, la situación descrita arriba tiene consecuencias importantes. Como efecto del resultado del estudio WES, cambió el manejo médico en más del 80% de los pacientes secuenciados. Este efecto se observó tanto en aquellos niños en los cuales el estudio desembocó en un diagnóstico molecular, como, en aquéllos en los cuales no se llegó a ese diagnóstico. En el primer grupo, el diagnóstico molecular permitió aplicar la medicina de precisión, mediante el manejo condición específico, y de soporte condición específico. Por su parte, en los niños en los cuales no se llegó al diagnóstico molecular, también hubo cambios en el manejo médico; éstos fueron de otro tipo: cambios en el abordaje diagnóstico (para tratar de llegar al diagnóstico utilizando otras herramientas), y manejo paliativo, dada la condición de los pacientes y la imposibilidad de aplicar en ellos medicina de precisión.

Un aspecto importante es que la trayectoria diagnóstica, en pacientes cuyo exoma completo fue secuenciado, es más prolongada de lo que sería deseable. Hay múltiples factores que tendrían que ser enfrentados para corregir esto y algunos de ellos están fuera del alcance del HIMFG, o de hospitales de tercer nivel en general. Por ejemplo, los pacientes tardan en ser referidos a este tipo de hospitales y, durante ese periodo de tiempo, que puede llegar a ser de varios años, la enfermedad puede progresar y la condición del paciente se deteriora, haciendo más difícil el manejo de la enfermedad, cuando esta es eventualmente diagnosticada. Como se expuso en este trabajo, este un problema que depende del funcionamiento del sistema de salud nacional. Por otro lado, una vez que el paciente llega al hospital de tercer nivel, hay más retrasos en el diagnóstico. Esto se debe a la

falta de protocolos que determinen qué pacientes, y en qué momento, deben ser secuenciados. Algunos especialistas conciben la secuenciación del exoma como un último recurso, a utilizar cuando otras opciones han sido agotadas sin dar resultados. La consecuencia de esto, como se describe en este estudio, son múltiples visitas, múltiples estudios, muchos de ellos innecesarios o repetidos, y un retraso en el diagnóstico. Otro factor que afecta adversamente la utilización de la secuenciación, y que se refleja en un aumento del tiempo al diagnóstico, es la asignación del presupuesto. La magnitud de este presupuesto, y la posibilidad de ejercerlo, varían a lo largo del año, y de un año a otro, dependiendo de la situación de las finanzas públicas, y de las prioridades de política pública. Como se encontró en este estudio, los retrasos en el diagnóstico de los pacientes pueden conducir al fallecimiento de éstos, en casos en los cuales un diagnóstico oportuno hubiera permitido aplicar un manejo condicional específico (medicina de precisión), evitando el deceso del paciente.

Referencias

1. Agana M., Frueh J., Kamboj M., Patel D.R. & Kanungo S. (2018) Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Transl Med* 6, 469.
2. Al-Shamsi A., Hertecant J.L., Souid A.K. & Al-Jasmi F.A. (2016) Whole exome sequencing diagnosis of inborn errors of metabolism and other disorders in United Arab Emirates. *Orphanet J Rare Dis* 11, 94.
3. Barbosa-Gouveia S., Vazquez-Mosquera M.E., Gonzalez-Vioque E., Alvarez J.V., Chans R., Laranjeira F., Martins E., Ferreira A.C., Avila-Alvarez A. & Couce M.L. (2021) Utility of Gene Panels for the Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism in a Metabolic Reference Center. *Genes (Basel)* 12.
4. Benito-Lozano J., Arias-Merino G., Gomez-Martinez M., Ancochea-Diaz A., Aparicio-Garcia A., Posada de la Paz M. & Alonso-Ferreira V. (2022) Diagnostic Process in Rare Diseases: Determinants Associated with Diagnostic Delay. *Int J Environ Res Public Health* 19.
5. Black N., Martineau F. & Manacorda T. (2015) Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators. Policy Innovation Research Unit, LSHTM, London.
6. Clark M.M., Stark Z., Farnaes L., Tan T.Y., White S.M., Dimmock D. & Kingsmore S.F. (2018) Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med* 3, 16.
7. Cleary M.A. & Green A. (2005) Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child* 90, 1128-32.
8. Directors A.B.o. (2015) Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 17, 505-7.
9. Ferreira C.R., Rahman S., Keller M., Zschocke J. & Group I.A. (2021) An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis* 44, 164-77.
10. Ferreira C.R., van Karnebeek C.D.M., Vockley J. & Blau N. (2019) A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med* 21, 102-6.
11. Forman J., Taruscio D., Llera V.A., Barrera L.A., Cote T.R., Edfjall C., Gavhed D., Haffner M.E., Nishimura Y., Posada M., Tambuyzer E., Groft S.C. & Henter J.I. (2012) The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatr* 101, 805-7.
12. Freed A.S., Clowes Candadai S.V., Sikes M.C., Thies J., Byers H.M., Dines J.N., Ndugga-Kabuye M.K., Smith M.B., Fogus K., Mefford H.C., Lam C., Adam M.P., Sun A., McGuire J.K., DiGeronimo R., Dipple K.M., Deutsch G.H., Billimoria Z.C. & Bennett J.T. (2020) The Impact of Rapid Exome Sequencing on Medical Management of Critically Ill Children. *J Pediatr* 226, 202-12 e1.
13. Ghosh A., Schlecht H., Heptinstall L.E., Bassett J.K., Cartwright E., Bhaskar S.S., Urquhart J., Broomfield A., Morris A.A., Jameson E., Schwahn B.C., Walter J.H., Douzgou S., Murphy H., Hendriksz C., Sharma R., Wilcox G., Crushell E., Monavari A.A., Martin R., Doolan A., Senniappan S., Ramsden S.C., Jones S.A. & Banka S. (2017) Diagnosing childhood-onset inborn errors of metabolism by next-generation sequencing. *Arch Dis Child* 102, 1019-29.
14. Glass H.C., Feigenbaum A. & Clarke J.T. (2006) A study on the nature of genetic metabolic practice at a major paediatric referral centre. *J Inherit Metab Dis* 29, 175-8.
15. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W., Kalia S.S., Korf B.R., Martin C.L., McGuire A.L., Nussbaum R.L., O'Daniel J.M., Ormond K.E., Rehm H.L., Watson M.S., Williams M.S. & Biesecker L.G. (2013) ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 15, 565-74.

16. Grier J., Hirano M., Karaa A., Shepard E. & Thompson J.L.P. (2018) Diagnostic odyssey of patients with mitochondrial disease: Results of a survey. *Neurol Genet* 4, e230.
17. Hayeems R.Z., Dimmock D., Bick D., Belmont J.W., Green R.C., Lanpher B., Jobanputra V., Mendoza R., Kulkarni S., Grove M.E., Taylor S.L., Ashley E. & Medical Genome I. (2020) Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med* 5, 56.
18. Houge G., Laner A., Cirak S., de Leeuw N., Scheffer H. & den Dunnen J.T. (2022) Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant. *Eur J Hum Genet* 30, 150-9.
19. Kingsmore S.F., Dinwiddie D.L., Miller N.A., Soden S.E. & Saunders C.J. (2011) Adopting orphans: comprehensive genetic testing of Mendelian diseases of childhood by next-generation sequencing. *Expert Rev Mol Diagn* 11, 855-68.
20. Kose M., Isik E., Aykut A., Durmaz A., Kose E., Ersoy M., Diniz G., Adebali O., Unalp A., Yilmaz U., Karaoglu P., Edizer S., Tekin H.G., Ozdemir T.R., Atik T., Onay H. & Ozkinay F. (2021) The utility of next-generation sequencing technologies in diagnosis of Mendelian mitochondrial diseases and reflections on clinical spectrum. *J Pediatr Endocrinol Metab* 34, 417-30.
21. Kruse J., Mueller R., Aghdassi A.A., Lerch M.M. & Salloch S. (2021) Genetic Testing for Rare Diseases: A Systematic Review of Ethical Aspects. *Front Genet* 12, 701988.
22. Lagler F.B., Moder A., Rohrbach M., Hennermann J., Mengel E., Gokce S., Hundsberger T., Rosler K.M., Karabul N. & Huemer M. (2019) Extent, impact, and predictors of diagnostic delay in Pompe disease: A combined survey approach to unveil the diagnostic odyssey. *JIMD Rep* 49, 89-95.
23. Liu Z., Zhu L., Roberts R. & Tong W. (2019) Toward Clinical Implementation of Next-Generation Sequencing-Based Genetic Testing in Rare Diseases: Where Are We? *Trends Genet* 35, 852-67.
24. Mergnac J.P., Wiedemann A., Chery C., Ravel J.M., Namour F., Gueant J.L., Feillet F. & Oussalah A. (2022) Diagnostic yield of clinical exome sequencing as a first-tier genetic test for the diagnosis of genetic disorders in pediatric patients: results from a referral center study. *Hum Genet* 141, 1269-78.
25. Messiaen C., Le Mignot L., Rath A., Richard J.B., Dufour E., Ben Said M., Jais J.P., Verloes A., Le Merrer M., Bodemer C., Baujat G., Gerard-Blanluet M., Bourdon-Lanoy E., Salomon R., Ayme S. & Landais P. (2008) CEMARA: a Web dynamic application within a N-tier architecture for rare diseases. *Stud Health Technol Inform* 136, 51-6.
26. Michaels-Igbokwe C., McInnes B., MacDonald K.V., Currie G.R., Omar F., Shewchuk B., Bernier F.P. & Marshall D.A. (2021) (Un)standardized testing: the diagnostic odyssey of children with rare genetic disorders in Alberta, Canada. *Genet Med* 23, 272-9.
27. N ICUSeq Study Group, Krantz I.D., Medne L., Weatherly J.M., Wild K.T., Biswas S., Devkota B., Hartman T., Brunelli L., Fishler K.P., Abdul-Rahman O., Euteneuer J.C., Hoover D., Dimmock D., Cleary J., Farnaes L., Knight J., Schwarz A.J., Vargas-Shiraishi O.M., Wigby K., Zadeh N., Shinawi M., Wambach J.A., Baldrige D., Cole F.S., Wegner D.J., Urraca N., Holtrop S., Mostafavi R., Mroczkowski H.J., Pivnick E.K., Ward J.C., Talati A., Brown C.W., Belmont J.W., Ortega J.L., Robinson K.D., Brocklehurst W.T., Perry D.L., Ajay S.S., Hagelstrom R.T., Bennett M., Rajan V. & Taft R.J. (2021) Effect of Whole-Genome Sequencing on the Clinical Management of Acutely Ill Infants With Suspected Genetic Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 175, 1218-26.
28. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., Lanneau V., Murphy D., Le Cam Y. & Rath A. (2020) Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 28, 165-73.

29. Oei K., Hayeems R.Z., Ungar W.J., Cohn R.D. & Cohen E. (2017) Genetic Testing among Children in a Complex Care Program. *Children (Basel)* 4.
30. Petrikin J.E., Cakici J.A., Clark M.M., Willig L.K., Sweeney N.M., Farrow E.G., Saunders C.J., Thiffault I., Miller N.A., Zellmer L., Herd S.M., Holmes A.M., Batalov S., Veeraraghavan N., Smith L.D., Dimmock D.P., Leeder J.S. & Kingsmore S.F. (2018) The NSIGHT1-randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants. *NPJ Genom Med* 3, 6.
31. Pezzoli L., Pezzani L., Bonanomi E., Marrone C., Scatigno A., Cereda A., Bedeschi M.F., Selicorni A., Gasperini S., Bini P., Maitz S., Maccioni C., Pedron C., Colombo L., Marchetti D., Bellini M., Lincetto A.R., Perego L., Pingue M., Della Malva N., Mangili G., Ferrazzi P. & lascone M. (2021) Not Only Diagnostic Yield: Whole-Exome Sequencing in Infantile Cardiomyopathies Impacts on Clinical and Family Management. *J Cardiovasc Dev Dis* 9.
32. Pronicka E., Piekutowska-Abramczuk D., Ciara E., Trubicka J., Rokicki D., Karkucinska-Wieckowska A., Pajdowska M., Jurkiewicz E., Halat P., Kosinska J., Pollak A., Rydzanicz M., Stawinski P., Pronicki M., Krajewska-Walasek M. & Ploski R. (2016) New perspective in diagnostics of mitochondrial disorders: two years' experience with whole-exome sequencing at a national paediatric centre. *J Transl Med* 14, 174.
33. Sanford E.F., Clark M.M., Farnaes L., Williams M.R., Perry J.C., Ingulli E.G., Sweeney N.M., Doshi A., Gold J.J., Briggs B., Bainbridge M.N., Feddock M., Watkins K., Chowdhury S., Nahas S.A., Dimmock D.P., Kingsmore S.F., Coufal N.G. & Investigators R. (2019) Rapid Whole Genome Sequencing Has Clinical Utility in Children in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 20, 1007-20.
34. Sanjuro P. & Baldellou A. (2014) *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*.
35. Saudubray J.M., Mochel F., Lamari F. & Garcia-Cazorla A. (2019) Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis* 42, 706-27.
36. Sawyer S.L., Hartley T., Dymont D.A., Beaulieu C.L., Schwartzentruber J., Smith A., Bedford H.M., Bernard G., Bernier F.P., Brais B., Bulman D.E., Warman Chardon J., Chitayat D., Deladoey J., Fernandez B.A., Frosk P., Geraghty M.T., Gerull B., Gibson W., Gow R.M., Graham G.E., Green J.S., Heon E., Horvath G., Innes A.M., Jabado N., Kim R.H., Koenekoop R.K., Khan A., Lehmann O.J., Mendoza-Londono R., Michaud J.L., Nikkel S.M., Penney L.S., Polychronakos C., Richer J., Rouleau G.A., Samuels M.E., Siu V.M., Suchowersky O., Tarnopolsky M.A., Yoon G., Zahir F.R., Consortium F.C., Care4Rare Canada C., Majewski J. & Boycott K.M. (2016) Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet* 89, 275-84.
37. Secretaría de Salud (1984) Ley General de Salud. In: *Diario Oficial de la Federación*, México, D.F.
38. Secretaría de Salud (2013) DECRETO por el que se reforman diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de Genoma Humano. In: *Diario Oficial de la Federación*, México, D.F.
39. Secretaría de Salud (2015) DECRETO por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de Seguridad Sanguínea. In: *Diario Oficial de la Federación*.
40. Secretaría de Salud (2017) Reglamento Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras. In: *Diario Oficial de la Federación*, México, D.F.

41. Shakiba M. & Keramatipour M. (2018) Effect of Whole Exome Sequencing in Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism and Neurogenetic Disorders. *Iran J Child Neurol* 12, 7-15.
42. Shashi V., McConkie-Rosell A., Rosell B., Schoch K., Vellore K., McDonald M., Jiang Y.H., Xie P., Need A. & Goldstein D.B. (2014) The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med* 16, 176-82.
43. Stark Z. & Ellard S. (2022) Rapid genomic testing for critically ill children: time to become standard of care? *Eur J Hum Genet* 30, 142-9.
44. Stark Z., Tan T.Y., Chong B., Brett G.R., Yap P., Walsh M., Yeung A., Peters H., Mordaunt D., Cowie S., Amor D.J., Savarirayan R., McGillivray G., Downie L., Ekert P.G., Theda C., James P.A., Yaplito-Lee J., Ryan M.M., Leventer R.J., Creed E., Macciocca I., Bell K.M., Oshlack A., Sadedin S., Georgeson P., Anderson C., Thorne N., Melbourne Genomics Health A., Gaff C. & White S.M. (2016) A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. *Genet Med* 18, 1090-6.
45. Tan T.Y., Dillon O.J., Stark Z., Schofield D., Alam K., Shrestha R., Chong B., Phelan D., Brett G.R., Creed E., Jarmolowicz A., Yap P., Walsh M., Downie L., Amor D.J., Savarirayan R., McGillivray G., Yeung A., Peters H., Robertson S.J., Robinson A.J., Macciocca I., Sadedin S., Bell K., Oshlack A., Georgeson P., Thorne N., Gaff C. & White S.M. (2017) Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatr* 171, 855-62.
46. Valencia C.A., Husami A., Holle J., Johnson J.A., Qian Y., Mathur A., Wei C., Indugula S.R., Zou F., Meng H., Wang L., Li X., Fisher R., Tan T., Hogart Begtrup A., Collins K., Wusik K.A., Neilson D., Burrow T., Schorry E., Hopkin R., Keddache M., Harley J.B., Kaufman K.M. & Zhang K. (2015) Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Whole Exome Sequencing as a Diagnostic Tool: A Pediatric Center's Experience. *Front Pediatr* 3, 67.
47. Willig L.K., Petrikin J.E., Smith L.D., Saunders C.J., Thiffault I., Miller N.A., Soden S.E., Cakici J.A., Herd S.M., Twist G., Noll A., Creed M., Alba P.M., Carpenter S.L., Clements M.A., Fischer R.T., Hays J.A., Kilbride H., McDonough R.J., Rosterman J.L., Tsai S.L., Zellmer L., Farrow E.G. & Kingsmore S.F. (2015) Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med* 3, 377-87.
48. Wu E.T., Hwu W.L., Chien Y.H., Hsu C., Chen T.F., Chen N.Q., Chou H.C., Tsao P.N., Fan P.C., Tsai I.J., Lin S.P., Hsieh W.S., Chang T.M., Chen C.N., Lee C.H., Chou Y.Y., Chiu P.C., Tsai W.H., Hsiung H.C., Lai F. & Lee N.C. (2019) Critical Trio Exome Benefits In-Time Decision-Making for Pediatric Patients With Severe Illnesses. *Pediatr Crit Care Med* 20, 1021-6.
49. Yubero D., Brandi N., Ormazabal A., Garcia-Cazorla A., Perez-Duenas B., Campistol J., Ribes A., Palau F., Artuch R., Armstrong J. & Working G. (2016) Targeted Next Generation Sequencing in Patients with Inborn Errors of Metabolism. *PLoS ONE* 11, e0156359.

Anexos

Anexo 2. Oficio de aprobación del protocolo HIM/2017/103.

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

DIRECCIÓN GENERAL



"Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

Ciudad de México, a 17 de octubre de 2017

DG/1000/ **751** /2017

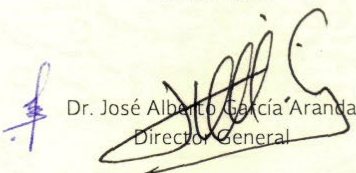
Dr. Jesús Aguirre Hernández
Laboratorio de Investigación de Genómica, Genética y Bioinformática
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo **HIM 2017-103 FF** "Descubrimiento de Genes de Enfermedades Raras y Ultra-raras", han emitido el dictamen de:

APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente


Dr. José Alberto García Aranda
Director General

Con copia:

Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento de Control y Gestión a protocolos de Investigación.

JAGA/JGE/JCO/ash



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM

DR. MÁRQUEZ 162, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO D.F.
CONMUTADOR: 5228-9917 EXT. 4315 Y 4100
www.himfg.edu.mx

Anexo 1. Clasificación simplificada de Saudubray de enfermedades metabólicas hereditarias (2019)

CATEGORIAS	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORÍA/GRUPO
Clasificación simplificada	Clasificación Nosológica				
I: Moléculas pequeñas	Casi todas estas EMH tienen marcadores en plasma y orina que se pueden medir fácilmente.				
Acumulación					
Acumulación: causa trastornos agudos o progresivos de “intoxicación”. - Los signos y síntomas resultan de la acumulación anormal de los compuestos proximales al bloque. - No interfieren con el desarrollo neurológico embrionario fetal. - Se presentan después de un intervalo sin síntomas (días a años). - Signos clínicos de “intoxicación” provocados por el ayuno y catabolismo. - La mayoría son tratables y requieren eliminación de la “toxina” con dietas, depuradores y cofactores.	EMH del catabolismo de los aminoácidos Acidemias orgánicas Vitamina B	Fenilketonuria, leucinos, homocistinuria, Deficiencia de OAT, Tirosinemia tipo 1 y 2. Acidemia metilmalónica, propiónica, aciduria cerebral, aciduria isovalérica. B6, B12, Folato, Biotina.	Ácidos orgánicos y aminoácidos por cromatografía. Ácidos orgánicos por cromatografía y acilcarnitinas. Ácidos orgánicos y aminoácidos por cromatografía. Acilcarnitinas	Eliminación de la toxina: -Dietas especiales -Vitaminas -Fármacos -Suplementación del producto distal -Trasplante de órganos	A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 6.6 Trastornos del metabolismo de glutatión 11-Trastornos de fenilalanina 12-Trastornos del metabolismo de la tirosina 13-Trastornos del metabolismo de aminoácidos sulfúricos. 14- Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados. 15-Trastornos del metabolismo de la lisina 16-Trastornos del metabolismo de la ornitina y prolina. 18-Trastornos del metabolismo de la histidina. 24-Trastornos del metabolismo de la glicina. A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 9-Deficiencia de aminoacilasa 14- Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados. 15-Trastornos del metabolismo de la lisina B-Trastornos de vitaminas, cofactores, metales y minerales: 26-Trastornos del metabolismo de cobalamina 27-Folato 28-Biotina 29-Tiamina 30-Riboflavina 32-Pantotenato 33-Piridoxina A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 15-Trastornos del metabolismo de la lisina (epilepsia dependiente de piridoxina)

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
La acumulación de ácidos grasos observados en defectos peroxisomales comparten muchas similitudes clínicas con trastornos de la síntesis de lípidos complejos. Sugiriendo que muchos mecanismos de intoxicación pueden estar involucrados	Trastornos del ciclo de la urea e hiperamonemias relacionadas		Ácidos orgánicos y aminoácidos por cromatografía. Ácido orótico.		A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 7-Trastornos de detoxificación de amonio.
	Metales	Cobre (Wilson) Hierro (NBIA) Hipermagnesemias (SLC30A10 y SLC39A14)	Medición específica de metales. IRM en secuencia T1.		B-Trastornos de vitaminas, cofactores, metales y minerales: 32- Trastornos del metabolismo de pantotenato. 40-Trastornos del metabolismo del cobre. 41-Trastornos del metabolismo del hierro. 42- Trastornos del metabolismo del manganeso
	EMH del metabolismo carbohidratos	Galactosemia Intolerancia hereditaria a la fructosa	Gal-1P, GALT Estudios moleculares		C-Trastornos de carbohidratos: 47- Trastornos del metabolismo de la galactosa. 48-Trastornos del metabolismo de la fructosa.
	Glicerol		Glicerol		E-Desórdenes de lípidos: 87-Trastornos del metabolismo del glicerol
	Porfirinas	Porfiria	Porfirinas en sangre/orina.		F- Trastornos de tetrapirroles: 98-Trastornos del metabolismo heme
	Reparación de metabolitos	L-2-OH glutámico, D-2-OH glutámico, Def. NAXE	Ácidos orgánicos y aminoácidos por cromatografía.	No tratable	D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 56-Trastornos de la reparación de metabolitos
	Ácidos nucleicos	Trastornos del catabolismo de las purinas y pirimidinas.	Perfil de purinas/pirimidinas, ácido orótico y úrico.	Dieta baja en purinas, alopurinol. TRE, TMO, terapia génica.	A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 1-Trastornos del metabolismo de pirimidinas 2-Trastornos del metabolismo de purinas

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
I: Pequeñas. Deficiencia: Comparten características con trastornos del grupo de moléculas complejas. La mayoría, pero no todas, son irreversibles.					
1. Los síntomas resultan de la síntesis defectuosa de compuestos que son distales al bloqueo o del transporte defectuoso de una molécula esencial a través de las membranas celulares u organelos. 2. La mayoría afectan el desarrollo neurológico y pueden tener una presentación congénita (prenatal). 3. Comparten características con trastornos del grupo de moléculas complejas. 4. Los marcadores metabólicos están disminuidos. 5. Algunos son o deberían ser tratables por la suplementación del producto faltante distal al bloque.	Síntesis de aminoácidos. Aminoácidos cerebrales o transporte epitelial. BCKDH Transporte de ácidos grasos Síntesis y reciclaje de ácidos grasos Metales Síntesis, transporte, catabolismo, receptores de neurotransmisores. Desórdenes de ácidos nucleicos.	Defectos en la síntesis de serina, glutamina y asparagina. Glutación. <i>SLC7A5</i> <i>SLC7A7 (LPI)</i> <i>SLC6A19</i> (Enfermedad de Hartnup) Trastornos de aminoácidos ramificados. Deficiencia MFSD2A, Deficiencia de transporte de ácidos grasos 4. ELOV 1,4,5. Defecto de leucotrieno. SLC39A8(Mn),ATP7A(Cu),Menkes, AP1S1(Cu). GABA, Monoaminas, Glicina, Serina, Glutamato. Defectos de la síntesis de purina y pirimidina.	Aminoácidos en plasma/LCR. Aminoácidos en plasma/LCR/Orina. Aminoácidos en plasma/LCR. Activación VLCFA LPC en plasma Estudios moleculares Perfil AG en fibroblastos. Manganeso, cobre, ceruloplasmina en plasma. Monoaminas, neopterinas, AA en plasma, orina y LCR. Ácidos orgánicos orina. Perfil de purinas/pirimidinas, UA y ácido orótico.	No tratables. Citrulina, Lisina, Niacina Aminoácidos ramificados y dieta alta en proteína. DHA?LPC? No tratables Quelantes, acetato de zinc, suplementación de metales. L-DOPA+carbidopa Biopterinas Adenina, Tiopurinas, alopurinol, Uridina.	A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 6-Trastornos del metabolismo de glutación. 21-Trastornos del metabolismo de glutamina 22-Trastornos del metabolismo de asparagina 23-Trastornos del metabolismo de serina 24-Trastornos de metabolismo de glicina A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 8-Trastornos del transporte de aminoácidos 14-Trastornos del metabolismo de aa ramificados 10-Trastornos del metabolismo de triptófano B-Trastornos de vitaminas, cofactores, metales y minerales: 31-Trastornos de niacina y metabolismo de NAD. A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 14-Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados D-Trastornos de lípidos 83-Trastornos de la oxidación y transporte de ácidos grasos. 85- Trastornos de la síntesis y elongación de ácidos grasos. B-Trastornos de vitaminas, cofactores, metales y minerales: 40-Trastornos del metabolismo del cobre. 42- Trastornos del metabolismo del manganeso. 43-Trastornos del metabolismo del zin 44-Trastornos del metabolismo de selenio 45-Trastornos del metabolismo del magnesio A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 10-Trastornos del metabolismo de monoamina 11-Trastornos del metabolismo de fenilalanina 17-Trastornos de aminoácidos alfa y beta 20-Trastornos del metabolismo de glutamato 23-Trastornos del metabolismo de serina A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 1-Trastornos del metabolismo de pirimidinas 2-Trastornos del metabolismo de purinas

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
II.- Moléculas Complejas: Las vías metabólicas involucran el tráfico celular y los organelos, requieren transportadores de proteínas o vesículas. Los síntomas son permanentes, progresivos e independientes de eventos subyacentes, sin relación con la ingesta de alimentos. La mayoría de las enfermedades no cursan con crisis metabólicas.					
II.1 Acumulación: Enfermedad por almacenamiento progresiva que conduce a la pérdida de función. Potencialmente reversible con el tratamiento.					
1. Defectos de catabolismo o transporte conducen típicamente al almacenamiento de un compuesto en el citoplasma (GSD) o en lisosomas. 2. En general, no hay manifestaciones prenatales. 3. Las presentaciones neurológicas son progresivas con neurodegeneración con o sin signos de depósito visceral.	Glucógeno (GSD) (citoplasma). Glucosaminoglucanos (GAG) Ácidos grasos Prostaglandinas Colesterol Esfingolípidos Lipopigmentos	Glucogenosis (hígado músculo, cerebro, corazón) (Pompe) corazón. Mucopolisacaridosis Biogenesis PZO y defectos FAO: ALD-X, AMN-X, Enfermedad de Refsum, enfermedad de Sjorgen-Larsson. Enfermedad de Niemann-Pick y Wolman. Esfingolipidosis Lipofuscinosis cerioidea	Pruebas funcionales Estudios enzimáticos Estudios moleculares GAGs urinarios Estudios enzimáticos Perfil de ácidos grasos de cadena larga en plasma/fibro Estudios enzimáticos Estudios moleculares Estudios enzimáticos Estudios moleculares Sulfatides urinarios Estudios enzimáticos Estudios enzimáticos Estudios moleculares	Dieta especial Trasplante de órganos TRE, TMO. Terapia génica (CT) Terapia de reemplazo enzimática, terapia de reducción de sustrato, TMO. TMO, terapia génica en ALD-X. Dieta en Refsum Zyleuton en SLS. TRE, TRS, Miglustat. TRE, TRS, TMO. No tratable	C-Trastornos de carbohidratos: 51-Enfermedades por almacenamiento de glucógeno. 53-Trastornos de glucolisis G- Enfermedades de depósito: 105-Mucopolisacaridosis E-Trastornos de lípidos 86-Trastornos del ciclo de alcohol graso H-Trastornos de peroxisomas y oxalato: 110-Trastornos peroxisomales de beta-oxidación . 111-Trastornos peroxisomales de alfa-oxidación. 112-Trastornos de la biogénesis peroxisomal. G- Enfermedades de depósito: 106-Trastornos del metabolismo lisosomal del colesterol. G- Enfermedades de depósito: 92-Esfingolipidosis E-Trastornos de lípidos 92-Trastornos de palmitoilación (CLN1)

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
Destacan la cistina y el oxalato, aunque son moléculas pequeñas se presentan en este apartado porque clínicamente cursan con trastornos progresivos de almacenamiento que conducen a insuficiencia renal y signos multisistémicos.	Oligosacáridos Glicoproteínas Ácido siálico Glucosaminas Lípidos neutrales, esteatosis Cistina Oxalato	Oligosacaridosis Glicoproteinosis Sialidosis Mucopolidosis NLSD, otros Cistinosis Oxalosis PH1-PH3	Oligosacáridos en orina Anomalía de Jordan Triglicéridos en plasma. Estudios Moleculares. Cistina en leucocitos. Oxalato urinario, estudios moleculares.	Sintomático Cisteamina, trasplante renal. Trasplante renal B6 en PH1	G- Enfermedades de depósito: 102-Oligosacaridosis 104-Mucopolidosis E-Trastornos de lípidos 88-Trastornos del metabolismo de triglicéridos citoplasmáticos. G- Enfermedades de depósito: 107-Trastornos del transporte y clasificación lisosomal. H-Trastornos de peroxisomas y oxalato: 113-Trastornos peroxisomales que no involucran el metabolismo de lípidos. 114-Trastornos del metabolismo de oxalato.
II.2. Deficiencia: Defectos en la síntesis, reciclaje. No hay material de depósito. Puede interferir con el desarrollo fetal. La mayoría son trastornos irreversibles.					
La mayoría no son tratables. Solo algunos tienen marcadores metabólicos (trastornos de colesterol y peroxisomales). Para el resto, el diagnóstico se basa en NGS. Algunos métodos prometedores son estudios metabolómicos y lipidómicos. Los defectos de las vitaminas liposolubles A y E pueden simular algunos hallazgos clínicos de trastornos complejos de lípidos y peroxisomas.	Glucógeno GAG Transporte de ácidos grasos. Síntesis y reciclaje de ácidos grasos. Derivados de ácido araquidónico. Metabolismo no mitocondrial de ácidos grasos (reciclaje, síntesis, catabolismo, transporte)	GSD 0: O A (hígado), O B (músculo), Glucogenina. Múltiples defectos, el más reciente <i>SLC10A7</i> . Deficiencia MFSD2A, Deficiencia de la proteína transportadora de AG 4. ELOV 1,4,5, otros. Defectos de leucotrienos. CYP2U1 Biogénesis peroxisomal y defectos de FAO. Enfermedad de Refsum, enfermedad de Sjorgen-Larsson. Elongación de FA	Estudios moleculares. Estudios moleculares LPC en plasma Activación de VLCFA en fibro. Perfil de ácidos grasos en fibroblastos. Estudios moleculares. Perfil de VLCFA en sangre/Fibro Estudios enzimáticos Estudios moleculares	Ninguno DHA?LPC? No tratable. TMO, terapia génica en ALD-X. Dieta en Refsum Zyleuton en SLS.	C-Trastornos de carbohidratos: 51-Enfermedades por almacenamiento de glucógeno. I-Trastornos congénitos de la glucosilación: 117-Trastornos de la O-xylosilación y la síntesis de glucosaminoglicanos. D-Trastornos de lípidos 83-Trastornos de la oxidación y transporte de ácidos grasos. 85- Trastornos de la síntesis y elongación de ácidos grasos. 91-Trastornos del metabolismo eicosanoide. H-Trastornos de peroxisomas y oxalato: 110-Trastornos peroxisomales de beta-oxidación. 111-Trastornos peroxisomales de alfa-oxidación. 112-Trastornos de la biogénesis peroxisomal

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
Los defectos de vitamina D y K tienen presentaciones muy específicas: raquitismo y síndrome hemorrágicos respectivamente.	Éteres fosfolípidos (Plasmalógenos)	Biogenesis PZO, defectos de síntesis de plasmalógenos. (RCDP II V), FAR	RBC en plasma, plasmalógenos, enzimas en fibro. Est. Moleculares.	Ninguno	H-Trastornos de peroxisomas y oxalato: 109-Trastornos de la síntesis de plasmalógenos.
	Esfingolípidos	> 15 Desórdenes	(MSMS) Deoxi-espingolípidos.	Ninguno	E-Trastornos de lípidos 90-Trastornos del metabolismo de esfingolípidos no-lisosomales.
	Fosfolípidos Fosfatidilcolina Fosfatidilserina Fosfatidil-tanolamina Colina, Etanolamina Desórdenes de retinol. Fosfatidil-inositoles	Defectos de la síntesis y reciclaje de fosfolípidos (> 15) Metabolismo de retinol OCRL,FIG4,INPP5K.	Estudios moleculares.	Ninguno	E-Trastornos de lípidos 35-Trastornos del metabolismo vitamina A 89-Trastornos del metabolismo de fosfolípidos no mitocondriales. A. Trastornos de compuestos de nitrógeno: 5-Trastornos del metabolismo de colina. E-Trastornos de lípidos 93-Trastornos del metabolismo de fosfoinositoles.
	Colesterol y ácidos biliares. Metabolismo bilirrubinas y transporte biliar.	Colesterol Ácidos biliares	Oxisteroles, ácidos biliares en plasma. Perfil de ácidos Est.Moleculares.	Reemplazo de ácidos biliares.	E-Trastornos de lípidos 95-Trastornos de la biosíntesis del colesterol 97-Trastornos de la síntesis de ácidos biliares 99.Trastornos del metabolismo de bilirrubina y del transporte biliar.
	Desórdenes esteroideos y de vitamina D.	Glucocorticoides Mineralocorticoides Esteroides andrógenos	Medición de hormona en plasma.	Sustitución hormonal.	96-Trastornos del metabolismo esteroideo 36-Trastornos del metabolismo de la vitamina D.
	Factores de coagulación Vitamina K		Investigación de la coagulación.	Suplementación de factores Vitamina K	B-Trastornos de vitaminas, metales y minerales: 38-Trastornos del metabolismo de vitamina K

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
II.3. Tráfico y procesamiento celular: Casi todas las moléculas alcanzan sus ubicaciones intracelulares en virtud de sofisticados sistemas de transporte y entrega, entre los cuales el aparato de transporte de membrana intracelular es crucial. Un modelo particular de señalización y metabolismo ocurre en la sinapsis que usa un orgánulo independiente, la vesícula sináptica.					
La mayoría de estos trastornos comparten características con los trastornos II.2.	Defectos de la glicosilación (CDG) (>100)	Proteína N Glicosilación, O-Glicosilación, Glicosilación lipídica, Dolicol, Anclaje GPI, Desglicosilación.	Transferrina en suero y análisis de apolipoproteína C-III. Glicómica Estudios moleculares	No tratable excepto MPI, DPAGT1, GFPT1 y PGM1-CDG.	I-Trastornos congénitos de la glicosilación Del 115 al 130
1.- Solo algunos tienen marcadores metabólicos 2.- La mayoría tienen presentación multisistémica. 3.- Involucran el SNC. 4.-La mayoría presentes como enfermedades crónicas o progresivas independientes del alimento o eventos intercurrentes. 5.- No son tratables 6.-El diagnóstico se basa principalmente en secuenciación de exoma/genoma.	Defectos de vesiculación intracelular, tráfico, procesamiento de moléculas complejas y los procesos de control de calidad (plegamiento de proteínas y autofagia)	Múltiples trastornos: <i>SNAP 29</i> , <i>AP5Z1</i> , <i>CHMP2B</i> Rabenosyn-5 Síndromes de Senda, Vici...	Secuenciación de exoma/genoma.	No tratables	D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 79-Trastornos del control de calidad de proteína mitocondrial. 80-Otros trastornos en la homeostasis mitocondrial (tráfico, deficiencia TRAK) G-Enfermedades de depósito: 100.Trastornos de autofagia I-Trastornos congénitos de la glicosilación: 128-Trastornos de la glicosilación del tráfico vesicular. 129-Trastornos de la homeostasis de Golgi.
	Trastornos del ciclo vesicular sináptico (SV).	Múltiples defectos: Estructura y composición de la vesícula sináptica, procesos exocíticos y endocíticos, interacciones proteínas.	Secuenciación de exoma/genoma.	No tratables.	A-Trastornos de compuestos de nitrógeno: 10-Trastornos del metabolismo de monoaminas (VMAT2,DNAJC12) D- Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 79-Trastornos del control de calidad de proteína mitocondrial. (PINK1) E-Trastornos de lípidos: 93-Trastornos del metabolismo de fosoinositol(deficiencia sinaptojanina 1) G-Enfermedades de depósito: 100-Trastornos de autofagia (SNX14,SPG11) 101-Lipofuscinosis neuronal ceroida (CLN4)
	Deficiencias de t-RNA sintetasas	Mito t-RNA, Cito t-RNA, Mit/cit t-RNA (KARS y GARS)	Secuenciación de exoma/genoma.	No tratables	D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 73-Trastornos mitocondriales del tRNA

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
	Trastornos del metabolismo de	Ribosomopatías Metilación y reparación del ADN.	Secuenciación de exoma/genoma. Interferón (AGS)	No tratables	A-Trastornos de compuestos de nitrógeno: 3-Trastornos del metabolismo de nucleótidos D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 71-Ribosomopatías mitocondriales.
III. Trastornos relacionados principalmente con el metabolismo energético:	El diagnóstico puede orientarse mediante pruebas funcionales que miden glucosa, lactato, cetonas y otras moléculas energéticas (AA,ácidos orgánicos, acilcarnitinas) en sangre, LCR y orinas; y confirmadas por ensayos enzimáticos y pruebas moleculares.				
III.1 Transportadores de membrana de moléculas energéticas:	El cuadro clínico y el tratamiento dependen de la expresión específica del tejido (enterocitos, hepatocitos, células beta pancreáticas, células tubulares renales, BHE, células gliales,etc) y la especificidad del sustrato (glucosas,lactato,cetonas,creatina,carnitina,etc) del transportador afectado.				
Glucosa, lactato, piruvato y cuerpos cetónicos son las moléculas más importantes involucradas en los defectos de transportadores energéticos. El transportador de soluto (SLC) el gen <i>SLC2</i> y <i>SLC5</i> codifica la familia de transportadores de glucosa, mientras el gen <i>SLC16</i> codifica la familia de transportadores monocarboxilato (MCTs).	Glucotransportadores monosacárido. Transportadores monocarboxilato	SGLT1 (<i>SLC5A1</i>), SGLT2 (<i>SLC5A2</i>), glucotransportador dependiente de sodio. GLUT1 (<i>SLC2A1</i>) (cerebral) GLUT2 (<i>SLC2A2</i>) (célula B pancreática,hepatocito, enterocito) MCT1 (<i>SLC16A1</i>), transporte de lactato, piruvato, cetonas. MCT12 (<i>SLC16A12</i>) Transporte de creatina MCT8/ <i>SLC16A2</i> Transportador triyodotironina	Glucosuria,Melituria, prueba de tolerancia a . Hipoglucorraquia Alteración de la homeostasis de la glucosa. Tubulopatía Hiperinsulinismo inducido por ejercicio. Cetoacidosis. Daño muscular. Creatinina disminuida en plasma y roina. Bajo pico de creatina cerebral. T3 alta y T4, TSH bajas. (Síndrome de Allan-Herndon-Dudley)	Dieta especial Diazóxido Creatina Análogos de T3	C-Trastornos de carbohidratos: 34-Trastornos del metabolismo de vitamina C 46-Trastornos del transporte y absorción de carbohidratos E-Trastornos de lípidos: 84.Trastornos del metabolismo de cuerpos cetónicos: Deficiencia de transportador monocarboxilato y superactividad. A-Trastornos de compuestos de nitrógeno: 4-Trastornos del metabolismo de creatina: Deficiencia de transportador de creatina. No se incluyen en la nosología de Ferreira

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
III.2 Defectos de energía citoplasmática:	El diagnóstico generalmente es fácil de sospechar sobre una base clínica además de pruebas funcionales en glicólisis y defectos de glucógeno y con espectroscopía cerebral para defectos de creatina (H-NMR).				
	Defectos de glucólisis y de las vías de fosfato de pentosa. Defectos de glucógeno. Síntesis y catabolismo. Defectos del metabolismo de la creatina Trastornos de insulina	Todas las enzimas Moléculas complejas de almacenamiento. Síntesis de creatina. Transporte de creatina. Secreción de insulina. Transporte de insulina.	Anemia hemolítica Glucosa, lactato, cuerpos cetónicos, creatina quinasa, ácido úrico. Creatina baja en plasma. Creatinina urinaria baja. Bajo pico de creatina en espectroscopia. Glucosa, lactato, KB,NH3, AA,OA, Insulina, péptido C.	Dieta especial Maicena Creatina Glucagón Diazóxido, Ocreótide, Cirugía.	C-Trastornos de carbohidratos: 49.Trastornos de la vía fosfato de pentosa y metabolismo de poliol. 53.Trastornos de glucólisis C-Trastornos de carbohidratos: 51-Enfermedades por depósito de glucógeno 52-Trastornos de gluconeogénesis Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. A-Trastornos de compuestos de nitrógeno: 4-Trastornos del metabolismo de creatina C-Trastornos de carbohidratos: 50-Trastornos de la secreción y señalización de la insulina.
III.3. Defectos mitocondriales	Son clínicamente diversas y pueden presentarse a cualquier edad. Pueden manifestarse de una manera específica de tejido o multisistémica, pero con mayor frecuencia afectan los órganos con las mayores demandas energéticas; como el cerebro, el músculo esquelético, los ojos y el corazón.				
Metabolismo oxidativo general: capacidad de generar componentes energéticos del ciclo de Krebs y del complejo piruvato deshidrogenasa que alimentan la vía de la fosforilación oxidativa.	Oxidación de ácidos grasos	Ciclo de carnitina. Defectos de la β -oxidación. Tango II. Deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa. Defectos de riboflavina	Pruebas funcionales, AAC, OA, carnitina. Acilcarnitinas. Estudios enzimáticos/ moleculares.	Dieta Carnitina Riboflavina	E-Trastornos de lípidos: 82-Trastornos del metabolismo de carnitina 83-Trastornos de oxidación y transporte de ácidos grasos. B-Trastornos de vitaminas, cofactores, metales y minerales: 30-Trastornos del metabolismo de riboflavina.

CATEGORIAS Clasificación simplificada	GRUPOS DE ENFERMEDADES	PRINCIPALES ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO	CATEGORIA/GRUPO Clasificación Nosológica
Tiamina (para descarboxilación oxidativa), Biotina (para carboxilación), Riboflavina (para oxidación de ácidos grasos mitocondrial) son cofactores cruciales en estos procesos. Cadena respiratoria; alrededor de 290 genes registrados clasificados en 5 categorías generales de acuerdo a Frazier Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de este gran grupo han sido constantemente reevaluadas.	Metabolismo de cetonas. Oxidación piruvato/lactato. Ciclo de Krebs Subunidades OXPHOS, factores de ensamblaje y acarreadores de electrones. Mantenimiento mtDNA, expresión mtDNA, mtaminoacilRNA sintetasa. Cofactores enzimáticos. Homeostasis y control de calidad mitocondrial.	Cetogénesis Cetolisis PC,PDC,MPC. Defectos de tiamina, Defectos de biotina. Alrededor de 190 genes de enfermedades mitocondriales caen en esta categoría, con un rol principal en la biogénesis de OXPHOS. Se han descrito mutaciones patogénicas en todos los 37 genes de mtDNA y en todas la tRNA sintetisas (19 genes)	Anion Gap Cuerpos cetónicos Lactato, piruvato, aminoácidos, cuerpos cetónicos, ácidos orgánicos, acilcarnitinas. Lactato, ácidos orgánicos. Estudios bioquímicos en sangre, orina y LCR. Estudios de DNA. Estudios patológicos y bioquímicos de tejidos incluyendo ensayos funcionales Fibroblastos Neuroimagen	Dieta especial Dieta especial Ninguno Solo algunas son tratables hasta el momento: Vitaminas Coenzima Q	E-Trastornos de lípidos: 84-Trastornos del metabolismo de cuerpos cetónicos. D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 54-Trastornos del metabolismo de piruvato. C-Trastornos de carbohidratos: 52-Trastornos de gluconeogénesis: deficiencia de piruvato carboxilasa. B-Trastornos de vitaminas, cofactores, metales y minerales: 29-Trastornos del metabolismo de tiamina- 28-Trastornos del metabolismo de biotina. D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 55-Trastornos del ciclo de Krebs D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 58-68-Trastornos de subunidades complejas y ensamblaje. 69-Trastornos de depleción de DNA mitocondrial, delección múltiples o comunicación intergenómica. 70-Trastornos de la transcripción mitocondrial y procesamiento de transcrito. 71-Ribosomopatías mitocondriales 72-Trastornos de factores de traslación mitocondrial. 73-74-Trastornos de tRNA mitocondrial 75-76-Trastornos de fisión y fusión mitocondrial. 77-Trastornos del metabolismo fosfolipídico mitocondrial. 78-80-Trastornos de proteínas mitocondriales de control de calidad de homeostasis. 81-Deficiencias primarias de CoQ10 B-Trastornos de vitaminas, cofactores, metales y minerales: 25-Trastornos de ácido lipoico y metabolismo del sulfuro de hierro. 29-Trastornos del metabolismo de tiamina. D-Trastornos mitocondriales del metabolismo energético: 57-Trastornos de transportadores mitocondriales.

Anexo1. Traducida al español de versión original “Table 1 Simplified classification of inborn errors of metabolism” del artículo: Saudubray J-M, Mochel F, Lamari F, Garcia-Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. J Inherit Metab Dis. 2019;42:706–727. <https://doi.org/10.1002/jimd.12086>