



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

“Caracterización clínica, bioquímica y etiológica de los errores innatos del metabolismo que afectan el hígado en pacientes pediátricos atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.”

**TESIS PRESENTADA POR
Dra. Ana Karen Fernández Sánchez**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

ASESOR (ES)

Dr. Jaime Asael López Valdez

Dra. Minerva Hernández Ramírez

Dra. Nadine Frank Márquez

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales

Aguascalientes, Ags. febrero 2021

AUTORIZACIONES



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Aguascalientes, Ags. a 18 de noviembre de 2020

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente de tercer año de pediatría ANA KAREN FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, con relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Caracterización clínica, bioquímica y etiológica de los errores innatos del metabolismo que afectan el hígado en pacientes pediátricos atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.”

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. Jaime Asael López Valdéz

ASESOR DE TESIS


Dra. Minerva Hernández Ramírez

ASESORA DE TESIS



DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. VÍCTOR ANTONIO MONROY COLÍN

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

DR. ERNESTO OBREGÓN ZUÑIGA

PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO DE PEDIATRÍA

DR. JAIME ASael LÓPEZ VALDÉZ

MÉDICO ADSCRITO DEL POSGRADO DE PEDIATRÍA

ASESOR DE TESIS

DRA. MINERVA HERNÁNDEZ RAMÍREZ

MÉDICO ADSCRITO DEL POSGRADO DE PEDIATRÍA

ASESORA DE TESIS



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/092/20

Aguascalientes, Ags., a 29 de Octubre de 2020

**DRA. ANA KAREN FERNANDEZ SANCHEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión Virtual (por contingencia) del día 22 de Octubre de 2020, con número de registro 2020-R-35, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"CARACTERIZACION CLINICA, BIOQUIMICA Y ETIOLOGICA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO QUE AFECTAN EL HIGADO EN PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS EN EL CHMH"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/082/20

Aguascalientes, Ags., a 29 de Octubre de 2020

DRA. ANA KAREN FERNANDEZ SANCHEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

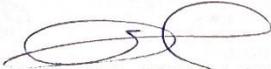
En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión Virtual (por contingencia) del día 22 de Octubre de 2020, con número de registro **2020-R-35**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

CARACTERIZACION CLINICA, BIOQUIMICA Y ETIOLOGICA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO QUE AFECTAN EL HIGADO EN PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS EN EL CHMH

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a Dios, por permitirme ser especialista, por confiarme la vida de los seres más indefensos, pero también los más fuertes: los niños.

A las instituciones que me formaron: Benemérita Universidad Autónoma de Aguascalientes y Centenario hospital Miguel Hidalgo.

A mis maestros y tutores de tesis: por enseñarme que el paciente siempre es primero y transmitir sus conocimientos para que yo aprendiera.

A mis compañeros: Gaby, Magy, Sam, Cristy, Robert y Fer, seis desconocidos que rápidamente se volvieron amigos, porque juntos compartimos momentos felices y amargos, pero siempre estuvimos apoyándonos para salir adelante.

A mis hermanos: Jesús, Daniel y Mariana, quienes me han acompañado a lo largo de este camino.

A mis abuelos: Sarita y Miguel, por siempre estar alcance de una llamada y por sus oraciones diarias.

A mi futuro esposo y amor de mi vida: Rodrigo, por permanecer a mi lado a pesar de las dificultades en este trayecto, por siempre darme una palabra de aliento e incentivar me a seguir adelante.

A mi padre: Efraín, por estar presente en la primera etapa de este mi recorrido por la medicina, porque, aunque no estemos cerca siempre estás en mi corazón.

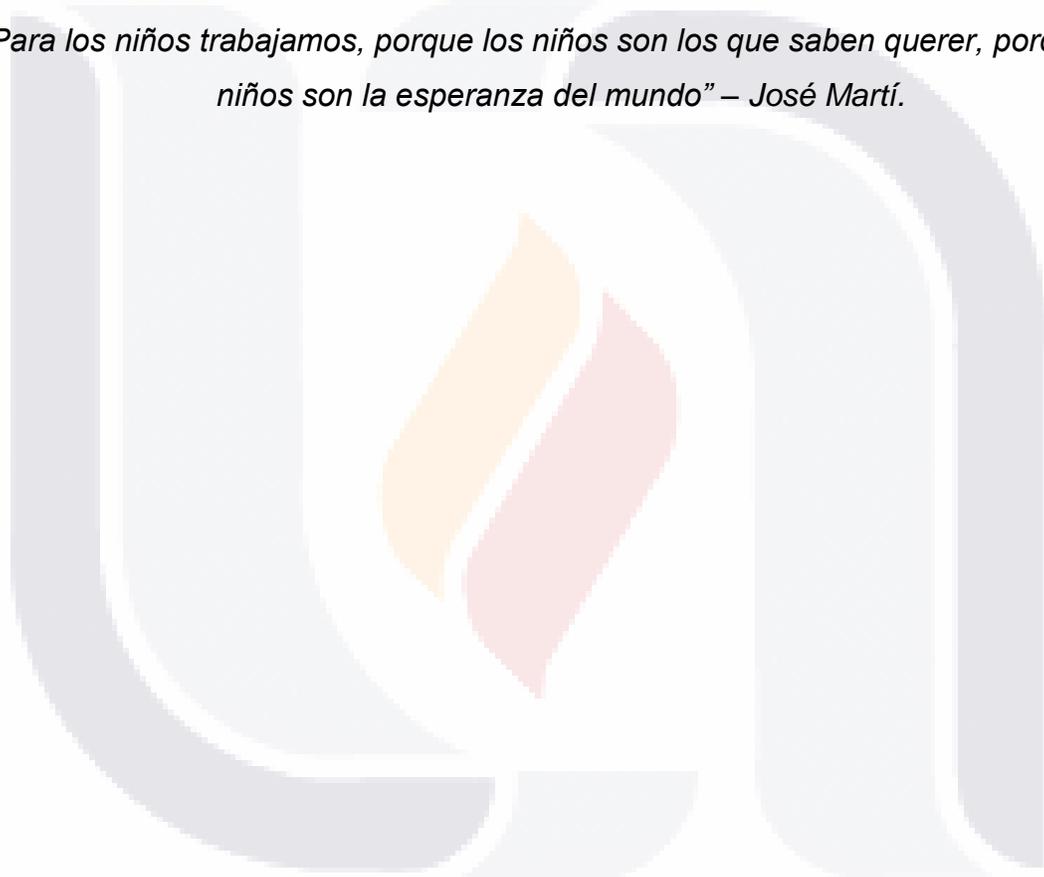
Pero sobre sobre todo a la mejor mujer que tengo el placer de conocer: mi madre, Tere, quien ha caminado conmigo de la mano a lo largo de estos 10 años dándome su apoyo incondicional, sin ti nada de esto hubiera sido posible, este logro es tuyo.

Los amo con el alma, Gracias infinitas.

DEDICATORIA

A todos los niños, por no conocernos y aun así poner su vida en nuestras manos.

“Para los niños trabajamos, porque los niños son los que saben querer, porque los niños son la esperanza del mundo” – José Martí.



INDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS	4
INDICE DE FIGURAS	4
ACRÓNIMOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	8
CAPÍTULO I	9
MARCO TEÓRICO	9
Fisiopatología	9
Clasificación	10
Enfermedades peroxisomales	17
Defectos Enzimáticos Únicos	18
Errores innatos del metabolismo por intoxicación	19
Errores innatos del metabolismo energético.....	20
Tamiz neonatal	23
Métodos diagnósticos	24
Patología hepática en enfermedades metabólicas	26
Hepatopatía colestática en la primera infancia	27
Necrosis hepatocelular en la primera infancia	28
Necrosis hepatocelular en la segunda infancia	28
Fracaso hepático agudo	28
Hepatomegalia	28
Cirrosis	29
Galactosemia	37
Déficit de α 1-antitripsina	37
Déficit de citrina	37
Xantomatosis cerebrotendinosa	38

Hepatopatía colestática en la segunda infancia.....	38
Enfermedad de Byler.....	39
Las mutaciones en el gen <i>ABCB11</i> (<i>CIF2</i>).....	39
Las mutaciones en <i>ABCB4</i> (<i>CIF3</i>).....	39
<i>CIF4</i> deficiencia de 3β-hidroxi-λ5-C27	40
Fibrosis quística.....	40
Tirosinemia tipo I	40
Enfermedad de Niemann-Pick.....	41
Enfermedades peroxisomales	41
Defectos síntesis ácidos biliares.....	41
LCHAD (3 hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	42
Síndrome de Alagille	42
Hepatitis aloinmune fetal	42
Defectos del ciclo de la urea.....	43
Defectos de la cadena respiratoria	43
Defectos de la β-oxidación de los ácidos	43
Deficiencia de isomerasa de fosfomanosa	44
TRATAMIENTO	44
Tratamiento Agudo	46
CAPÍTULO II.....	47
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	47
JUSTIFICACIÓN.....	47
OBJETIVOS:.....	48
PRIMARIO:.....	48
SECUNDARIOS:	48
CAPÍTULO III.....	49
TIPO DE ESTUDIO.....	49
DISEÑO.....	49
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	49
CRITERIOS DE INCLUSION.....	49

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	49
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	49
INDEPENDIENTES.....	49
DEPENDIENTES.....	49
TIPO DE ESTUDIO:.....	53
TAMAÑO DE LA MUESTRA:.....	53
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	53
1.- Estadística descriptiva.....	53
2.- Estadística inferencial:.....	53
CAPITULO IV.....	54
RESULTADOS	54
DISCUSIÓN:	69
CONCLUSIÓN:	72
GLOSARIO	73
BIBLIOGRAFIA:	74
ANEXOS	A

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas de enfermedades de almacenamiento lisosómico11

Tabla 2. Laboratorios iniciales para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo 26

Tabla 3. Aproximación diagnóstica a las enfermedades metabólicas que afectan al hígado según su principal forma de presentación 31

Tabla 4. Frecuencia de consanguinidad y endogamia.....56

Tabla 5. Antecedentes familiares para la misma enfermedad 56

Tabla 6. Distribución de las manifestaciones neurológicas62

Tabla 7. Distribución de las manifestaciones en habitus exterior62

Tabla 8. Distribución de las alteraciones inmunológicas y en sistema hematopoyético63

Tabla 9. Distribución de alteraciones respiratorias63

Tabla 10. Distribución por grupos de enfermedad y sus manifestaciones.....64

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología general de los errores innatos del metabolismo9

Figura 2. Fisiopatología de las esfingolipidosis 14

Figura 3. Colestasis en la infancia. Aproximación etiológica 27

Figura 4. Distribución de sexo55

Figura 5. Distribución por diagnósticos57

Figura 6. Distribución de diagnósticos por grupo de enfermedad58

Figura 7. Distribución de los pacientes con alteraciones digestivas58

Figura 8. Frecuencia de las alteraciones digestivas59

Figura 9. Alteraciones de laboratorio en pacientes con diagnóstico de EIM y afección hepática60

Figura 10. Distribución de métodos diagnósticos por imagen y confirmatorios en pacientes con EIM.....61

Figura 11. Distribución de mejoría y progresión en pacientes con errores innatos del metabolismo 65

Figura 12. Supervivencia por método de estimación de Kaplan Meier.....66

Figura 13. Supervivencia estimada por grupos de enfermedad67

Figura 14. Distribución de muertes en pacientes con EIM68

ACRÓNIMOS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

BT: Bilirrubina total

CHMH: Centenario hospital Miguel Hidalgo

EIM: Errores innatos del metabolismo

FA: Fosfatasa alcalina

GALT: Gen que codifica para la galactosa 1 fosfato

GGT: Gama glutamil transpeptidasa

INP: Instituto Nacional de pediatría

LSD: Enfermedades de almacenamiento lisosómico

MPS: Mucopolisacaridosis

RNV: Recién nacidos vivos

UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León

RESUMEN

Introducción: Existen aproximadamente mil trastornos y mecanismos metabólicos hereditarios conocidos como errores innatos del metabolismo (EIM), con una incidencia 1 en 1,500 nacimientos, y gracias al tamiz y diagnóstico prenatal se ha permitido agilizar su detección y manejo. Dentro de sus manifestaciones se encuentran las gastrointestinales, con mayor importancia las que afectan el hígado.

Objetivo: Describir las características clínicas, bioquímicas y etiológicas de los errores innatos del metabolismo que involucran el hígado en pacientes pediátricos del CHMH. **Material y métodos:** Se desarrollo un estudio descriptivo, observacional y analítico, en pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo y afección hepática en el CHMH. **Resultados:** Se detectaron pacientes con afección hepática, con una edad media al diagnóstico de 27 meses, teniendo una edad mínima de 1 mes y máxima de 96 meses. Su presencia es más frecuente en hombres. El diagnóstico por grupo de enfermedad más frecuente son las enfermedades por almacenamiento lisosomal, específicamente las mucopolisacaridosis. Las manifestaciones gastrointestinales estuvieron presentes en 87.5% de los pacientes, donde predominó la hepatomegalia en un 54.3%. Las alteraciones bioquímicas más frecuentes con aquellas que reflejan inflamación hepática y colestasis, con elevación de: AST, ALT, GGT, FA, y BT en un 25%. El método confirmatorio más utilizado fue el exoma y el diagnóstico clínico en un 79.2% y 54.2% respectivamente, la mortalidad fue el 12.5%. **Conclusiones:** Nuestro objetivo, es generar información para *elaborar una ruta diagnóstica aplicable* en el hospital y mejorar la sospecha clínica en el médico tratante, esperando disminuir la edad al diagnóstico mediante la implementación oportuna de otros métodos como el tamiz metabólico ampliado.

Palabras clave: errores innatos del metabolismo, hígado, manifestaciones hepáticas.

ABSTRACT

Background: There are approximately one thousand rare hereditary metabolic disorders and mechanisms. Inborn errors of metabolism (IEM) are individually rare, but collectively numerous, occurring in 1 in 1,500 births, neonatal screening and prenatal diagnosis has allowed presymptomatic diagnosis for some of them. Among its manifestations are the gastrointestinal ones, with greater importance those that affect the liver. **Objective:** To describe the clinical, biochemical and etiological characteristics of innate errors of metabolism that involve the liver in pediatric patients at the CHMH. **Material and methods:** A descriptive, observational and analytical study was developed in patients with follow-up by the genetics consultation with a diagnosis of innate error of metabolism and liver disease at the CHMH. **Results:** The mean age at diagnosis was 27 months, with a minimum age of 1 month and a maximum age of 96 months. Its presence is more frequent in men. The most frequent diagnosis by group of disease is lysosomal storage diseases, specifically mucopolysaccharidoses. Gastrointestinal manifestations were present in 87.5% of the patients, where hepatomegaly predominated in 54.3%. The most frequent biochemical alterations are those that reflect liver inflammation and cholestasis, with elevation of: AST, ALT, GGT, FA, and BT by 25%. The most used confirmatory method was the exome and the clinical diagnosis in 79.2% and 54.2% respectively. **Conclusions:** Our objective is to generate information to develop a diagnostic route applicable in the hospital and improve clinical suspicion in the treating physician, hoping to reduce the age at diagnosis through the timely implementation of other methods such as the expanded metabolic screen.

Key words: innate errors of metabolism, liver, hepatic manifestations.

INTRODUCCIÓN

Existen aproximadamente mil trastornos y mecanismos metabólicos hereditarios raros. Los errores innatos del metabolismo (EIM) son individualmente raros, pero colectivamente numerosos, ocurren en 1 de cada 1,500 nacimientos, el tamiz neonatal y el diagnóstico prenatal ha permitido el diagnóstico presintomático para algunos EIM. ¹

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) se han realizado algunos estudios sobre tamiz que han arrojado datos sobre la prevalencia de los EIM en el país; Vela Amieta et al. (2008-2012), reportaron las frecuencias de 57 enfermedades, donde, los trastornos endocrinológicos son los más numerosos, siendo el más frecuente el hipotiroidismo congénito 1:2,000 RN, seguido de las acidemias orgánicas. A su vez hubo importantes variaciones regionales y poblacionales demostrando la enorme diversidad genética del ser humano y de la complejidad de su extensión poblacional y territorial.⁸⁸

Un estudio retrospectivo realizado por Ibarra González et al. (2014), incluyó 204 casos diagnosticados con algún EIM (defectos de los aminoácidos, trastornos de la B oxidación de los ácidos grasos y acidurias orgánicas) de enero del 2000 a diciembre de 2012 en el INP, reportó 102 pacientes con acidurias orgánicas de los cuales 54 se debían a acidemia metilmalónica , 100 con aminoacidopatías de los cuales 30 eran portadores de enfermedad de orina de jarabe de arce y 2 con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos, 1 con deficiencia de 3-hidroxi-acilCoA deshidrogenasa de cadena larga y 1 de cadena media. ⁸⁹

La edad promedio de inicio de los síntomas fue de 7.5 meses y la edad promedio al diagnóstico fue de 2.1 meses. Los principales datos clínicos fueron predominantemente neurológicos y gastrointestinales donde destacan retraso psicomotor (115), crisis convulsivas (102), hipotonía (101), rechazo al alimento (80), desnutrición (72), hepatoesplenomegalia (48) e ictericia (27).⁸⁹

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CAPÍTULO I.

MARCO TEÓRICO

Fisiopatología

Los errores innatos del metabolismo tienen una herencia autosómica recesiva, aunque se han visto casos de herencia dominante y herencia ligada al X, y un grupo por mutaciones en el ADN mitocondrial. ⁽¹⁾

La fisiopatología se basa en que las mutaciones confieren pérdida o ganancia de la función de enzimas o transportadores, el bloqueo de la vía bioquímica relevante resultante de las causas del defecto genético, acumulación del sustrato o desvío del flujo metabólico a otras vías, así como la deficiencia del producto, son las causantes de los signos y síntomas de la enfermedad (Figura 1). ⁽²⁾

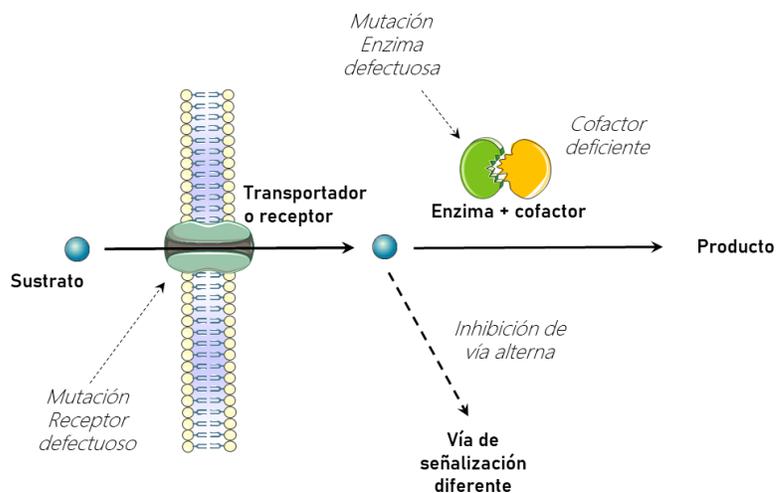


Figura 1. Fisiopatología general de los errores innatos del metabolismo.

Clasificación

Han existido, a lo largo del tiempo de investigación de estas enfermedades, diferentes clasificaciones basadas en el sustrato acumulado, grupos de enzimas afectadas, vías defectuosas o presentación clínica. La más aceptada actualmente es la clasificación de la Sociedad para el estudio de los Errores Innatos del Metabolismo (SSIEM), la cual se centra en los principales sustratos en que se efectúa. ⁽³⁾

Errores innatos del metabolismo por alteración en el catabolismo de moléculas complejas

Tanto los peroxisomas como los lisosomas catalizan varias funciones metabólicas indispensables en la biología celular. Cuando estos orgánulos están dañados, conducen a varios trastornos metabólicos pediátricos distintos. Ambos orgánulos pueden producir una variedad de enfermedades que afectan a múltiples sistemas de órganos con una variedad de presentaciones. Clínicamente, estos individuos presentan enfermedad neurológica con hipotonía, epilepsia y polimicrogiria, enfermedad hepática con colestasis y otras manifestaciones sistémicas. ⁽⁴⁾

Enfermedades lisosomales

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal (LSD) son un subgrupo significativo de los errores innatos del metabolismo que se caracterizan por la acumulación inicial de macromoléculas específicas o compuestos monoméricos dentro de los orgánulos del sistema endosómico-autofágico-lisosómico. La presentación clínica clásica de un LSD es una enfermedad neurodegenerativa de la infancia / niñez, pero también se presentan variantes de inicio en adultos. Las características moleculares y clínicas de las principales enfermedades de almacenamiento lisosómico se resumen en la siguiente tabla 1. ^(5,6)

Tabla 1. Causas de enfermedades de almacenamiento lisosomal			
Mecanismo	Ejemplos	Defecto de la proteína	Órganos afectados
Deficiencias de enzimas lisosomales	Aspartylglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa (glucosilasparaginasa, AGA)	Esqueleto, tejido conectivo
	Gaucher tipos 1, 2 y 3	β -glucocerebrosidasa (GBA)	Bazo/hígado, médula ósea
	Krabbe (leucodistrofia de células globoides)	Galactocerebrosidasa (GALC)	Corazón
	Mucopolisacaridosis	Las enzimas implican en el catabolismo de mucopolisacáridos	Cartílago, hueso, corazón, pulmones
	Deficiencia de sulfatasa múltiple	SUMF1 (enzima generadora de formilglicina necesaria para activar las sulfatasas)	Bazo/hígado, hueso, piel
	Pompe	α -glucosidasa (GAA)	Músculo esquelético

Tabla 1. Causas de enfermedades de almacenamiento lisosomal			
Mecanismo	Ejemplos	Defecto de la proteína	Órganos afectados
Defecto de tráfico de enzimas lisosomales	Mucopolidosis tipo II (enfermedad de células I)	N- acetil glucosamina fosforil transferasa α / β (GNPTAB)	Esqueleto, corazón
	Mucopolidosis tipo IIIA (polidistrofia pseudo-Hurler)	N- acetil glucosamina fosforil transferasa α / β (GNPTAB)	Esqueleto, corazón
Defectos en proteínas lisosomales no enzimáticas solubles	Enfermedad de Niemann-Pick tipo C2	NPC2 (proteína soluble de unión al colesterol)	Hígado
	Trastorno de almacenamiento de ácido siálico libre	Sialina (transportador de ácido siálico, SLC17A5)	Hígado / bazo, esqueleto
	Enfermedad de Niemann-Pick tipo C1	NPC1 (proteína de membrana involucrada en el transporte de lípidos)	Hígado
Trastornos lisosomales enigmáticos	Lipofuscinosis ceroides neuronales (NCL, incluida la enfermedad de Batten)	Grupo disperso de enfermedades con defectos genéticos en genes aparentemente no relacionados, no todos los cuales están asociados con el sistema lisosomal.	

Esfingolipidosis

Los esfingolípidos se encuentran en las membranas plasmáticas de las células eucariotas. Durante la biosíntesis o la degradación de los esfingolípidos se forman esfingolípidos de una cola menos complejos, como la esfingosina y esfingosina-1-fosfato. Durante el mantenimiento celular, las fracciones de membrana se internalizan y digieren dentro de los compartimentos ácidos de la célula por una gran cantidad de diferentes proteasas y lipasas. La degradación endo-lisosómica de los esfingolípidos que se originan en la membrana plasmática es estrictamente secuencial. ^(7,8)

Por lo tanto, un defecto genético para una enzima individual, o para uno de los cofactores esenciales para la digestión de membrana, las llamadas proteínas activadoras de esfingolípidos, puede conducir a un bloqueo en la degradación de los esfingolípidos. ⁽⁹⁾

A menudo las formas graves de la esfingolipidosis, implica neuropatía y muerte durante la infancia, las formas más leves de las esfingolipidosis no están acompañadas de neuropatía, tienen un inicio posterior y una mayor esperanza de vida. Las formas intermedias tienen un fenotipo leve no neuropático que evoluciona a fenotipo severo con el tiempo. ⁽¹⁰⁾

La mayoría de las esfingolipidosis, como las enfermedades de Fabry, Gaucher, Sandhoff y Tay-Sachs, surgen de mutaciones autosómicas recesivas en las enzimas responsables de la degradación de especies de esfingolípidos individuales. También pertenecen a este grupo la familia de las enfermedades de Niemann-Pick (NP). ⁽⁹⁾

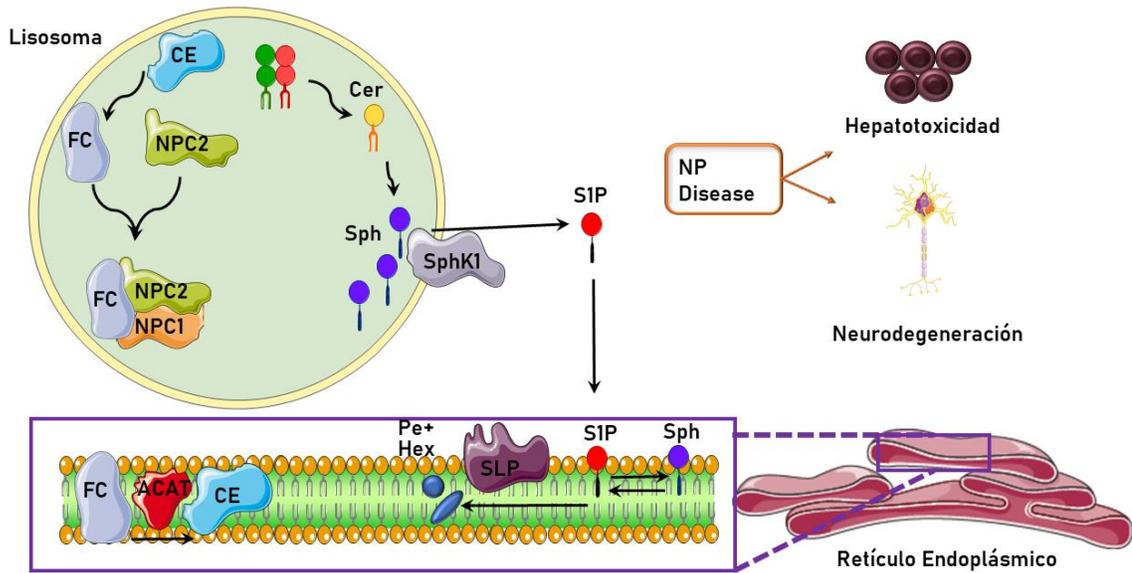


Figura 2. Los esfingolípidos de la membrana plasmática se internalizan. Esos esfingolípidos que no son objeto de reciclaje deben catabolizarse en el lisosoma primero para ceramida y luego a esfingosina a medida que avanzan a través de la vía endolisosómica. La esfingosina se exporta desde el endosoma, donde las esfingosina quinasa la fosforilan a S1P. En el retículo endoplásmico, la S1P puede ser degradada por la liasa S1P, nuevamente a la esfingosina y reutilizada en la vía de rescate de los esfingolípidos. Sin embargo, en la APN, además de la característica acumulación de colesterol, existe una acumulación de esfingosina que contribuye a la biología celular y la patología de la enfermedad por NP.

La enfermedad de Gaucher es la esfingolipidosis más común, que induce el almacenamiento de glucolípidos en los lisosomas, típicamente dentro de las células del sistema de macrófagos-monocitos. Las manifestaciones incluyen hepatoesplenomegalia; enfermedad ósea y hematológica severamente debilitante; y, en los casos más graves, afectación del sistema nervioso central. ⁽¹¹⁾

La enfermedad de Niemann-Pick es un trastorno de almacenamiento de lípidos, que afecta más comúnmente a los bebés, existen dos tipos principales: tipo A (la forma infantil aguda, clínicamente se caracteriza principalmente por la falta de crecimiento) y la hepatoesplenomegalia, también como trastornos neurodegenerativos rápidamente progresivos. El tipo B es más leve, menos común, forma crónica, no neurológica, que se manifiesta principalmente con hepatoesplenomegalia, crecimiento retraso, e infecciones pulmonares y disnea. ⁽¹²⁾

La enfermedad de Fabry resulta de la actividad deficiente de la enzima a-galactosidasa, Por lo general, afecta a pacientes masculinos con síntomas que se manifiestan en la infancia o adolescencia con acroparestesia, angioqueratomas, anhidrosis, hipohidrosis o (raramente) hiperhidrosis, opacidades corneales y lenticulares y proteinuria. ⁽¹³⁾

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas causadas por deficiencias de las enzimas lisosómicas requeridas para la descomposición de los glicosaminoglicanos. ⁽¹⁴⁾

Las MPS se caracterizan por manifestaciones clínicas progresivas y sistémicas. A pesar de su heterogeneidad bioquímica y genética, los diferentes tipos comparten características clínicas clave en diversas combinaciones, incluida la displasia articular y esquelética con rigidez (excepto MPS IV donde hay laxitud) y dolor, rasgos faciales toscos, opacidad corneal, hernias inguinales o abdominales, infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, enfermedad valvular cardíaca, síndrome del túnel carpiano y afectación neurológica variable. Estas características generalmente aparecen en los primeros meses de vida para las formas graves y en la primera infancia para las formas más atenuadas, pero a menudo se subestiman y generalmente se tienen en cuenta solo cuando son claramente evidentes. ⁽¹⁵⁾

A continuación, se describen los tipos de MPS más frecuentes:

MPS I: El síndrome de Hurler es la forma más grave, con pacientes no tratados que generalmente mueren dentro de la primera década de la vida. La combinación de las anomalías esqueléticas, conocidas colectivamente como disostosis múltiple, se detectan radiológicamente en el primer año de vida; sin embargo, los hallazgos anormales en los rayos X generalmente se detectan después de diagnóstico clínico. Para los pacientes identificados mediante tamiz neonatal, la aparición de los síntomas esqueléticos en las radiografías pueden ser una confirmación adicional del diagnóstico. Aunque Hurler-Scheie y Scheie se denominan típicamente formas

intermedias y leves de MPS I, los fenotipos todavía están presentes en un espectro continuo de síntomas, tanto físicos como neurológicos. ^(16,17)

MPS II: (Síndrome de Hunter) es un trastorno recesivo ligado a X, los síntomas físicos del síndrome de Hunter varían ampliamente, dependiendo del fenotipo clínico. Muchos síntomas somáticos, incluyendo hepato-esplenomegalia y afectación cardíaca, ocurren en ambos pacientes graves y atenuados, aunque generalmente se presentan más tarde en pacientes atenuados. El retraso del crecimiento generalmente no comienza hasta que un niño tenga entre 3 y 4 años de edad en formas leves, y el deterioro temprano del SNC en pacientes con un fenotipo más severo a menudo comienza poco después del diagnóstico inicial. ^(18,19)

MPS III: (Síndrome de Sanfilippo) es un trastorno autosómico recesivo, dado que muchos pacientes con MPS III presentan complicaciones somáticas relativamente leves, se cree que este trastorno tiene una alta tasa de diagnósticos erróneos y subdiagnósticos. Las dificultades de comportamiento son a menudo el síntoma inicial predominante en pacientes con MPS III. Las dificultades de comportamiento generalmente comienzan entre los 3 y 5 años de edad y consisten en inquietud, destructividad, ansiedad y comportamiento agresivo. ^(20,21)

MPS IV: (Síndrome de Morquio) es un trastorno autosómico recesivo. Los síntomas en el momento del diagnóstico son pectus carinatum, deformidades del cuerpo vertebral y giba dorsal. La hiper movilidad articular es exclusiva de los pacientes con MPS IV. Las disfunciones en los sistemas visuales están presentes en el 79% de pacientes, anomalías cardiovasculares afectan al 43% e infecciones respiratorias crónicas se ven en casi todos los MPS IV. ^(22,23)

MPS VI: (o síndrome de Maroteaux-Lamy) también es un trastorno autosómico recesivo. Los síntomas iniciales de MPS VI son similares a otros trastornos de MPS, con rasgos faciales gruesos y maroglosia, hepato-esplenomegalia (90%), cardíacos (90%), talla baja (83%) y rigidez articular. Las complicaciones observadas son: disminución de la velocidad de crecimiento, infecciones frecuentes de las vías aéreas superiores y rigidez de las articulaciones, disminución de la movilidad y

restricción del movimiento articular, compresión de la médula espinal, enfermedad cardiovascular y función pulmonar reducida, no parece afectar la capacidad intelectual. (24,25)

MPS VII: (Síndrome Sly) es considerada uno de los tipos más raros. Para los pacientes menos gravemente afectados, los síntomas no aparecen hasta principios de la infancia, es probable que muchos pacientes no se diagnostiquen debido a la muerte prematura en el útero ya que la forma frecuente ocurre con hidropesía fetal. Las dificultades respiratorias, las infecciones crónicas del tracto respiratorio superior son típicos, el tórax rígido puede ocurrir debido al agrandamiento de los pulmones, el hígado y el bazo. (26,27)

MPS IX: Síndrome de Natowicz es el trastorno MPS definido más recientemente, conduce a manifestaciones articulares progresivas y crónicas con inflamación y dolor, que generalmente no responden a la terapia antiinflamatoria. Por lo general, se diagnostica cuando los pacientes presentan dolor crónico alrededor de los tejidos blandos o en las articulaciones, debe realizarse diagnóstico diferencial con artritis idiopática juvenil (AIJ). (28,29)

Enfermedades peroxisomales

Los peroxisomas juegan un papel crucial en el metabolismo humano y son indispensables para la vida normal. Las vías bioquímicas peroxisomales incluyen el catabolismo o la eliminación de ácidos grasos de cadena muy larga, sintetizan varios sustratos, incluidos los ácidos biliares maduros, plasmógenos y ácido docosahecanoico. Los defectos en los genes que codifican las proteínas peroxisomales pueden conducir a trastornos peroxisomales que se agrupan en 2 grupos: trastornos de la biogénesis de peroxisomas y defectos enzimáticos únicos. (30,31)

Trastornos de biogénesis de peroxisomas

La presentación clínica de los pacientes con trastornos de biogénesis de peroxisomas puede variar desde trastornos multisistémicos letales graves hasta enfermedades neurológicas progresivas más leves de aparición tardía o incluso

problemas visuales y / o auditivos aislados. Según la presentación clínica, se reconocen tres subtipos distintos: los trastornos del espectro de Zellweger (ZSD), RCDP tipo 1 y tipo 5, y los defectos de fisión peroxisomal. ^(32,33)

Los trastornos del espectro de Zellweger, se caracteriza por tres entidades clínicas históricamente definidas: síndrome cerebro-hepato-renal o síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal y enfermedad de Refsum infantil. Se presenta de manera clínica con hipotonía severa, anormalidades oculares, convulsiones, quistes renales, disfunción hepática y características craneofaciales que incluyen una fontanela anterior grande, frontal prominente, crestas orbitales superficiales, pliegues epicantales, paladar arqueado alto, puente nasal ancho, y nariz pequeña con narinas antevértidas. Suelen fallecer durante el primer año de vida. ⁽³³⁾

La condrodisplasia rizomélica punctata (RCDP) tipo 1 y tipo 5, es una afección caracterizada por contracturas congénitas, anormalidades craneales, que incluyen frente alta, fontanelas grandes, puente nasal bajo/ancho y micrognatia, hipotonía severa, catarata, enanismo, acortamiento proximal simétrico pronunciado de las extremidades (rizomelia), deformidades esqueléticas y calcificación punteada del tejido del cartílago (condrodisplasia punctata). ⁽³⁴⁾

Los pacientes con defectos de fisión peroxisomal son afectados gravemente con encefalopatía mitocondrial, que incluye cataratas congénitas, discapacidad intelectual leve, pérdida auditiva progresiva y compromiso de los nervios sensoriales y las células mostraron peroxisomas alargados. ⁽³⁵⁾

Defectos Enzimáticos Únicos

Los defectos enzimáticos únicos son causados por defectos de una sola proteína peroxisomal, pueden ser enzimas de la matriz peroxisomal, así como proteínas de membrana peroxisomal implicadas en el transporte de metabolitos. ⁽³⁶⁾

Los trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos peroxisomales se pueden dividir en: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cuyo fenotipo se caracteriza por desmielinización cerebral, insuficiencia adrenocortical y deterioro progresivo cognitivo; deficiencia de acetil-CoA oxidasa, que se presenta con hipotonía neonatal

moderada, convulsiones y hepatomegalia; deficiencia de proteína D-bifuncional, cuya presentación clínica a menudo es similar al síndrome de Zellweger severo con hipotonía neonatal, dismorfia craneal y con alta mortalidad a los 2 años; deficiencia de SCPx, cuyos pacientes pueden presentar insuficiencia hepática y deficiencia de vitamina K, lesiones talámicas, y encefalopatía recurrente. ^(37,38)

Los trastornos de la alfa-oxidación de ácidos grasos peroxisomales llamada también Enfermedad de Refsum, generalmente se presenta en la infancia tardía con retinitis pigmentosa progresiva, anosmia, sordera, polineuropatía e ictiosis. El trastorno del metabolismo del glioxilato peroximal es llamado hiperoxaluria primaria tipo 1, el inicio clínico varía desde una presentación neonatal fatal hasta la edad adulta y se caracteriza por oxalosis progresiva e insuficiencia renal. ⁽³⁹⁾

Los trastornos de la biosíntesis de fosfolípidos de éter peroxisomal se subdividen en: deficiencia de GNPAT-RCDP tipo 2, con características severas de condriodisplasia rizomélica punctata (RCDP); deficiencia de AGPS, es un tipo menos frecuente pero un fenotipo más letal y grave de RCDP; deficiencia de FAR1, se presenta con discapacidad intelectual grave, epilepsia y retraso del crecimiento. ⁽³⁶⁾

Los trastornos de la síntesis de ácidos biliares peroxisomales son 2: deficiencia de ABCD3 caracterizado por persistencia de la hepatoesplenomegalia y la enfermedad hepática grave; y la deficiencia de BAAT, estos pacientes presentan colestasis neonatal transitoria o inicio tardío de deficiencia de vitaminas liposolubles. ⁽³⁸⁾

La acatalasemia corresponde al trastorno del metabolismo peroxisomal H_2O_2 , a pesar de una deficiencia de esta enzima, la mayoría de las personas con acatalasemia nunca tienen problemas de salud relacionados con esta afección, aunque se han informado úlceras orales y gangrena (enfermedad de Takahara). ⁽³²⁾

Errores innatos del metabolismo por intoxicación

Aminoacidopatías

Las aminoacidopatías son causadas por un defecto hereditario en el metabolismo de los aminoácidos. Los síntomas generalmente resultan de la acumulación de la

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

sustancia tóxica. Los signos o síntomas iniciales se presentan durante el período neonatal, varios días después de la alimentación y exposición a proteínas. El curso clínico puede progresar a encefalopatía, coma o muerte si no es reconocido y tratado con prontitud en trastornos como la orina de jarabe de arce,⁴¹ en el cual los signos de encefalopatía cada vez más profunda, como letargo, apnea intermitente, opistótonos y movimientos estereotipados como "esgrima" y "andar en bicicleta", son evidentes a los cuatro o cinco días de edad y el tratamiento consiste en restricción de leucina en la dieta, suplementación adecuada con isoleucina y valina, y monitoreo clínico y bioquímico frecuente. ⁽⁴⁰⁾

Intolerancia a los carbohidratos

Los trastornos más comunes del metabolismo de los carbohidratos son los trastornos del almacenamiento de glucógeno, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosemia. Pueden conducir a hipoglucemia, disfunción hepática y miopatía dependiendo del trastorno. La negativa a alimentarse con frutas es un rasgo característico de la intolerancia hereditaria a la fructosa. Las cataratas y la sepsis de inicio temprano se observan comúnmente en galactosemia clásica.⁴² Las pruebas de aliento son herramientas de uso frecuente para el diagnóstico de intolerancia midiendo la presencia de hidrógeno (y metano) en el aire exhalado después de la ingestión de dosis provocadoras de carbohidratos poco absorbibles como lactosa o fructosa. El tratamiento de los síntomas relacionados con los carbohidratos mediante la dieta o la sustitución enzimática no debe tener como objetivo principal alterar la intolerancia, sino mejorar los síntomas abdominales. ⁽⁴¹⁾

Errores innatos del metabolismo energético

La demanda de energía de tejidos musculares varía en varios órdenes de magnitud, el metabolismo de la energía tiene que estar estrictamente regulado para cumplir con los diferentes requisitos de energía.

La enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I o enfermedad de Von Gierke, se produce por la deficiencia o ausencia del complejo enzimático glucosa-6-fosfatasa que hidroliza la glucosa-6-fosfato en glucosa. Secundario al bloqueo metabólico la galactosa, fructosa, glicerol, sucrosa o lactosa no se metabolizan a

glucosa, manifestándose al nacimiento con hipoglucemia, acidosis láctica e hiperventilación.

La enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II, también conocida como enfermedad de Pompe, puede conducir a la disfunción del músculo esquelético y cardíaco. ⁽⁴²⁾

La enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo III, también se conoce como enfermedad de Cori o enfermedad de Forbes, la mayoría de los pacientes (alrededor del 85%) tienen deficiencia de 4-alfa-glucanotransferasa, expresada tanto en el hígado como en el músculo. Clínicamente se presentan en la infancia o en la primera infancia con hepatomegalia, hipoglucemia y retraso del crecimiento. Durante la pubertad y la edad adulta temprana, la mayoría de los pacientes tienen signos mínimos de hepatopatía. Sin embargo, existe un riesgo de cirrosis y, en casos raros, incluso el carcinoma hepatocelular puede desarrollarse a largo plazo. La osteoporosis es otro síntoma común y algunos pacientes tienen hipertrofia cardíaca severa que puede conducir a la muerte. ⁽⁴³⁾

La enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V llamada enfermedad de McArdle se trata de una deficiencia de miofosforilasa en donde el músculo en contracción no puede movilizar cantidades adecuadas de glucógeno. Los pacientes generalmente sufren de dolor muscular, calambres y fatiga inducidos por el ejercicio, pueden ir acompañados de rhabdomiólisis que conduce a mioglobinuria con decoloración de la orina. Se ha informado insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria en algunos pacientes. ⁽⁴⁴⁾

La enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VII o enfermedad de Tarui es causada por la deficiencia de fosfofructoquinasa muscular. Si la isoenzima muscular de la fosfofructoquinasa es deficiente, no solo se ve afectada la glucólisis en el músculo sino también la glucólisis en los eritrocitos se reduce. La presentación clínica se acompaña de náuseas y vómitos, así como anemia hemolítica compensada, hiperuricemia e hiperinsulinismo. ⁽⁴⁵⁾

La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2 se hereda como un rasgo autosómico recesivo que resulta en la acumulación de acilcarnitinas de cadena larga. Una “forma neonatal severa” se presenta en el período neonatal con hipoglucemia no cetótica, cardiomiopatía, debilidad muscular y disgenesia renal en algunos pacientes. La mayoría de estos pacientes mueren pocos días después del nacimiento. El “fenotipo multisistémico infantil” a menudo es fatal en el período de 3 a 18 meses de edad. Se presenta con convulsiones, hepatomegalia, hipoglucemia no cetótica, cardiomiopatía y debilidad muscular. ⁽⁴⁶⁾

Las características de la deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial son la acumulación de 3-hidroxiacilcarnitinas de cadena larga y ácidos grasos libres en la sangre, así como los ácidos dicarboxílicos en la orina. Pueden presentarse en el recién nacido o el lactante con muerte súbita, hepatopatía (enfermedad tipo Reye), hipoglucemia hipocetocica, rabdomiólisis, miopatía, cardiomiopatía y síndrome de fuga capilar a menudo asociado con edema pulmonar. Se producen complicaciones tardías, como neuropatía periférica, retinopatía pigmentaria, degeneración retiniana y pérdida visual progresiva. Existen 3 fenotipos: una “forma letal” con afectación cardíaca predominante, una presentación hepática de “inicio en la infancia” y una forma neuromiopática “de inicio tardío” más leve. ⁽⁴⁷⁾

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Una “forma infantil” grave se presenta en el período neonatal con miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia hepática, un tipo de “inicio en la infancia” con hipoglucemia hipocetósica, y un “forma muscular juvenil o de inicio en el adulto, caracterizada por episodios recurrentes de rabdomiólisis provocados por ejercicio prolongado o ayuno. ⁽⁴⁸⁾

En la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa llamada también Aciduria glutárica tipo II, se produce una gran excreción no solo de ácido glutárico sino también de ácidos láctico, etilmalónico, butírico, isobutírico, 2-metilbutírico e isovalérico en la orina. Los pacientes más gravemente afectados tienen anomalías congénitas y mueren en el período neonatal; otros pacientes tienen hipoglucemia,

encefalopatía, debilidad muscular o cardiomiopatía. Los pacientes levemente afectados presentan debilidad muscular únicamente. Algunos pacientes presentan disfunción respiratoria. ⁽⁴⁹⁾

En la deficiencia sistemática primaria de carnitina se encuentran concentraciones de carnitina en el tejido entre 20 a 50 veces mayores que en los niveles plasmáticos. El deterioro metabólico generalmente se desencadena por un ayuno prolongado, una ingesta oral reducida o vómitos durante una enfermedad viral. Aquellos que sobreviven a una enfermedad crítica sufren episodios recurrentes de encefalopatía si no se diagnostica el defecto y no se administran suplementos de carnitina. ⁽⁵⁰⁾

Tamiz neonatal

Muchos errores innatos del metabolismo (EIM) que causan deficiencia de energía celular y / o intoxicación están asociados con la muerte súbita infantil.

El tamiz neonatal es un estudio que tiene la finalidad de identificar en recién nacidos afecciones de salud a las que se deben proporcionar tratamientos urgentes para reducir su morbilidad y mortalidad. Es un acto muy importante para el diagnóstico más temprano de pacientes con EIM y es de gran importancia para prevenir la morbilidad y la mortalidad. El primer esfuerzo de tamiz neonatal fue en 1959 y se realizó por el Dr. Robert Guthrie. La prueba fue un ensayo de inhibición bacteriana y ha sido utilizado durante muchos años en muchos países. En los países que se ha implementado el tamiz obligatorio se ha observado una reducción significativa en la tasa de discapacidad intelectual. ^(51,52)

Los indicios de que algo está mal pueden comenzar unos días posteriores al nacimiento, pero pueden pasar meses o incluso años antes de que se detecte un problema y, por lo general, es aún más largo antes de que se conozca la causa. A menudo, el diagnóstico ocurre demasiado tarde para prevenir las consecuencias más graves del trastorno. La justificación para el cribado del recién nacido se basa en la suposición fundamental de que la identificación pre-sintomática de los recién nacidos con trastornos seleccionados es necesaria para que puedan iniciarse tratamientos probados antes de que aparecen los síntomas. ⁽⁵³⁾

No hay duda de que los programas de tamiz neonatal de población ampliada han mejorado significativamente los resultados de muchos pacientes, pero todavía hay un subconjunto de pacientes que desafortunadamente escapa a la identificación temprana debido a que los programas de población de tamiz varían en todo el mundo, y tal vez incluso dentro de los países. Muchas veces las complicaciones se presentan antes que los resultados de la prueba estén disponibles o incluso antes de que se tome la muestra, esto se ve agravado por la extracción relativamente tardía de sangre y/o el pobre o nulo seguimiento después de resultados positivos en algunas áreas/países. Los pacientes también pueden escapar de la identificación temprana debido a resultados falsos negativos del tamiz, si se tiene un elevado umbral de corte o al retraso en el momento de la toma de muestra, ya que se ha visto que en algunos casos donde existen 2 tomas en diferente tiempo hay discrepancia en los niveles, esto supone una discusión de si la prueba debe hacerse en 2 tiempos diferentes. ^(52,54,55)

Los síntomas y signos clínicos a menudo preceden a los resultados de las pruebas del tamiz, a veces incluso conducen a la muerte prematura, en casos de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga/deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, enfermedad de orina de jarabe de arce y galactosemia. ^(55,56)

Métodos diagnósticos

La actual caja de herramientas de diagnóstico para la detección de los errores innatos del metabolismo comprende un panel de análisis específicos basados en una variedad de técnicas analíticas, que incluyen la cromatografía de gases con espectroscopía de masas (GC-MS), la cromatografía líquida con espectroscopía de masas en tándem (LC-MS-MS) y la cromatografía de intercambio iónico. ⁽⁵⁷⁾

Se han desarrollado técnicas alternativas de cromatografía líquida (LC) cuantitativa de espectrometría de masas en tándem con guión (MS / MS) que permiten un alto rendimiento LC-MS/MS tiene una sensibilidad sobresaliente (en un rango

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

nanomolar bajo) y especificidad, pero solo se detectan y cuantifican los metabolitos específicos, es decir, aquellos seleccionados a priori en el método. ⁽⁵⁸⁾

La espectrometría de masas (EM) avanzada de alta resolución permite una investigación no dirigida del perfil de metabolitos, es decir, una visión global de pequeñas moléculas con una masa <1500 Da en un sistema biológico en un determinado momento. ⁽⁸⁾

La metabolómica basada en la cromatografía líquida de alta resolución (LC) -MS puede superar problemas de sensibilidad, ya que el límite de detección está en el rango nanomolar bajo, en comparación con el rango micromolar bajo de RMN. ⁽⁵⁹⁾

La sintomatología clínica es líder en la selección de análisis específicos para un paciente individual. Sin embargo, esta estrategia se basa en gran medida en la integridad de la información clínica proporcionada al laboratorio metabólico y, por lo tanto, tiene el riesgo de falsos negativos si no se realizó una prueba metabólica debido a una descripción incompleta de los síntomas del paciente. ⁽⁶⁰⁾

Las pruebas iniciales para realizar en un paciente con sospecha de errores innatos del metabolismo generalmente consisten en pruebas simples que podrían hacerse en la mayoría de los casos médicos. Cualquier resultado positivo en estas pruebas generalmente ayuda a apoyar el diagnóstico preliminar (Tabla 2). ⁽⁶¹⁾

Tabla 2. Laboratorios iniciales para diagnóstico de EIM.	
Sangre	<p>Biometría hemática completa, frotis periférico</p> <p>Nitrógeno ureico en sangre, creatinina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa, bilirrubinas, alfafetoproteína, fosfatasa alcalina</p> <p>Electrolitos: sodio, potasio, calcio, magnesio y fósforo</p> <p>Glucosa, cetonas</p> <p>Gases, pH</p> <p>Lactato, piruvato, amonio</p> <p>Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, INR</p>
Orina	<p>Análisis de orina</p> <p>Sustancia reductora en orina, cromatografía en capa fina para reducir sustancias</p> <p>Cetonas en orina</p> <p>Prueba de cloruro férrico</p> <p>Prueba de dinitrofenilhidrazina (DNPH)</p> <p>Prueba de nitroprusiato de cianuro</p> <p>Cetoácidos</p>

Patología hepática en enfermedades metabólicas

Existen 5 grupos sindrómicos en donde pueden encuadrarse las manifestaciones clínicas de las hepatopatías metabólicas: hepatopatía colestásica, necrosis

hepatocelular aguda o subaguda, fracaso hepático agudo, cirrosis y hepatomegalia:
(62)

Hepatopatía colestática en la primera infancia

La colestasis neonatal es definida como la elevación de bilirrubinas en sangre de manera prolongada, y se trata de un síntoma común que conduce a la detección de hepatopatía en niños pequeños. Las heces acólicas y orinas colúricas se producen por la retención de sales biliares y estas a su vez se elevan en suero, la estasis intrahepática produce daño progresivo y posterior cirrosis. La ictericia en neonatos mayores a 2 semanas de vida se debe evaluar bilirrubinas total y directa, la ictericia se transforma en patológica cuando se detecta hiperbilirrubinemia conjugada (bilirrubina directa >1 mg/dl cuando la total es menor de 5 mg/dl o bilirrubina conjugada >15% de la total si la total es mayor de 5 mg/dl). La colestasis puede ser de origen extrahepático o intrahepático (figura 3), considerando que los errores innatos del metabolismo se agruparían dentro de la clasificación intrahepática. (63,64)

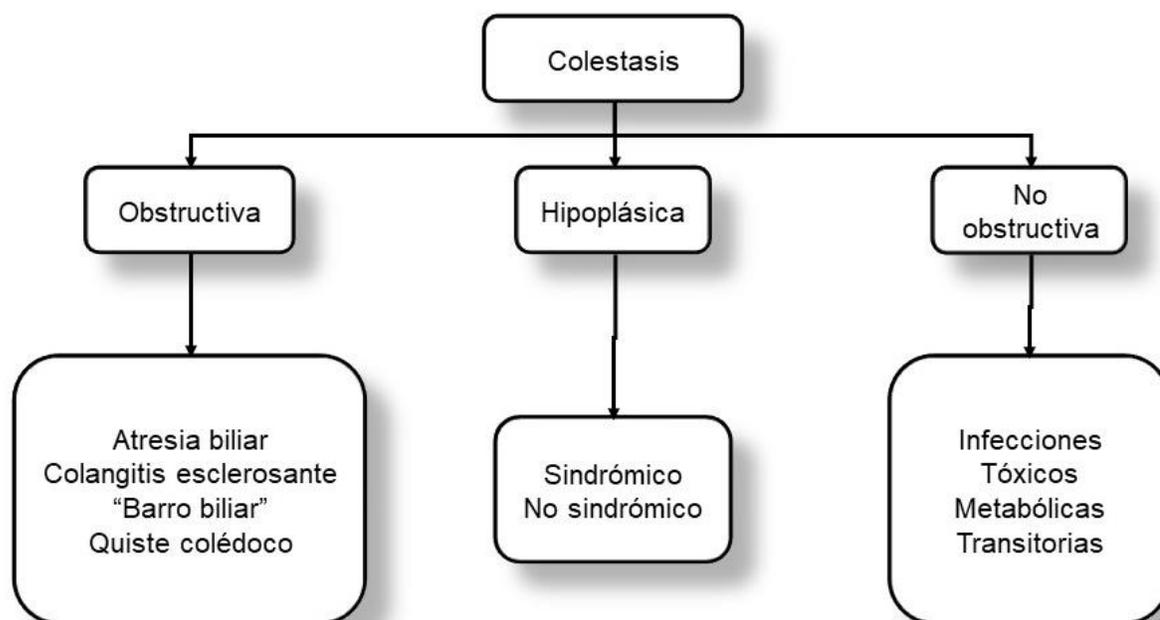


Figura 3. Colestasis en la infancia, aproximación etiológica.

Necrosis hepatocelular en la primera infancia

Las características principales son el aumento de transaminasas hepáticas y de marcadores de insuficiencia hepática, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, colágeno tipo IV, entre otros, con cierto grado de ictericia. Ascitis y hemorragia indica afección hepática importante, las encefalopatías no son evidentes en neonatos. En cuanto a la etiología la hipoglucemia desproporcionada, la acidosis láctica o la hiperamonemia, pueden ser indicativos de enfermedad metabólica. ^(65,66)

Necrosis hepatocelular en la segunda infancia

La presentación es de forma similar que en la del recién nacido, con elevación de transaminasas, hipoalbuminemia, hipoglucemia, hiperamonemia, disminución de los factores de la coagulación y ascitis. La disfunción tubular renal y/o el raquitismo sugieren enfermedad metabólica. La coexistencia de una necrosis hepatocelular aguda y una encefalopatía no inflamatoria sugiere el diagnóstico de síndrome de Reye, condición que se presenta durante el tratamiento de la fiebre en el curso clínico de enfermedades virales con medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico y otros salicilatos. ^(67,68)

Fracaso hepático agudo

Se caracteriza por el deterioro intenso y brusco de las funciones hepáticas causado por necrosis masiva hepatocelular. El término fulminante implica, además, la presencia de encefalopatía. Es muy característico encontrar hipoglucemia, encefalopatía y anomalías de la coagulación. La elevación del amonio puede sugerir la existencia de un error congénito del metabolismo. ⁽⁶⁹⁾

La enfermedad de Wilson, también denominada degeneración hepatolenticular, es un trastorno autosómico recesivo atribuido a mutaciones que causan la enfermedad en el gen culpable ATP7B, que causa trastornos por la deposición de cobre. Supone un 5% de los fallos hepáticos agudos con etiología identificada. ⁽⁷⁰⁾

Hepatomegalia

La hepatomegalia en muchas ocasiones es el primer signo de una enfermedad hepática debida a un error congénito del metabolismo. La hepatomegalia puede ser

debida, fundamentalmente, a edema o inflamación, como ocurre en los procesos infecciosos, tóxicos o metabólicos agudos, o deberse a una patología de base que esté causando una hepatomegalia posthepática secundaria; puede ser el resultado de una enfermedad de almacenamiento lisosomal; debida a una infiltración celular tumoral o a hiperplasia del sistema retículo endotelial; o puede ser, asimismo, debida a una cirrosis hepática. ⁽⁷¹⁾

En las enfermedades por depósito lisosomal (Gaucher, MPS, α -manosidosis, fucosidosis, sialidosis tipo II, galactosialidosis, GM1) el hígado se palpa firme pero no duro, no es doloroso, no suele existir deterioro funcional del hígado (excepto en el Niemann-Pick tipos A y C) y suele apoyar el diagnóstico la existencia de deterioro neurológico progresivo ⁽⁷¹⁾. Los pacientes con glucogenosis presentan una hepatomegalia lisa y blanda, con una historia y examen físico frecuentemente normal en la lactancia y niñez temprana. Los defectos de la neoglucogénesis presentan hipoglucemia intensa y recurrente en ayunas y acidosis láctica. La hepatomegalia es un dato constante en la deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa; en la deficiencia de piruvatocarboxilasa o de carboxilasa de fosfoenolpiruvato suele haber acidemia láctica y enfermedad multisistémica. Puesto que el perfil bioquímico de los pacientes es muy orientativo (aumento de hierro, de ferritina y de la saturación de la transferrina), el diagnóstico molecular es rápido y fiable y la respuesta al tratamiento depende de su precocidad; la hemocromatosis hereditaria autosómica recesiva debe incluirse en el diagnóstico diferencial de toda hepatomegalia. ⁽⁷²⁾

Cirrosis

La cirrosis es la fase terminal de la enfermedad hepatocelular crónica y sus manifestaciones clínicas son muy homogéneas con independencia de su etiología. Las principales causas metabólicas relacionadas con la hepatomegalia y que pueden llevar más frecuentemente a una cirrosis subclínica o manifiesta obedecen a errores congénitos del metabolismo de los carbohidratos (glucogenosis IV, galactosemia y fructosemia), de los lípidos (Niemann-Pick, Wolman), de los aminoácidos (tirosinemia I, citrulinemia), de los metales (enfermedad de Wilson), de

los defectos congénitos de la glicosilación y otras, como el déficit de α 1-antitripsina.

(64)

Las diversas presentaciones hepáticas que puede tener los errores innatos del metabolismo se enlistan en la siguiente tabla (Tabla 3) y posteriormente se describen enfocando la patología hepática que presenta cada una.



Tabla 3. Aproximación diagnóstica a las enfermedades metabólicas que afectan al hígado según su principal forma de presentación			
Principales manifestaciones clínicas	Edad de presentación	Enfermedades a considerar	Datos bioquímicos y/o clínicos básicos característicos
Hepatopatía colestásica	<3 meses	Deficiencia α 1-antitripsina Fibrosis quística Tirosinemia tipo I Niemann-Pick tipo C Enfermedades peroxisomales Defectos síntesis ácidos biliares Deficiencia de citrina Galactosemia Xantomatosis cerebrotendinosa (rara)	↓ α 1-globulina, ↓ α 1-antitripsina ↑ cloruros en sudor ↑ AFP, coagulopatía severa Hipotonía, hepatoesplenomegalia ↑ C26:C22. Hipotonía, convulsiones, cataratas, dismorfias, anomalías esqueléticas Malabsorción vitaminas liposolubles ↑ Citrulina Sustancias reductoras en orina

Tabla 3. Aproximación diagnóstica a las enfermedades metabólicas que afectan al hígado según su principal forma de presentación			
		LCHAD (3 hidroxil-CoA deshidrogenasa de cadena larga) Síndrome de Alagille	Perfil típico acilcarnitinas Facies característica, otras malformaciones
	>3 meses	Colestasis intrahepática familiar progresiva Síndrome de Rotor Síndrome de Dubin-Johnson	↑/N GGT Función hepática normal Función hepática normal
Necrosis hepatocelular aguda o subaguda	<3 meses	Hepatitis autoinmune fetal Galactosemia Tirosinemia tipo I Defectos del ciclo de la urea Defectos de la cadena respiratoria	↑↑↑ ferritina, ↑↑↑ AFP. Transaminasas pueden estar normales Sustancias reductoras en orina ↑↑ AFP, coagulopatía severa ↑↑↑ amonio, alcalosis metabólica ↑↑ láctico, hipotonía, enf. Multisistémica

Tabla 3. Aproximación diagnóstica a las enfermedades metabólicas que afectan al hígado según su principal forma de presentación			
		<p>Defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos</p> <p>Niemann-Pick tipos A y B</p> <p>Deficiencia de isomerasa de fosfomanosa (CDG Ib)</p>	<p>grasos ↓ glucosa, ↓ cetonas, ↑ lactato, ↑ uratos, ↑ CK, ↑ amonio</p> <p>Células espumosas en MO</p> <p>Test CDT alterado, hipoglucemia hipocetósica, hipoalbuminemia, hiperinsulinismo</p>
	3 meses-2 años	<p>Intolerancia a la fructosa</p> <p>Tirosinemia tipo I</p> <p>Defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos</p> <p>Defectos de la cadena respiratoria</p> <p>Defectos del ciclo de la urea</p>	<p>↓ glucosa, cuerpos reductores en orina (+)</p> <p>↑↑ AFP</p> <p>↓ glucosa, ↓ cetonas, ↑ lactato, ↑ uratos, ↑ CK, ↑ amonio</p> <p>↑↑ láctico</p> <p>↑↑↑ amonio, alcalosis metabólica</p>

Tabla 3. Aproximación diagnóstica a las enfermedades metabólicas que afectan al hígado según su principal forma de presentación			
	>2 años	Enfermedad de Wilson Déficit de α 1-antitripsina Defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos	$\uparrow\uparrow$ Cu orina, \uparrow Cu, \downarrow /N ceruloplasmina \downarrow α 1-globulina, \downarrow α 1-antitripsina \downarrow glucosa, \downarrow cetonas, \uparrow lactato, \uparrow uratos, \uparrow CK, \uparrow amonio
Cirrosis	<1 año	Glucogenosis tipo IV Galactosemia Hemocromatosis neonatal Tirosinemia tipo I	Contenido anómalo de glucógeno en biopsia Sustancias reductoras en orina $\uparrow\uparrow\uparrow$ ferritina, $\uparrow\uparrow\uparrow$ AFP \uparrow AFP, coagulopatía severa
	>1 año	Déficit de α 1-antitripsina Enfermedad de Wilson CDG Ib	\downarrow α 1-globulina, \downarrow α 1-antitripsina Hemólisis, $\uparrow\uparrow$ Cu orina, \uparrow Cu, \downarrow /N ceruloplasmina Patrón alterado del test de CDT. Hipoglucemia hipocetósica, hipoalbuminemia, hiperinsulinismo

Tabla 3. Aproximación diagnóstica a las enfermedades metabólicas que afectan al hígado según su principal forma de presentación			
		<p>Hiperargininemia</p> <p>Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol y enfermedad de Wolman</p>	<p>Arginina elevada en sangre y LCR, hiperamonemia</p> <p>↑↑ Colesterol, retraso pondoestatural.</p> <p>Calcificaciones suprarrenales</p>
Hepatomegalia	<3 meses	<p>Enfermedades por almacenamiento lisosomal (Wolman)</p> <p>CDG tipo Ia</p> <p>Defectos de la gluconeogénesis</p> <p>E. por almacenamiento de glucógeno</p> <p>Aciduria mevalónica</p> <p>E. peroxisomales (hasta los 6 meses)</p>	<p>↑↑ Colesterol, retraso pondoestatural.</p> <p>Calcificaciones suprarrenales</p> <p>Test de CDT alterado, lipodistrofia, pezones invertidos</p> <p>↓ glucosa, ↑ lactato</p> <p>Retraso pondoestatural, anemia, esplenomagalia</p> <p>Esplenomegalia, anemia, falta de crecimiento</p>

Tabla 3. Aproximación diagnóstica a las enfermedades metabólicas que afectan al hígado según su principal forma de presentación			
	3 meses-2 años	<p>Defectos gluconeogénesis</p> <p>Enfermedad de almacenamiento lisosomal</p> <p>Déficit de α1-antitripsina</p>	<p>↓ glucosa, ↑ lactato</p> <p>Otros síntomas de enfermedad de depósito</p> <p>↓ α1-globulina, ↓ α1-antitripsina</p>
	>2 años	<p>Hemocromatosis hereditaria</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol</p> <p>Niemann-Pick tipo B</p>	<p>↑↑↑ ferritina, ↑↑↑ AFP. Transaminasas pueden estar normales</p> <p>↑↑ colesterol, retraso pondoestatural.</p> <p>Calcificaciones suprarrenales</p>

Galactosemia

El acúmulo de galactosa-1-fosfato y otros metabolitos, producen daño tóxico directo sobre el hígado con progresividad de la colestasis y disfunción hepática. La determinación de azúcares reductores en orina positivos indica la existencia de galactosa o fructosa en orina, sin embargo, no es sensible ni específico. Un enfoque más específico es la medición de metabolitos de galactosa, como galactosa, Gal-1-P y/o galactitol, en sangre y/u orina. Los pacientes galactosemiantes presentan niveles invariablemente altos de Gal-1-P de glóbulos rojos. El estándar de oro para el diagnóstico es la medición de la actividad GALT en los glóbulos rojos, que puede realizarse mediante la prueba semicuantitativa de la mancha fluorescente de Beutler o mediante un ensayo cuantitativo preferible. ⁽⁷³⁾

Déficit de α 1-antitripsina

Es la principal enfermedad metabólica que se presenta con colestasis. Puede haber hemorragia a causa de la deficiencia de vitamina K. Se identifica por los valores bajos de α 1-antitripsina, presencia de glóbulos PAS (+) en el hígado resistentes a diastasa y mutaciones. La hepatopatía se presenta en 10% de los niños y se manifiesta por colestasis, prurito, mala alimentación, hepatomegalia y esplenomegalia, pero la presentación es muy variable. Se recomienda una prueba de diagnóstico para la deficiencia de AAT para estos niños. Deben obtenerse pruebas de función hepática basales para evaluar la afectación hepática; sin embargo, el único tratamiento curativo para la enfermedad hepática asociada a la deficiencia de AAT es el trasplante de órganos. ⁽⁷⁴⁾

Déficit de citrina

Se caracteriza, fundamentalmente, por una elevación de la citrulina que se puede detectar en tamiz neonatal. Puede asociar, de forma inconsistente, un patrón variable de aminoácidos alterados en plasma (elevación de treonina, serina, alanina, glutamina, tirosina, arginina, ornitina). La deficiencia de citrina se caracteriza por colestasis intrahepática neonatal causada por deficiencia de citrina y una etapa de adaptación/compensación con preferencia alimentaria única desde la niñez hasta la edad adulta. El tratamiento de la NICCD tiene como objetivo

prevenir la progresión de la colestasis e incluye leche de triglicéridos de cadena media y leche sin lactosa, además de medicamentos Vitamina K, vitaminas liposolubles y ácido ursodesoxicólico. La remisión espontánea alrededor de la edad de un año es común, aunque la colestasis prolongada puede provocar insuficiencia hepática irreversible y puede requerir un trasplante de hígado. ⁽⁷⁵⁾

Xantomatosis cerebrotendinosa

La xantomatosis cerebrotendinosa produce una colestasis autolimitada y, años después, aparecen las manifestaciones neurológicas. El déficit de COG7 produce un desorden de la glicosilación de las proteínas N y O debido a una disminución del transporte de CMP-ácido siálico y UDP-galactosa dentro del Golgi y una disminución de la actividad de las dos glicosiltransferasas involucradas en la galactosialización y sialización de los O-glicanos. Los signos y síntomas clínicos incluyen disfunción neurológica progresiva de inicio en la edad adulta (es decir, ataxia, distonía, demencia, epilepsia, trastornos psiquiátricos, neuropatía periférica y miopatía) y manifestaciones no neurológicas prematuras (es decir, xantomas de tendones, cataratas de inicio infantil, aparición de diarrea, aterosclerosis prematura, osteoporosis e insuficiencia respiratoria). Los niveles elevados de colestanol y alcoholes biliares en suero y orina, resonancia magnética cerebral y la mutación en el gen *CYP27A1* confirman el diagnóstico y el tratamiento a largo plazo con ácido quenodesoxicólico (750 mg / d) mejoran los síntomas neurológicos y contribuyen a un mejor pronóstico. ⁽⁷⁶⁾

Hepatopatía colestática en la segunda infancia

En la infancia más avanzada, tres enfermedades metabólicas bien diferenciadas se presentan con enfermedad hepática colestática: los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor y los trastornos relacionados con los transportadores de las sales biliares (colestasis intrahepática familiar). Los pasos de diagnóstico en las afecciones colestáticas comprenden un historial completo del paciente, imágenes abdominales y distintos estudios serológicos que incluyen anticuerpos antimitocondriales y niveles de IgG4; si el diagnóstico sigue sin estar claro, se justifica una biopsia de hígado. También se deben considerar las pruebas genéticas. El ácido

ursodesoxicólico se ha utilizado ampliamente para tratar la enfermedad hepática colestásica y es eficaz para mejorar los parámetros bioquímicos. ⁽⁶⁴⁾

Enfermedad de Byler

Se utiliza, generalmente, para la CIF tipo 1. Es causada por mutaciones en el gen *ATP8B1*, ocasionan un defecto en una proteína integral de membrana, y causa desde colestasis intrahepática progresiva grave hasta colestasis benigna recurrente. Se asocia con una variedad de complicaciones hepáticas potencialmente mortales, que incluyen hipertensión portal, insuficiencia hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular, así como manifestaciones extrahepáticas. La cirugía invasiva, como el bypass ileal, la derivación biliar externa parcial o la derivación biliar interna parcial puede ser necesaria para reducir las concentraciones de ácidos biliares circulantes. En última instancia, la insuficiencia hepática y el prurito intratable pueden indicar la necesidad de un trasplante de hígado. ⁽⁷⁷⁾

Las mutaciones en el gen *ABCB11* (CIF2)

Originan un defecto en el transportador responsable del paso de las sales biliares conjugadas con glicina o taurina a la bilis, con manifestaciones clínicas tempranas y evolución a insuficiencia hepatocelular en la infancia. Una de las presentaciones más comunes de enfermedad hepática, es la principal causa de disfunción hepática grave en la infancia, que eventualmente requiere un trasplante de hígado. A pesar de una extensa investigación, se desconoce la etiología y patogenia de la colestasis en una proporción significativa de niños. ⁽⁷⁸⁾

Las mutaciones en *ABCB4* (CIF3)

Causan una alteración en el transportador de fosfolípidos a la bilis, y un espectro de enfermedad variable, con daño ductal progresivo a cirrosis en niños. La malabsorción de vitaminas liposolubles es marcada con hemorragias espontáneas y raquitismo. Se atribuyeron varias enfermedades que incluyen colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3, colelitiasis baja asociada a fosfolípidos, un subgrupo de pacientes que desarrollan colestasis intrahepática del embarazo, daño hepático inducido por fármacos y colangiopatía crónica con fibrosis biliar y cirrosis.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico suele ser eficaz, pero a medida que avanzan las formas más graves de deficiencia de ABCB4, se justifican nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos.⁽⁷⁹⁾

CIF4 deficiencia de 3β-hidroxi-λ5-C27

Se trata de un defecto de la síntesis de ácidos biliares causado por mutaciones en el gen *HSD3B7*. Desarrollan una forma de enfermedad hepática progresiva caracterizada por ictericia colestásica y malabsorción de lípidos y vitaminas liposolubles del tracto gastrointestinal.⁽⁸⁰⁾

Fibrosis quística

La manifestación de afectación hepática en pacientes con FQ, a menudo se reconoce por niveles elevados de bilirrubina directa / conjugada en suero, superiores a 1.0 mg/dL (> 17 μmol/L). Los recién nacidos pueden tener heces acólicas, hepatomegalia, esplenomegalia, hipoalbuminemia y/o transaminasas séricas elevadas, al igual que fosfatasa alcalina y/o g-glutamyl transferasa. La colestasis generalmente debe resolverse dentro del primer año después del nacimiento sin secuelas, en algunos pacientes puede persistir hasta 5 años, y los casos notificados de insuficiencia hepática y muerte son raros. La esteatosis hepática es un hallazgo hepático común en la FQ en cualquier edad.⁽⁸¹⁾

Tirosinemia tipo I

La forma aguda se asocia con una progresión rápida de la enfermedad, caracterizada por una enfermedad hepática grave en los primeros 6 meses de vida. La función de síntesis hepática se ve especialmente afectada. Los síntomas incluyen anomalías hemorrágicas, hipoglucemia, ascitis, edema, vómitos, irritabilidad e ictericia. Los hallazgos de laboratorio muestran protrombina (TP) anormalmente prolongada y tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento del índice internacional normalizado (INR) y disminución de los factores de coagulación (factores II, V, VII, IX, X, XI y XII), así como elevación del suero. aminotransferasas, gamma glutamil transpeptidasa. Dado que el defecto en los hepatocitos es principalmente sintético en lugar de colestásico, la hiperbilirrubinemia tiende a ocurrir tardíamente, cuando la insuficiencia hepática ya está establecida. Por lo

tanto, la falta de hiperbilirrubinemia no es infrecuente y no excluye HT1 en un paciente con insuficiencia hepática. La forma crónica afecta clásicamente a pacientes mayores de 1 año. Se desarrollan fibrosis y cirrosis, pero pueden ocurrir episodios de insuficiencia hepática aguda en el contexto de infecciones y otras tensiones. ⁽⁸²⁾

Enfermedad de Niemann-Pick

En la enfermedad de Niemann-Pick, la hepatoesplenomegalia puede ser profunda y estar acompañada de signos de insuficiencia hepática. La evaluación de la función hepática revela elevaciones leves de las actividades de las transaminasas séricas y las concentraciones de bilirrubina. En la biopsia hepática se muestran células vacuoladas cargadas de lípidos con o sin fibrosis. Además, se han notificado varios casos de enfermedad hepática grave en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo B, que van desde niños con insuficiencia hepática mortal hasta adultos con cirrosis e hipertensión portal. Estas descripciones clínicas, junto con los hallazgos en el examen patológico del hígado, plantean preocupaciones sobre la contribución final de la disfunción hepática a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con Niemann-Pick. ^(83,84)

Enfermedades peroxisomales

Se ha demostrado que el defecto en estos orgánulos causa diversos grados de disfunción hepática, lo que da lugar a fenotipos clínicos similares a los observados en individuos con desnutrición grave, por ejemplo, aumento del estrés oxidativo y esteatosis hepática. La lesión colestásica es causada por la acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos. La alta concentración de ácidos biliares ($> 100 \mu\text{M}$), son citotóxicos para los hepatocitos (aislados), lo que produce apoptosis por disfunción mitocondrial / lisosómica. ^(85,86)

Defectos síntesis ácidos biliares

El fenotipo de los defectos sintéticos de los ácidos biliares es muy variable. Los defectos que involucran enzimas responsables de catalizar reacciones en el núcleo de esteroides, con la excepción de la deficiencia de CYP7A1, se presentan con grados variables de hiperbilirrubinemia, elevaciones de las transaminasas séricas y

en el examen clínico, hepatoesplenomegalia. Por otro lado, la enfermedad hepática tiende a ser menos severa en los defectos que involucran modificaciones en la cadena lateral del colesterol. ⁽⁸⁷⁾

LCHAD (3 hidroxil acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)

Dentro de las manifestaciones hepáticas de la LCHAD, la esteatosis hepática franca es detectada en todos los pacientes, la fibrosis hepática se presenta en 55% de los casos, al igual que la cirrosis. Además de la esteatosis hepática, la acumulación de grasa se encuentra con frecuencia en el corazón, el músculo esquelético y el riñón. ⁽⁸⁸⁾

Síndrome de Alagille

La colestasis crónica es la presentación más común de los pacientes con Alagille. La colestasis neonatal resulta de la formación de bilis alterada por el hepatocito o por obstrucción del flujo de bilis causada por el desarrollo defectuoso de las vías biliares. Esto conduce a la acumulación de sustancias biliares en el hígado, la sangre y los tejidos extrahepáticos. La colestasis neonatal se manifiesta con mayor frecuencia como hiperbilirrubinemia conjugada. Los bebés también pueden tener coluria debido a niveles altos de bilis, mientras que las heces se aclaran por la falta de bilirrubina en intestino. La colestasis ocurre en aproximadamente el 95 por ciento de los pacientes que se presenta durante el período neonatal o en el primer trimestre de vida. El manejo se basa en una nutrición intensiva, suplementos de vitaminas liposolubles, agentes coleréticos y / o resinas biliares para reducir el colesterol. ⁽⁸⁹⁾

Hepatitis aloinmune fetal

La patología de la hepatitis aloinmune es compleja, pero los hallazgos consistentes de necrosis de hepatocitos, pérdida de masa de hepatocitos, o ambos sugieren que el hepatocito es el objetivo principal de la lesión. La formación de hepatocitos fetales de complejo de ataque a la membrana podría causar tal lesión.

Estos hallazgos sugieren que la lesión de hepatocitos mediada por el complejo de ataque a la membrana es una característica única y definitoria de la hepatitis aloinmune congénita. ⁽⁹⁰⁾

Defectos del ciclo de la urea

Se han notificado hepatopatías agudas y crónicas en deficiencias del ciclo de la urea, la histopatología hepática comprende esteatosis, fibrosis, cirrosis, acumulación de glucógeno focal y difusa, actividad inflamatoria inespecífica, hepatocitos pálidos o histología normal. Más recientemente, una revisión exhaustiva ha resumido estos informes fragmentarios, con evidencia de insuficiencia hepática aguda o enfermedad similar a esteatósica en todos los casos, el daño hepático crónico probablemente tiene un origen multifactorial, pero los mecanismos subyacentes específicos aún no se han dilucidado bien. ⁽⁹¹⁾

Defectos de la cadena respiratoria

La enfermedad hepática es rara en adultos con defectos hereditarios de la cadena respiratoria, pero es relativamente común en los trastornos mitocondriales que se presentan durante la infancia. La enfermedad hepática a menudo se hace evidente en el período neonatal y puede comenzar antes del nacimiento. Las características iniciales de la enfermedad hepática mitocondrial son muy variables. Algunos pacientes presentan síntomas relacionados con otros sistemas y solo más tarde desarrollan enfermedad hepática. La afectación hepática generalmente se sospecha por primera vez en estos pacientes después de la detección de hepatomegalia o pruebas de función hepática anormales. Incluso cuando otros sistemas están involucrados de manera menos abierta, las características iniciales de la enfermedad hepática mitocondrial son a menudo inespecíficas. Los síntomas frecuentes incluyen vómitos, dificultades para alimentarse y retraso del crecimiento. Algunos pacientes presentan características hepatológicas más específicas, como ictericia neonatal prolongada o hematomas por coagulopatía. Las actividades de las transaminasas séricas tienden a aumentar sólo moderadamente, rara vez hasta diez veces el límite superior de lo normal. La ascitis suele ser un signo tardío. ⁽⁹²⁾

Defectos de la β -oxidación de los ácidos

En la infancia, puede ocurrir una presentación hepática con hipoglucemia hipocetósica y síndrome similar a Reye. Los síntomas hepáticos son frecuentes y homogéneos. La hepatomegalia, la esteatosis y el aumento de los niveles de

transaminasas son las características más frecuentes independientemente de la edad en el momento del diagnóstico. ⁽⁹³⁾

Deficiencia de isomerasa de fosfomanosa

La enfermedad hepática se revela por hepatomegalia, a veces asociada con edema o anasarca. La biopsia hepática revela una fibrosis muy similar a la de la fibrosis hepática congénita, con distrofia biliar y fibrosis portal. La hipoalbuminemia (<30 g/l) relacionada con disfunción hepática está presente en casos graves, así como hipocolesterolemia. Las transaminasas suelen estar levemente elevadas (entre 60 UI / l, valores normales <50; a veces superiores hasta 1000 UI/l), mientras que las concentraciones séricas de bilirrubina y GGT son normales. ⁽⁹⁴⁾

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano es muy importante para iniciar el tratamiento en los EIM. Esto es muy importante para prevenir la morbilidad y también la mortalidad. Los enfoques de tratamiento en los errores innatos del metabolismo pueden investigarse en dos temas principales: agudo y crónico. ⁽⁹⁵⁾

El tratamiento agudo incluye todas las medidas a tomar para abordar y tratar a un paciente con un ataque agudo como resultado de una sospecha o diagnóstico definitivo de EIM.

Los enfoques terapéuticos crónicos para IEM se pueden agrupar como⁽⁹⁶⁾:

1. Terapias para reducir el sustrato.

a. Restricción dietética: Los EIM pueden tratarse con la restricción de la dieta dirigido a la restricción del sustrato. Este enfoque fue en parte completamente exitoso para el tratamiento de varios trastornos metabólicos. ⁽⁹⁷⁾

b. Inhibición del sustrato: En algunos trastornos, la vía metabólica defectuosa puede ser bloqueada de manera artificial a un nivel diferente para evitar la acumulación del sustrato tóxico.⁽⁹⁸⁾

2. Sustitución del producto deficiente: los pacientes pueden beneficiarse de la sustitución del producto perdido.⁽⁹⁹⁾

3. Inducción de la enzima residual.

a. Reemplazo de cofactor: el reemplazo del cofactor perdido es el enfoque de tratamiento preferido.⁽⁹⁸⁾

b. Terapia de chaperona: Algunas de las mutaciones sin sentido evitan el plegamiento de la proteína enzimática y dar lugar a un cambio conformacional. Esto hace que la proteína mal plegada sea degradada en el retículo endoplásmico. Las chaperonas farmacológicas son generalmente pequeños enzimas que pueden rescatar las proteínas mal plegadas estimulando que se doblen.⁽¹⁰⁰⁾

4. Reemplazo de la enzima faltante

a. Terapia de reemplazo de enzimas: quizás, la terapia de reemplazo enzimático es la conclusión común y más deseada que se debe alcanzar para cada EIM, sin embargo, esto solo ha sido posible para algunas de las enfermedades lisosomales después de la identificación de la focalización mediada por el receptor de las enzimas lisosómicas.^(98,101)

b. Trasplante de células / órganos: los órganos que tienen el potencial de reemplazar la enzima faltante se han utilizado como una terapia establecida para algunos de los EIM. El trasplante de médula ósea (TMO) se ha utilizado con éxito para mucopolisacaridosis tipo I y también para leucodistrofia metacromática.⁽¹⁰²⁾

5. Eliminación del sustrato tóxico.

a. Diálisis / hemofiltración: se utiliza especialmente durante situaciones de emergencia como resultado de los ataques agudos como tratamiento médico resistente a la hiperamonemia, acidosis, y encefalopatía, es muy importante deshacerse de la acumulación de metabolito tóxico lo antes posible. Para ello, hemodiálisis y la hemodiafiltración son métodos de elección. La diálisis peritoneal no es tan efectiva.⁽¹⁰³⁾

b. Terapia medica: Algunos medicamentos también se usan por vía oral o infusiones intravenosas para ayudar con la excreción del sustrato tóxico.

6. Terapias de investigación: Se ha demostrado un gran esfuerzo para encontrar nuevos y mejores tratamientos casi para todo tipo de EIM. Teniendo en cuenta el gran progreso que hemos presenciado para el tratamiento de errores innatos durante los últimos años, no sería tan difícil adivinar que mejores opciones de tratamiento estarán disponibles en un futuro cercano.⁽¹⁰¹⁾

Tratamiento Agudo

El tratamiento de emergencia para los trastornos metabólicos es muy importante para la prevención de la morbilidad y mortalidad. El tratamiento tiene que ser planeado incluso cuando se sospecha el diagnóstico.⁽¹⁰⁴⁾

La atención de apoyo de pacientes con trastornos metabólicos incluye apoyo ventilatorio si es necesario, mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos, y tratamiento de infecciones. La intervención dietética también debe iniciarse adecuadamente basado en los hallazgos clínicos y de laboratorio preliminares.⁽⁹⁷⁾

Para hipoglucemia, administración aguda de glucosa intravenosa con dosis de 0.5–1 g / kg seguida de una terapia de mantenimiento con vía intravenosa. Se debe considerar una glucosa de 5–7 mg / kg / min. Si la hipoglucemia es resistente se inicia administración de glucagón intravenosa o subcutánea continua (0.1–0.2 mg / kg por día).⁽¹⁰⁵⁾

Para el tratamiento de la acidosis metabólica, con frecuencia se usa bicarbonato de sodio. El mantenimiento se puede realizar con una dosis de 0.5–1 mEq / kg / día. No debe olvidarse que la terapia agresiva puede provocar hipernatremia, edema cerebral o hemorragia. Para el tratamiento de la hiperamonemia severa resultante, benzoato de sodio (500 mg / kg / día) por vía intravenosa y fenilbutirato de sodio (600 mg / kg / día) por vía oral o intravenosa son recomendados. Para el tratamiento de la deficiencia de N-acetilglutamato sintasa o para la hiperamonemia causada por acidurias orgánicas de cadena ramificada, carbamil-glutamato 50 mg / kg / día, por vía oral, en cuatro dosis divididas es recomendado.⁽¹⁰⁵⁾

ESPECIALMENTE para los trastornos metabólicos de tipo intoxicación, como las acidurias orgánicas de cadena ramificada o los UCD, los procedimientos de eliminación de toxinas como la hemodiálisis o la hemodiafiltración también deben iniciarse lo antes posible para tratamiento médico resistente a la acidosis o hiperamonemia.⁽¹⁰⁶⁾

CAPÍTULO II.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, los errores innatos del metabolismo han sido poco estudiados y aun el conocimiento de su frecuencia es poco exacto, aunque en instituciones como el INP y la UANL se han realizado estudios para conocer la prevalencia de los errores innatos del metabolismo en nuestro país, en la actualidad seguimos utilizando información de las poblaciones de otras partes del mundo, por lo que consideramos de suma importancia tener datos de los casos de EIM en el bajío, de manera específica los pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

JUSTIFICACIÓN

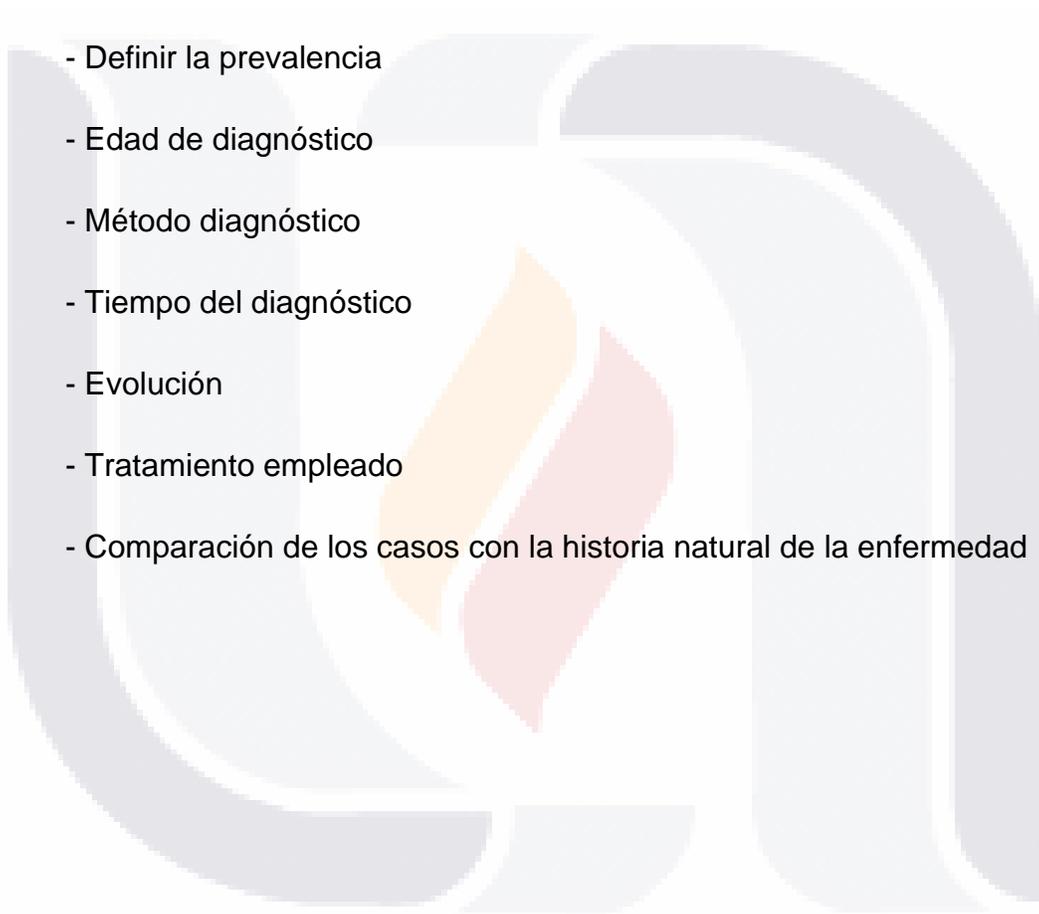
Los errores innatos del metabolismo constituyen un grupo importante de condiciones que presentan signos y síntomas en diferentes órganos y sistemas, predominantemente neurológicos en la etapa neonatal, pero hay otro grupo de errores innatos que también pueden presentar afección hepática, ya sea aislada o sistémica. De manera individual son raros, pero colectivamente comunes, con una incidencia de 5:10,000 RNV en México.¹ Muchos son tratables mediante la restauración del homeostasis de una vía metabólica alterada, es por eso que, dada su frecuencia y su potencial tratamiento, el clínico, de manera particular el pediatra, deberá estar familiarizado con este grupo de afecciones para identificar las manifestaciones clínicas de los diferentes errores innatos del metabolismo con la finalidad de dar diagnóstico y tratamiento oportuno, mejorando la calidad de vida de los pacientes y modificando la historia natural de la enfermedad.

OBJETIVOS:**PRIMARIO:**

- Describir las características clínicas, bioquímicas y etiológicas de los errores innatos del metabolismo que involucran el hígado en pacientes pediátricos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

SECUNDARIOS:

- Describir la etiología de las hepatopatías metabólicas
- Definir la prevalencia
- Edad de diagnóstico
- Método diagnóstico
- Tiempo del diagnóstico
- Evolución
- Tratamiento empleado
- Comparación de los casos con la historia natural de la enfermedad



CAPÍTULO III.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo observacional, que incluye las siguientes etapas:

- Recolección de datos de la historia clínica
- Caracterización clínica, bioquímica y etiológica

DISEÑO

Longitudinal, retrospectivo

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Todos los pacientes en seguimiento por la consulta con diagnóstico de error innato del metabolismo y afección hepática en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes pediátricos hasta los 15 años
- Diagnóstico de algún error innato del metabolismo
- Presencia de cualquier afección que dañe el hígado.
- Expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes fuera de la edad pediátrica
- Que no cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes en los que se haya descartado diagnóstico de EIM

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

INDEPENDIENTES

- Género: masculino o femenino
- Edad: al diagnóstico
- Peso, talla, perímetro cefálico, percentile peso para la talla

DEPENDIENTES

• SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Retraso psicomotor: retardo en el desarrollo de un niño en los primeros 3 años de vida.

Crisis convulsivas: Movimientos súbitos, descontrolados del cuerpo y cambios en el comportamiento que se presentan por una actividad eléctrica anormal en el cerebro.

Hipotonía: Disminución del tono muscular.

Irritabilidad: manifestación de la personalidad, que se expresa en reacciones exageradas ante las influencias externas

Deterioro neurológico: Disminución de las funciones neurológicas de manera súbita.

Succión débil: Disminución de la fuerza del reflejo de succión.

Letargo: Estado patológico caracterizado por un sueño profundo y prolongado.

Somnolencia: estado en el que ocurre una fuerte necesidad de dormir o en el que se duerme durante periodos largos.

Edema cerebral: acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares del cerebro.

Espasticidad: es un trastorno motor en el que los músculos se mantienen permanentemente contraídos.

Retraso del lenguaje: Es un retraso en la aparición o en el desarrollo de todos los niveles del lenguaje (fonológico, morfosintáctico, semántico y pragmático).

Discapacidad intelectual: es un estado de funcionamiento cognitivo significativamente inferior al normal para la edad del paciente.

• HABITUS EXTERIOR:

Anomalías cutáneas: Alteraciones en la piel secundarias a alguna enfermedad sistémica.

Malformaciones: es una alteración de la forma producida por un trastorno del desarrollo, pueden ser cefálicas, oftalmológicas, esqueléticas, entre otras.

Dismorfias: Alteraciones estructurales del desarrollo producidas en la etapa embrionaria.

- **APARATO DIGESTIVO:**

Rechazo al alimento: Es una reacción de oposición al alimento en sí o de rechazo a las circunstancias en que le es ofrecida la comida.

Desnutrición: estado patológico de distintos grados de severidad y de distintas manifestaciones clínicas, causado por la asimilación deficiente de alimentos por el organismo.

Vómito: es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.

Hepatomegalia: Es el agrandamiento del hígado por encima de su tamaño normal.

Esplenomegalia: Es el agrandamiento del bazo por encima de su tamaño normal.

Ictericia: Es una coloración amarillenta de la piel y las mucosas secundaria a un incremento en los niveles de bilirrubinas.

Diarrea: Incremento en el número de evacuaciones y/o disminución de la consistencia de las mismas, acorde a lo habitual para cada persona.

Ascitis: Es la acumulación de líquido en el espacio que existe entre el revestimiento del abdomen y los órganos abdominales.

Reflujo gastroesofágico: Es el paso involuntario del contenido alimentario del estómago hacia el esófago.

Insuficiencia hepática: es la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética con evolución en diferente tiempo: hiperagudo, agudo, subagudo o crónico.

Cirrosis: el resultado final de daño crónico hepático (fibrosis) causado por una enfermedad crónica del hígado.

Hernias: es un saco formado por el revestimiento de la cavidad abdominal (el peritoneo). El saco pasa a través de un área débil de la pared muscular abdominal, obteniéndose diferentes tipos de hernia: umbilical, inguinal o crural.

- **APARATO RESPIRATORIO:**

Neumonía: Infección bacteriana, viral, fúngica de uno o ambos pulmones.

- **SISTEMA HEMATOPOYETICO E INMUNOLOGICO:**

Trombocitopenia: Disminución de la cuenta plaquetaria conforme a lo normal para la edad.

Leucopenia: Disminución de la cuenta leucocitaria conforme a lo normal para la edad.

Neutropenia: Disminución de la cuenta de polimorfonucleares en sangre conforme a lo normal para la edad.

Anemia: Disminución de la concentración de hemoglobina o hematocrito con respecto a los valores normales para la edad.

Linfopenia: Disminución de la cuenta de mononucleares (linfocitos) en sangre conforme a lo normal para la edad.

Sepsis: es un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas potencialmente mortal asociadas a una infección.

- **DIAGNÓSTICO POR IMAGEN:**

Prueba anormal: hallazgos imagenológicos fuera de lo esperado para la edad y género del paciente en los diferentes estudios de gabinete como: radiografía simple de abdomen, ultrasonido abdominal, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, angiografía hepática, escintigrafía hepatobiliar.

- **HALLAZGOS EN ORINA:**

Prueba anormal: presencia de cuerpos cetónicos, sustancias reductoras, ácidos orgánicos, aminoácidos en la orina, que en condiciones normales no están presentes.

- **COMPROBACIÓN DIAGNÓSTICA:**

Se define como estudios específicos que permiten realizar el diagnóstico definitivo de la patología sospechada a través de los siguientes métodos: Biopsia (hepática, piel, muscular) exámenes de sangre (aminoácidos en sangre, acil-carnitinas en sangre), análisis de orina, líquido cefalorraquídeo, exámenes radiológicos, estudios cardiológicos, oftalmológicos, estudios genéticos (microarreglo o cariotipo, exoma), clínico.

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo, descriptivo y analítico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Por conveniencia

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

1.- Estadística descriptiva.

-Frecuencias, porcentajes, tablas y gráficos.

-Medidas de tendencia central y de dispersión.

2.- Estadística inferencial:

-Chi 2 o exacta de Fisher

-T de student.

-Regresión logística.

-Curvas de supervivencia.

CAPITULO IV.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 30 expedientes de pacientes con afección hepática secundario a algún error innato del metabolismo, de los cuales 6 fueron eliminados por tener un diagnóstico final diferente.

EDAD

La edad de diagnóstico promedio fue de 27 meses, con una mínima de 1 mes y máxima de 96 meses.

SEGUIMIENTO

En promedio los pacientes han tenido un seguimiento de 34.5 meses, con un máximo de 116 meses, algunos perdieron el seguimiento.

SOMATOMETRÍA

El peso al diagnóstico promedio fue de 11.53kg, con un mínimo de 2.88kg y un máximo 30kg, el peso final promedio fue de 17.89kg, con un mínimo de 7.3kg y un máximo de 46.5kg. Del total de los 24 pacientes, solo 2 (8.3%) presentaron un peso por encima de la p95, correspondientes al grupo de enfermedades de almacenamiento lisosomal, específicamente MPS. El 54.1% (13) presentaron un peso por debajo de la p50, de los cuales 6 (46.1%) se encontraron en la p25, 2 (15.38%) en la p10 y 5 (38.4%) en la p3, estos últimos correspondientes a las enfermedades de almacenamiento lisosomal (MPS y enfermedad de Ty- Sachs). El resto 37.5 % (9) tuvieron un peso normal, dentro de la p50 para la edad.

La talla inicial promedio fue de 72.7 cm, con una máxima de 130cm. La talla final promedio fue de 95.2cm, con una mínima de 60 cm y una máxima de 144 cm. De los 24 pacientes, 6 (25%) tuvieron una talla por debajo de la p3, el 100% correspondientes a enfermedades de almacenamiento lisosomal (5 con MPS y 1 con enfermedad de Ty- Sachs), 8 pacientes (33.3%) tuvieron una talla menor a la p50, de los cuales el 50% se encontró en la p 10 y el otro 50% en la p25. El resto (10 pacientes – 41.6%) tuvieron una talla normal.

El perímetro cefálico inicial promedio fue de 44.2cm, con una mínima de 34cm y máxima de 58.5 cm. El perímetro cefálico final promedio fue de 49.6cm, con una mínima de 40cm y una máxima de 59.5 cm. En 8 de los 10 pacientes (80%) con diagnóstico de MPS tuvieron un perímetro cefálico > p50, 4 (50%) de ellos con macrocefalia (p>97) y los otros 4 (50%) dentro de P75 para la edad, 2 (20%) tuvieron

un perímetro cefálico normal, el paciente con enfermedad de Ty-Sachs también presentó macrocefalia. Solo 1 paciente presentó microcefalia (p3) correspondiente al diagnóstico de acidemia metilmalónica, 5 pacientes se encontraron dentro de p 10-25 (glucogenosis, galactosemia, enfermedad de Gaucher y acidemia propionica) y el resto un perímetro cefálico dentro de la percentila 50 (29.1%).

Con lo anterior podemos deducir que los pacientes con errores innatos del metabolismo secundarios a alteración en el almacenamiento lisosomal son los más afectados, con talla baja, peso bajo y macrocefalia.

SEXO

De los 24 pacientes, 14 fueron de género masculino (58.3%) y 10 género femenino (41.7%). (Tabla 5).

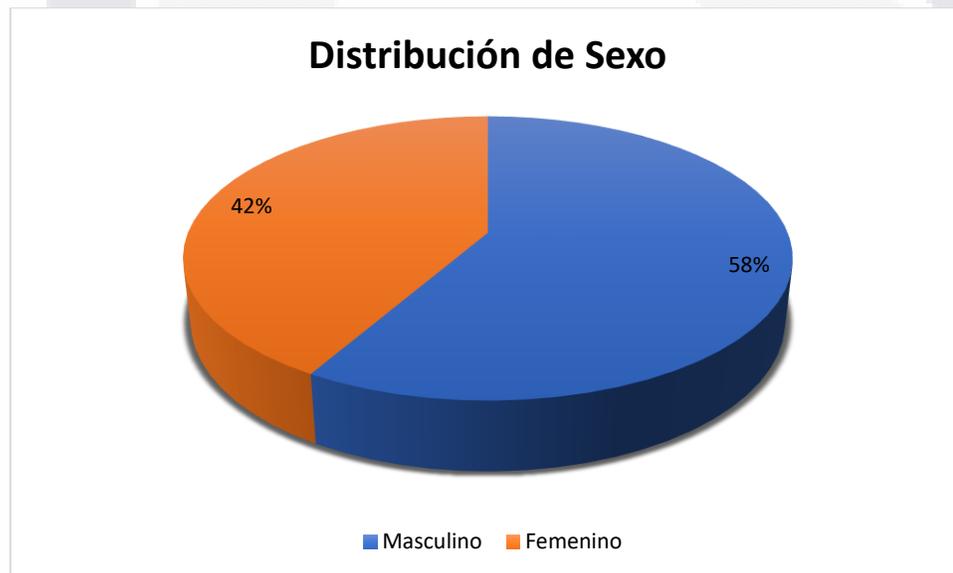


Figura 4. Distribución de sexo.

CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA

Solo en 1 paciente se reportó consanguinidad (4.2%), en ninguno hubo endogamia.

	Frecuencia	Porcentaje
Consanguinidad	1	4.2%
Endogamia	0	0%
Ninguna	23	95.8 %
Total	24	100%

Tabla 4. Frecuencia de consanguinidad y endogamia.

ANTECEDENTES FAMILIARES

4 de los 24 pacientes (16.7%) tienen antecedente de un familiar con la misma patología, todos ellos hermanos.

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	4	16.7%
No	20	83.3%
Total	24	100 %

Tabla 5. Antecedentes familiares para la misma enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico más frecuente fue galactosemia clásica con un total de 4 pacientes (16.7%), seguido por mucopolisacaridosis tipo I con 3 pacientes (12.5%) y mucopolisacaridosis tipo II con 3 pacientes (12.5%).

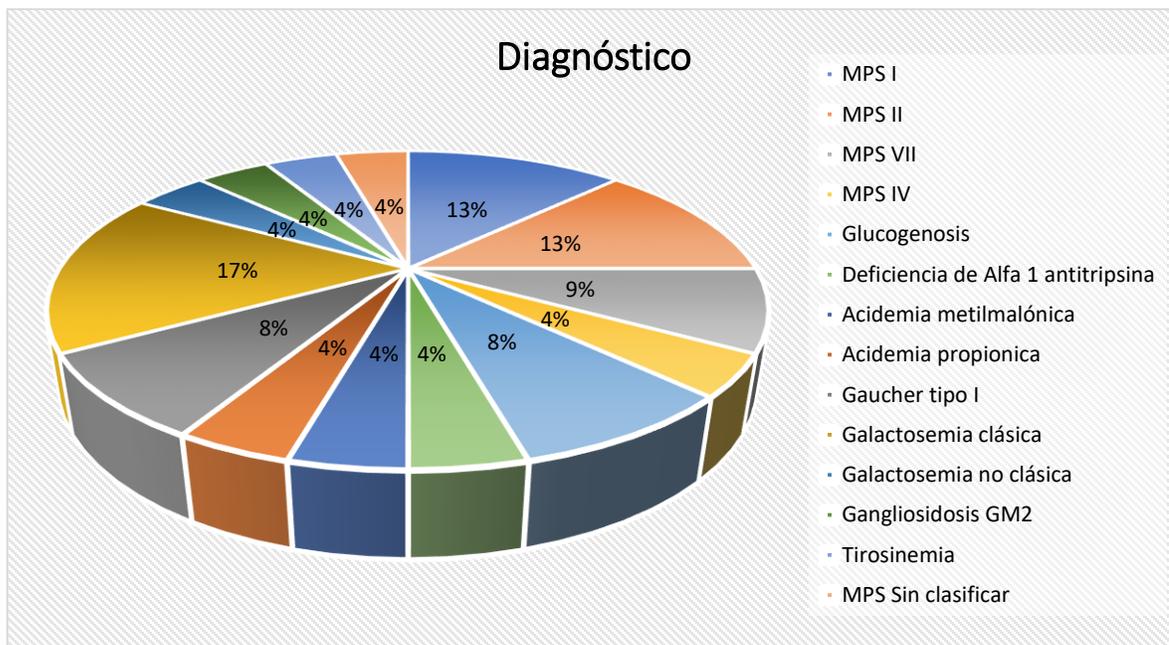


Figura 5. Distribución por diagnósticos.

GRUPO DE ENFERMEDADES

En la figura 6, se puede observar que, de los 24 pacientes, 15 (62.5%) tienen una enfermedad clasificada dentro de las enfermedades por almacenamiento lisosomal; entre ellas: mucopolisacaridosis, glucogenosis, enfermedad de Gaucher tipo 1 y glangliosidosis GM2. 5 pacientes (20.8%), se encontraron dentro del grupo de EIM por intoxicación en los que destacan: galactosemia clásica y no clásica. 2 pacientes (8.3%), con acidemias orgánicas: propiónica y metilmalónica. 1 paciente (4.2%) con aminoacidopatía: tirosinemia , 1 paciente (4.2%) con diagnóstico de deficiencia de alfa 1 antitripsina.



Figura 6. Distribución de diagnósticos por grupo de enfermedad.

ALTERACIONES APARATO DIGESTIVO

En la figura 7, se muestra que, de los 24 pacientes, 21 (87.5%) presentaron manifestaciones diversas a nivel de tracto gastrointestinal, 3 de ellos (12.5%) no presentaron síntomas.

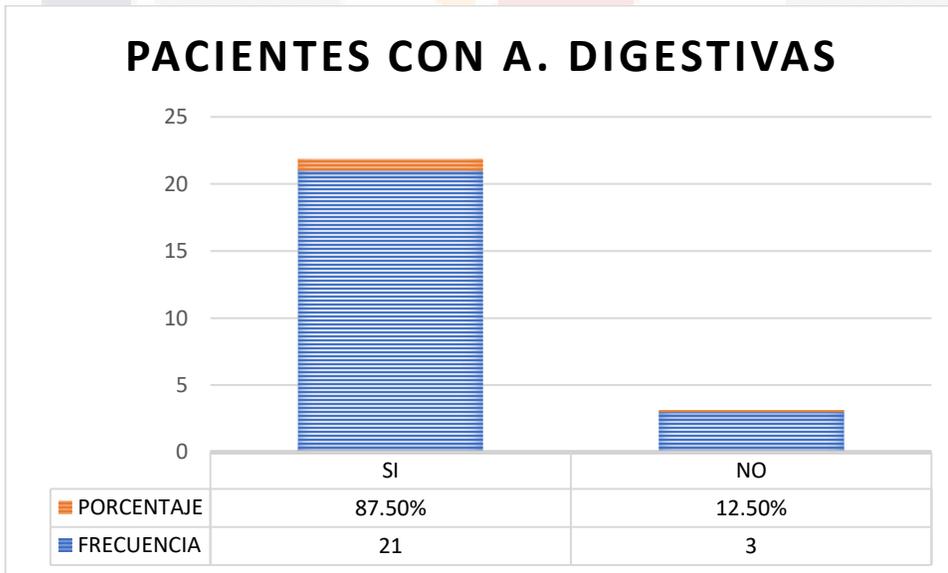


Figura 7. Distribución de los pacientes con alteraciones digestivas.

Dentro de las manifestaciones reportadas en la Figura 8. se encontró que la predominante fue la hepatomegalia, con un total de 13 pacientes (54.3%), seguida de las hernias con 10 casos (41.7%), la umbilical como la más frecuente. 5 pacientes (20.8%) presentaron ictericia, 4 (16.7%) pacientes esplenomegalia y enfermedad por reflujo gastroesofágico y menor medida, 3 (12.5%) pacientes rechazo al alimento y desnutrición, 2 (8.3%) ascitis e insuficiencia hepática y 1 (4.2%) diarrea.

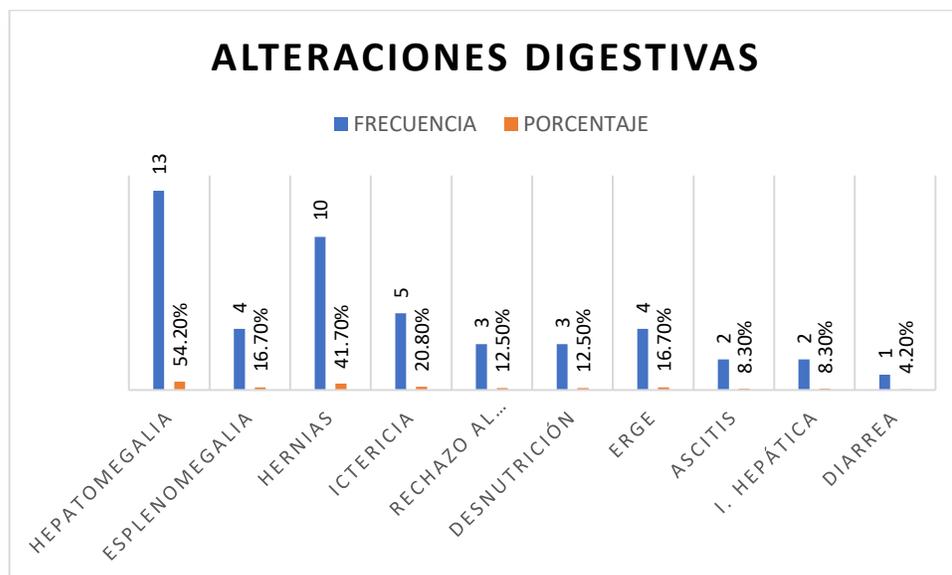


Figura 8. Frecuencia de las alteraciones digestivas.

ALTERACIONES DE LABORATORIO

En la figura 9 se muestra la frecuencia de las alteraciones de laboratorio que se presentan en pacientes con errores innatos del metabolismo que afectan el hígado. De los 24 pacientes, 19 (79.2%) presentaron alteraciones bioquímicas, en las que predominan aquellos biomarcadores que representan inflamación hepática mediante AST, ALT en un 25% y colestasis, con elevación de GGT, FA y bilirrubinas de igual manera en un 25%.

Otro de los parámetros elevados dentro de las pruebas de función hepática fue la elevación de DHL en 9 pacientes (37.5%), el alargamiento de los tiempos de coagulación en un 16.7% y la hipoalbuminemia en 8.3% de los pacientes.

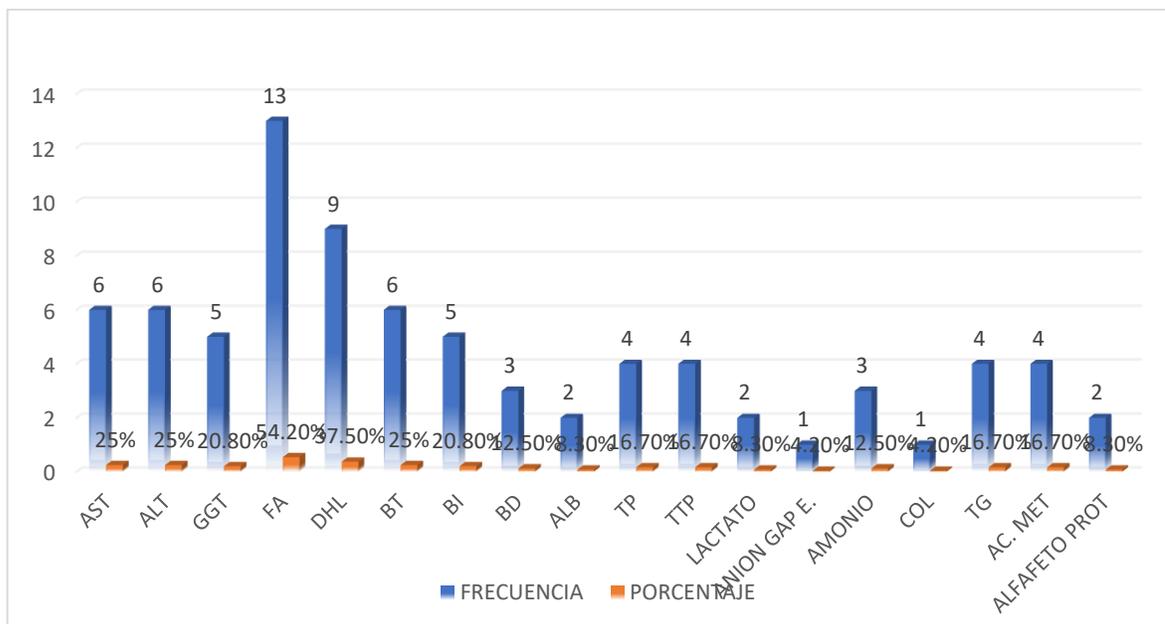


Figura 9. Alteraciones de laboratorio en pacientes con diagnóstico de EIM y afección hepática.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN Y CONFIRMATORIO

En la figura 10 se muestra la distribución de los métodos diagnósticos por imagen y confirmatorios en pacientes con EIM, se encontró que el estudio de imagen mayormente utilizado fue el ultrasonido de abdomen, realizado en 11 pacientes (45.8%), de los cuales el 100% reportó hepatomegalia. No se realizaron radiografías de abdomen.

Para el diagnóstico confirmatorio, puede observarse que el estudio enzimático fue el utilizado en el 45.8% de los casos que corresponde a 11 de los 24 pacientes del estudio (incluidos MPS y enfermedad de Tay- Sachs), seguido por el tamiz metabólico fue realizado en 6 pacientes que corresponde al 25% de la muestra (se incluyen las galactosemias y tirosinemia diagnosticada por tamiz metabólico ampliado). Los marcadores bioquímicos se realizaron a pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher y en acidemias orgánicas (16.6%). Se llegó al diagnóstico en 3 pacientes mediante biopsia hepática (12.5%). Se sospechó el diagnóstico mediante la clínica en 13 pacientes (54.2%), todos ellos clasificados en el grupo de enfermedades por almacenamiento lisosomal, específicamente, las mucopolisacaridosis. En ninguno se realizó exoma.

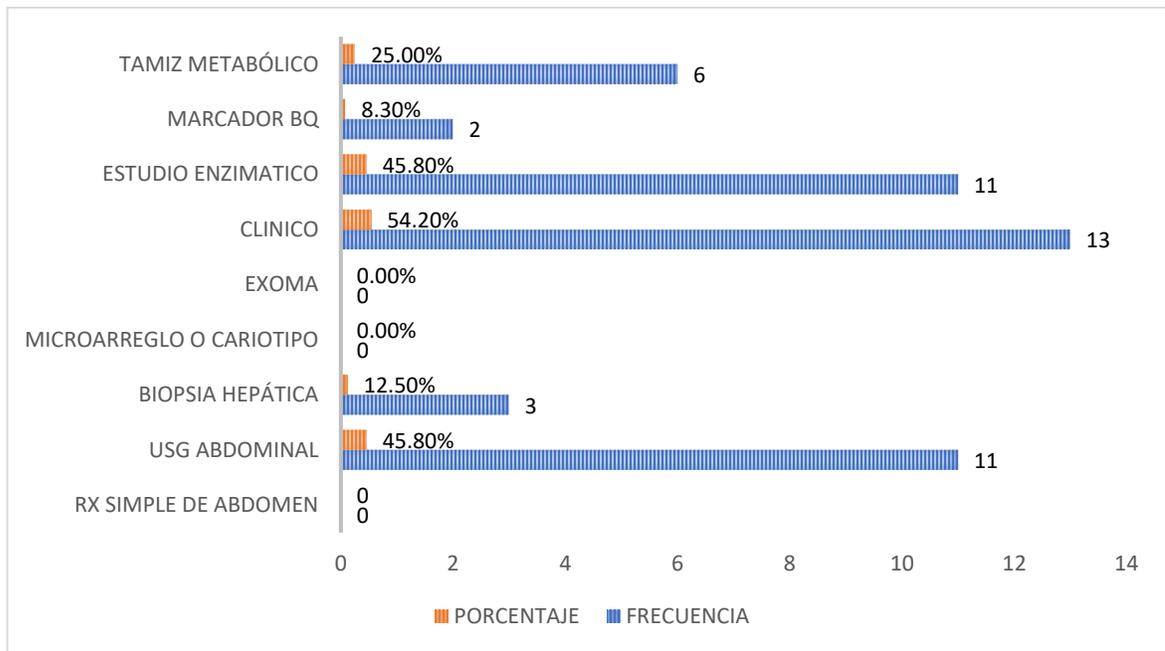


Figura 10. Distribución de métodos diagnósticos por imagen y confirmatorios en pacientes con EIM.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

De los 24 pacientes, 16 (66.7%) presentaron alguna manifestación a nivel de sistema nervioso central. En la tabla 7 se muestra la distribución de las manifestaciones neurológicas presentadas en los pacientes con EIM; se encontró que la de mayor frecuencia fue el retraso psicomotor con 13 pacientes (54.2%), seguido de retraso del lenguaje con 11 (45.8%), las demás manifestaciones fueron menos frecuentes.

Manifestaciones	Frecuencia	Porcentaje
Retraso psicomotor	13	54.2%
Retraso del lenguaje	11	45.8%
Crisis convulsivas	5	20.8%
Espasticidad	3	12.5%
Hipotonía	2	8.3%
Deterioro neurológico	2	8.3%
Edema cerebral	1	4.2%
Encefalopatía	1	4.2%

Tabla 6. Distribución de las manifestaciones neurológicas.

MANIFESTACIONES EN HABITUS EXTERIOR

Se incluyeron alteraciones a nivel de piel y malformaciones cefálicas, oftalmológicas y esqueléticas, así como dismorfias. De los 24 pacientes, 12 (50%), presentaron manifestaciones en estos niveles ya descritos. La tabla 8 muestra la distribución de las mismas, donde, las más frecuentes fueron las anomalías esqueléticas y las dismorfias con 11 pacientes cada 1 que representa el 45.8% de la muestra.

Manifestaciones	Frecuencia	Porcentaje
Anomalías esqueléticas	11	45.8%
Dismorfias	11	45.8%
Anomalías cefálicas	6	25%
Anomalías oftalmológicas	5	20.8%
Anomalías cutáneas	4	16.7%
Malformaciones	1	4.2%

Tabla 7. Distribución de las manifestaciones en habitus exterior.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS Y EN SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

Dentro de este grupo se presentaron alteraciones en 16 (66.7%) de los 24 pacientes, en la tabla 9, podemos observar como la más frecuente fue la presencia de infecciones recurrentes en 10 pacientes (41.7%), estas definidas como infecciones de vías respiratorias altas, particularmente otitis media aguda y faringitis, todas presentes en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis.

Manifestaciones	Frecuencia	Porcentaje
Infecciones recurrentes	10	41.7%
Anemia	5	20.8%
Sepsis	4	16.7%
Fiebre	4	16.7%

Tabla 8. Distribución de las alteraciones inmunológicas y en sistema hematopoyético.

ALTERACIONES RESPIRATORIAS

Solo 6 pacientes (25%) presentaron alteración a este nivel, siendo la más frecuente la presencia de neumonía con 4 pacientes (16.7%). Ver tabla 10.

Manifestaciones	Frecuencia	Porcentaje
Neumonía	4	16.7%
Dificultad respiratoria	2	8.3%
Apnea	2	8.3%
Paro respiratorio	2	8.3%
Cianosis	1	4.2%

Tabla 9. Distribución de las alteraciones respiratorias.

GRUPOS DE ENFERMEDAD Y SUS MANIFESTACIONES

Se clasificaron las enfermedades en 5 grupos conforme a su fisiopatología. El grupo 1 engloba las enfermedades por almacenamiento lisosomal donde se encuentran las mucopolisacaridosis, glucogenosis y gangliosidosis. En el grupo 2 los EIM por intoxicación como las galactosemias. En el grupo 3, las acidemias orgánicas: propionica y metilmalónica. El grupo 4 constituye las aminoacidopatías como la tirosinemia y por último en el grupo 5 catalogado como otros se encuentra la deficiencia de alfa 1 antitripsina. La tabla 11 muestra la distribución por grupos de enfermedad y sus manifestaciones clínicas. Podemos observar que en los grupos 1, 2 y 3 predominaron las manifestaciones digestivas, ya que estuvieron presentes en el 58.3%, 12.5% y 8.3% de los casos respectivamente.

Grupos	M. Neurológicas N / (%)	M. habitus exterior N / (%)	M. Digestivas N / (%)	M. inmunológicas y hematopoyéticas N / (%)	M. respiratorias N / (%)
1	12 (66.6)	11 (45.8)	14 (58.3)	10 (41.6)	4 (16.6)
2	2 (8.3)	0 (0)	3 (12.5)	2 (8.3)	0 (0)
3	1 (4.1)	1 (4.1)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.1)
4	0 (0)	0 (0)	1 (4.1)	1 (4.1)	1 (4.1)
5	1 (4.1)	0 (0)	1 (4.1)	1 (4.1)	0 (0)

Tabla 10. Distribución por grupos de enfermedad y sus manifestaciones clínicas.

MEJORÍA – PROGRESIÓN

La figura 11 muestra la distribución de mejoría o progresión de los 24 pacientes con errores innatos. Se encontró que el 48% presentó mejoría, y por consecuencia 52% presentó progresión de la enfermedad, todos ellos pertenecientes al grupo 1 de EIM por almacenamiento lisosomal.

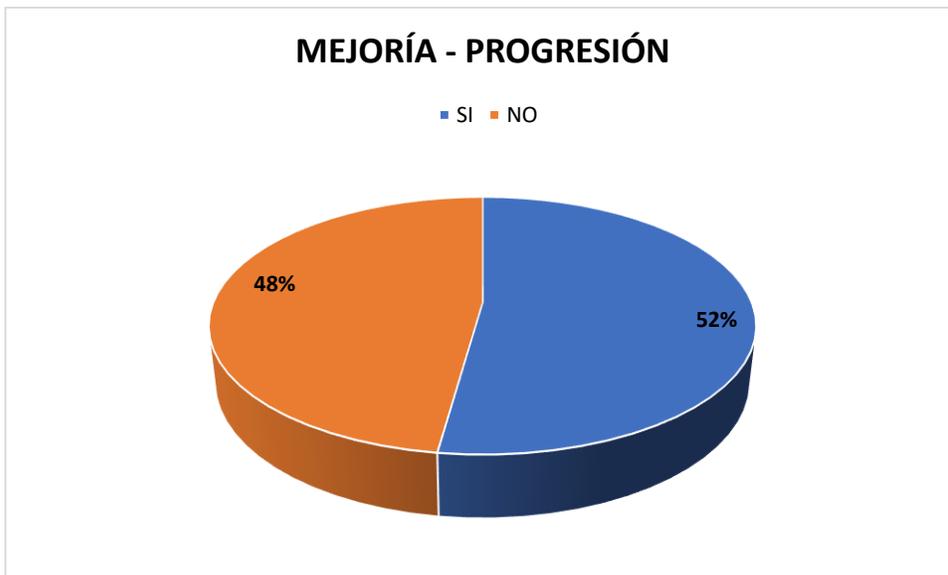


Figura 11. Distribución de mejoría y progresión de la enfermedad en pacientes con EIM.

SUPERVIVENCIA

En promedio los pacientes tuvieron un seguimiento de 120 meses; durante este periodo hubo 3 defunciones (12%) correspondientes a pacientes con diagnósticos de acidemia propionica, gangliosidosis GM2 y tirosinemia. En la figura 12 se muestra la supervivencia aproximada de 80 % a 120 meses de seguimiento.

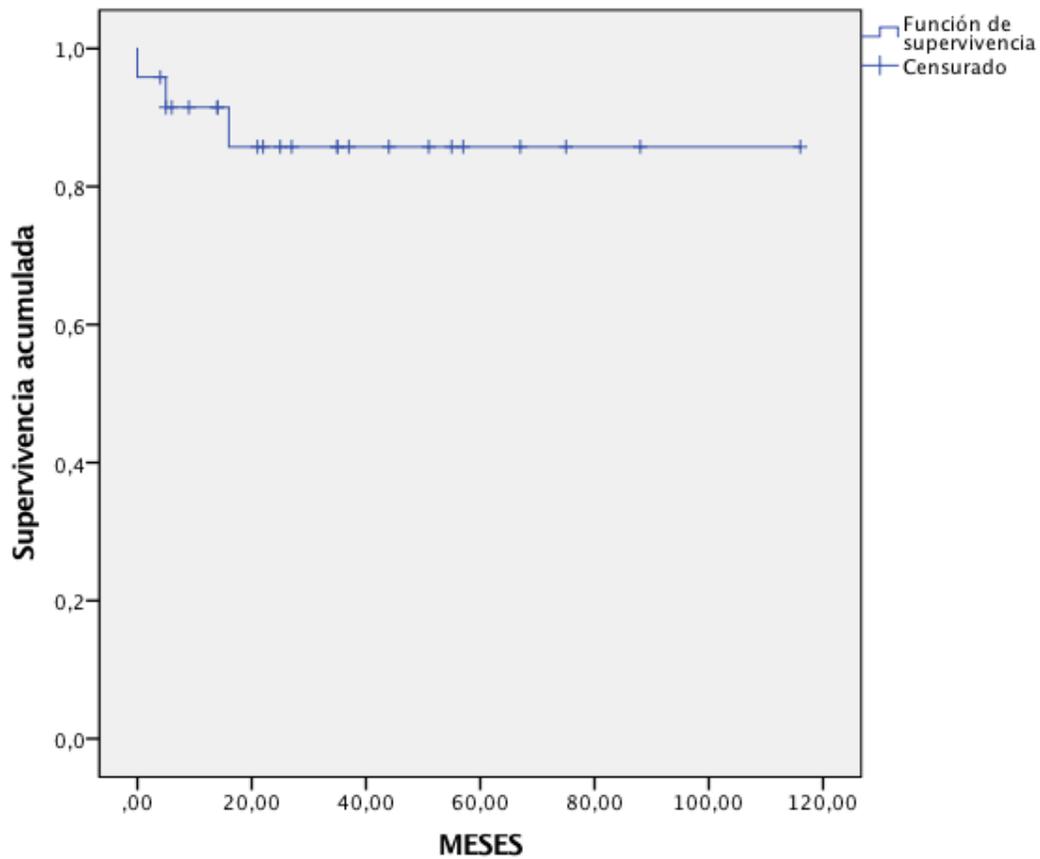


Figura 12. Supervivencia por método de estimación de Kaplan Meier.

En nuestro grupo el mayor número de pacientes (62.5%) correspondió a enfermedades por almacenamiento lisosomal, por lo cual, nosotros los agrupamos en 2 grupos para analizar la supervivencia. Grupo 1: enfermedades por almacenamiento lisosomal y Grupo 2: incluidas acidemias orgánicas, aminoacidopatías, EIM por intoxicación y otros. En la figura 13 se observa que hay una diferencia significativa ($p = 0.010$) en relación con la supervivencia en ambos grupos.

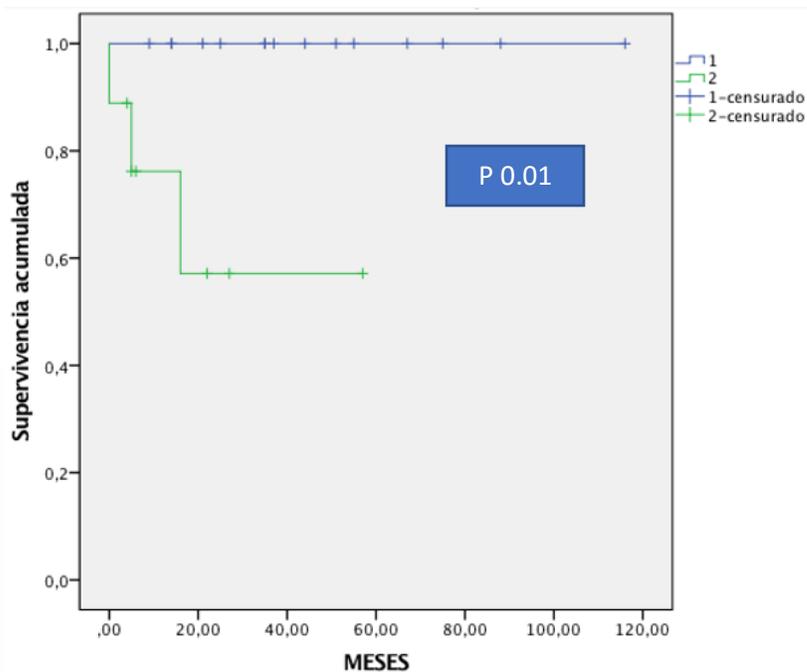


Figura 13. Supervivencia estimada por grupos de enfermedad. Grupo 1. Enfermedades de almacenamiento lisosómico. Grupo 2. EIM por intoxicación, aminoacidopatías, acidemias orgánicas y otros.

MUERTE

De los 24 pacientes, 3 tuvieron desenlace fatal, correspondiente esto al 12% de la muestra (ver figura 14), los fallecimientos fueron secundarios a gangliosidosis GM2, tirosinemia y acidemia propiónica.

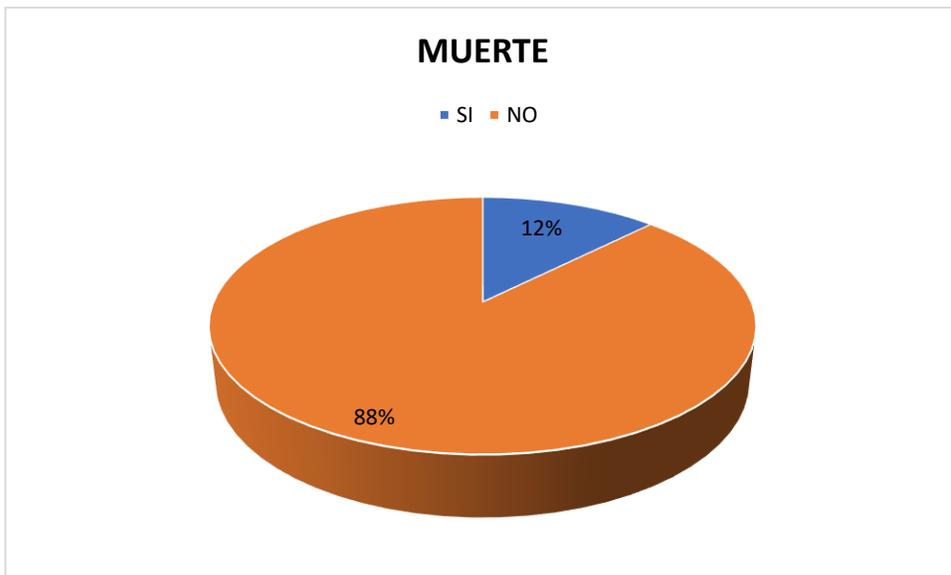


Figura 14. Distribución muerte en pacientes con EIM.

DISCUSIÓN:

Existen aproximadamente mil trastornos y mecanismos metabólicos hereditarios raros. Los errores innatos del metabolismo (EIM) son individualmente raros, pero colectivamente numerosos, ocurren en 1 de cada 1,500 nacimientos, el cribado neonatal y el diagnóstico prenatal ha permitido el diagnóstico presintomático para algunos EIM. ¹

Estos trastornos son importantes ya que tienen una elevada morbi-mortalidad y sobre todo gran potencial de generar discapacidad.

Muchos son tratables mediante la restauración del homeostasis de una vía metabólica alterada, es por eso que, dada su frecuencia y su potencial tratamiento, el clínico, de manera particular el pediatra, deberá estar familiarizado con este grupo de afecciones para identificar las manifestaciones clínicas de los diferentes errores innatos del metabolismo con la finalidad de dar diagnóstico y tratamiento oportuno, mejorando la calidad de vida de los pacientes y modificando la historia natural de la enfermedad.

En nuestro estudio, únicamente se incluyeron los errores innatos del metabolismo que afectan el hígado, careciendo de datos con respecto a la literatura internacional que abarcan el estudio de todos los EIM.

Es importante considerar que estas enfermedades tienen importantes variaciones regionales y poblacionales. ¹

Un estudio realizado por Fenton W y cols, en 2001, reportó que la frecuencia de la acidemia metilmalónica es de 1:48,000 y de la acidemia propiónica en 1:75,000. Holton JB y cols, 2001 describieron la frecuencia de la galactosemia clásica en 1:53,261. De Braekeleer M y cols en 1990 describieron la frecuencia de la tirosinemia tipo I en 1:100,000 a 1:120,000. Acorde cifras del INEGI al 2015 la población de Aguascalientes es de 1,312,544 habitantes, de los cuales 374,237 pertenecen a niños entre los 0 a los 14 años. Con lo anterior podemos deducir que existen en el estado 7 pacientes con acidemia metilmalónica, 4 con acidemia

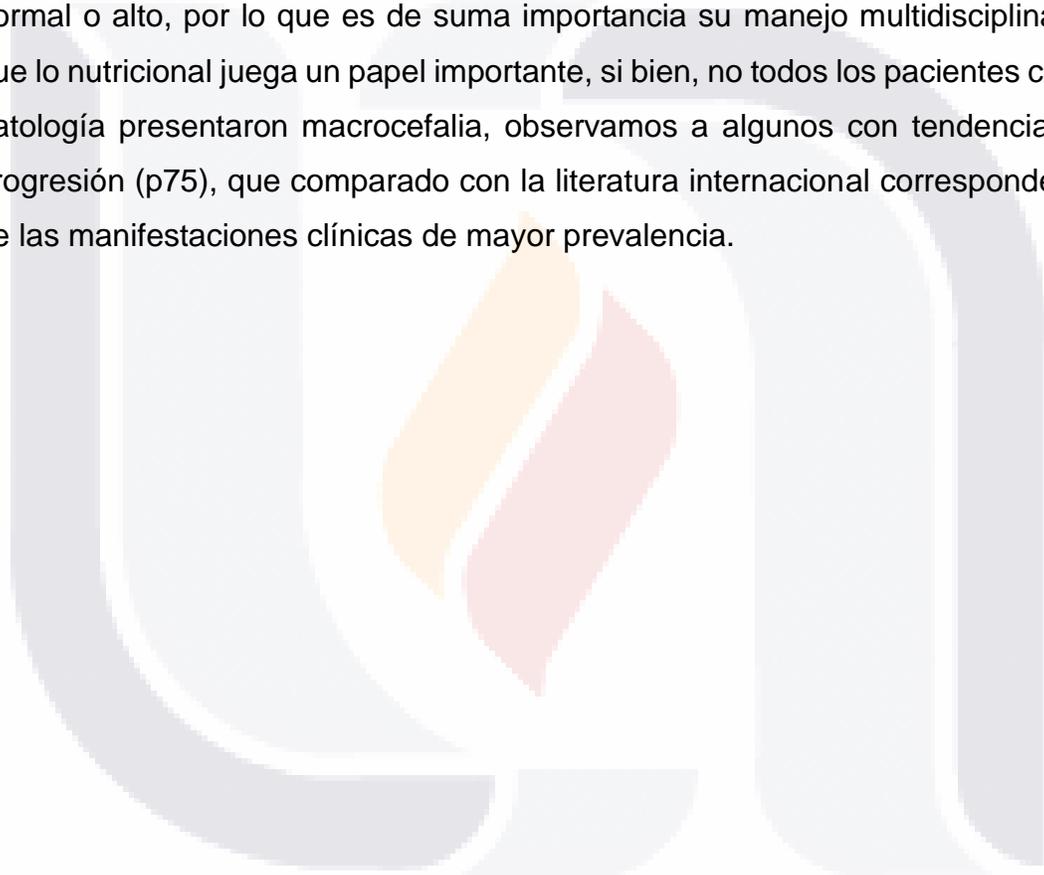
propiónica, 2 con tirosinemia tipo I y 6 con galactosemia clásica que no han sido diagnosticados o bien que son tratados en otra institución.

La glucogenosis tipo I, es una enfermedad rara resultante de un defecto en la glucosa-6-fosfatasa, necesaria para la hidrólisis de glucosa-6-fosfato, esta según literatura internacional, tiene una incidencia de 1/100,000 nacimientos y es frecuente en la población de Judíos Ashkenazi, en nuestra institución se incluyeron a dos pacientes con este padecimiento que pese al inicio temprano de los síntomas, tuvieron un diagnóstico tardío de 1 y 3 años respectivamente, ambas como lo marca la literatura, debutaron con distensión abdominal secundaria a hepatomegalia y presentaron alteración en el perfil de lípidos, en cuanto al diagnóstico en la primera se realizó mediante biopsia hepática y la segunda mediante estudio molecular.

La enfermedad de Tay-Sachs o gangliosidosis GM2 es una enfermedad rara que tiene una prevalencia de 1 por cada 320,000; al igual que en la glucogenosis, es más frecuente en población de Judíos Ashkenazi, en nuestra institución únicamente tuvimos el caso de un paciente masculino que falleció a los 3 años de edad. Acorde a la población de la ciudad en el 2015 (1, 312, 544 habitantes) y a la prevalencia mundial, en el estado se esperaría que hubiera 4 pacientes con este diagnóstico, por lo que es de suma importancia su diagnóstico temprano lo cual es favorecido por el inicio de los síntomas a los pocos meses de vida ya que, como en el caso de este paciente, la mortalidad se presenta entre los 2 y 3 años de edad, algunos con una supervivencia de hasta 5 a 7 años.

Sobre las enfermedades lisosomales, específicamente las mucopolisacaridosis, no existen datos epidemiológicos en nuestro país, más en Europa se tiene registrado una incidencia de 1:10,000 a 1:25,000 nacidos vivos ⁽¹⁰²⁾. En nuestro estudio se incluyeron 10 pacientes con MPS, correspondiente al 41.6% de nuestra muestra; de estos 3 fueron mucopolisacaridosis tipo I, 4 mucopolisacaridosis tipo II, mucopolisacaridosis tipo VII, y 1 mucopolisacaridosis tipo IV. Comparada con la literatura internacional, para la población pediátrica de nuestro estado, se estima que haya al menos 15 pacientes con este diagnóstico; lo que significaría que 5 de

ellos no han sido diagnosticados o la incidencia en nuestro estado es más baja. Todos presentaron las manifestaciones clínicas características faciales, gastrointestinales (hepatomegalia), neurológicas y esqueléticas y constituyó la patología más frecuentemente asociada a daño hepático en nuestro hospital. También pudimos observar que su crecimiento está alterado, como se aprecia en los resultados la mayoría de ellos tienen una talla baja, modificada también por las malformaciones esqueléticas que presentan y pueden presentar un peso bajo, normal o alto, por lo que es de suma importancia su manejo multidisciplinario, ya que lo nutricional juega un papel importante, si bien, no todos los pacientes con esta patología presentaron macrocefalia, observamos a algunos con tendencia a esa progresión (p75), que comparado con la literatura internacional corresponde a una de las manifestaciones clínicas de mayor prevalencia.



CONCLUSIÓN:

Este estudio nos permitió conocer la incidencia de enfermedades raras que afectan el hígado en nuestra institución.

La edad promedio de diagnóstico fue de 27 meses (2.5 años), con una mínima de 1 mes (favorecida por el tamiz neonatal básico) y una máxima de 96 meses, lo que refleja la necesidad de capacitar al médico de primer nivel de atención y al médico pediatra sobre estos trastornos del metabolismo para favorecer al diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, con la finalidad de retrasar la progresión de la enfermedad, evitar la muerte prematura y mejorar la calidad de vida del paciente.

Es de suma importancia que el abordaje de estos pacientes sea de manera multidisciplinaria, ya que como hemos mencionado a lo largo de este trabajo, los pacientes con este tipo de patologías tienen un gran número de comorbilidades asociadas, sin dejar de lado el apoyo psicológico a la familia o al familiar que funge como cuidador.

Nuestro objetivo, es generar información para elaborar una ruta diagnóstica aplicable en el hospital y mejorar la sospecha clínica en el médico tratante, esperando disminuir la edad al diagnóstico mediante la implementación oportuna de otros métodos como el tamiz metabólico ampliado.

GLOSARIO

Mucopolisacaridosis: son un grupo de enfermedades raras, de baja prevalencia, caracterizadas por la deficiencia de enzimas que participan en el metabolismo de glucosaminglucanos a nivel lisosomal.

Error innato del metabolismo: son un grupo de condiciones caracterizadas por el acúmulo de sustancias tóxicas producido habitualmente por un defecto enzimático.

Screening: prueba que se utiliza para la determinación precoz de enfermedades.

Habitus exterior: Es el conjunto de datos obtenidos de la inspección general es decir a simple vista sin realizar ninguna otra maniobra de exploración.

Retraso psicomotor: retardo en el desarrollo de un niño en los primeros 3 años de vida.

Sepsis: es un síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas potencialmente mortal asociadas a una infección.

Espasticidad: es un trastorno motor en el que los músculos se mantienen permanentemente contraídos.

Retraso del lenguaje: Es un retraso en la aparición o en el desarrollo de todos los niveles del lenguaje (fonológico, morfosintáctico, semántico y pragmático).

Retraso mental: es un estado de funcionamiento cognitivo significativamente inferior al normal para la edad del paciente.

Malformaciones: es una alteración de la forma producida por un trastorno del desarrollo, pueden ser cefálicas, oftalmológicas, esqueléticas, entre otras.

Dismorfias: Alteraciones estructurales del desarrollo producidas en la etapa embrionaria.

BIBLIOGRAFIA:

1. Ferreira CR, van Karnebeek CDM. Inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:449–81.
2. Ganesh R, Abinesh R, Janakiraman L. Clinical Spectrum of Inherited Disorders of Metabolism. *Indian J Pediatr.* 2019;86(10):892–6.
3. Ismail IT, Showalter MR, Fiehn O. Inborn Errors of Metabolism in the Era of Untargeted Metabolomics and Lipidomics. *Metabolites.* el 21 de octubre de 2019;9(10).
4. Schlotawa L, Adang LA, Radhakrishnan K, Ahrens-Nicklas RC. Multiple Sulfatase Deficiency: A Disease Comprising Mucopolysaccharidosis, Sphingolipidosis, and More Caused by a Defect in Posttranslational Modification. *Int J Mol Sci.* el 13 de mayo de 2020;21(10).
5. Seranova E, Connolly KJ, Zatyka M, Rosenstock TR, Barrett T, Tuxworth RI, et al. Dysregulation of autophagy as a common mechanism in lysosomal storage diseases. *Essays Biochem.* 12 de 2017;61(6):733–49.
6. Platt FM, d’Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primer.* 01 de 2018;4(1):27.
7. Tamò R, Hochuli M, Beuschlein F, Nowak A. [Gaucher’s disease - an overview about a sphingolipidosis]. *Ther Umsch Rev Ther.* noviembre de 2018;75(4):209–14.
8. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol.* junio de 2015;42(2):413–39, x.
9. Alfadhel M, Benmeakel M, Hossain MA, Al Mutairi F, Al Othaim A, Alfares AA, et al. Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia. *Orphanet J Rare Dis.* 15 de 2016;11(1):126.
10. Santos R, Amaral O. Advances in Sphingolipidoses: CRISPR-Cas9 Editing as an Option for Modelling and Therapy. *Int J Mol Sci.* el 24 de noviembre de 2019;20(23).

11. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* el 17 de febrero de 2017;18(2).
12. Bajwa H, Azhar W. Niemann-Pick Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado el 23 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556129/>
13. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci.* el 15 de septiembre de 2014;344(1–2):5–19.
14. Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet.* febrero de 2019;64(2):127–37.
15. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr.* agosto de 2016;87(4):295–304.
16. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, Locatelli F, Messina C, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis.* 15 de 2017;12(1):112.
17. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, Day-Salvatore DL, Kaplan P, Leslie ND, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatr.* 2017;182:363–70.
18. Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2467–80.
19. Bradley LA, Hadow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017;19(11):1187–201.
20. Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Kloska A, Malinowska M, Piotrowska E, Banecka-Majkutewicz Z, et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci Landmark Ed.* 01 de 2016;21:1393–409.

21. Lin H-Y, Chen M-R, Lin S-M, Hung C-L, Niu D-M, Chang T-M, et al. Cardiac characteristics and natural progression in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis III. *Orphanet J Rare Dis.* 13 de 2019;14(1):140.
22. Khan S, Alméciga-Díaz CJ, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab.* febrero de 2017;120(1–2):78–95.
23. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* enero de 2015;167A(1):11–25.
24. Harmatz P, Shediach R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci Landmark Ed.* 01 de 2017;22:385–406.
25. Tomanin R, Karageorgos L, Zanetti A, Al-Sayed M, Bailey M, Miller N, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1788–802.
26. McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* abril de 2019;33(2):233–40.
27. Montaña AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet.* 2016;53(6):403–18.
28. Martin DC, Atmuri V, Hemming RJ, Farley J, Mort JS, Byers S, et al. A mouse model of human mucopolysaccharidosis IX exhibits osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* el 1 de julio de 2008;17(13):1904–15.
29. Kiykim E, Barut K, Cansever MS, Zeybek CA, Zubarioglu T, Aydin A, et al. Screening Mucopolysaccharidosis Type IX in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *JIMD Rep.* 2016;25:21–4.
30. Ohashi T. Gene therapy for lysosomal storage diseases and peroxisomal diseases. *J Hum Genet.* febrero de 2019;64(2):139–43.
31. Stradomska TJ. [Peroxisomal disorders]. *Postepy Biochem.* el 29 de diciembre de 2018;64(4):359–67.

32. Aubourg P, Wanders R. Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1593–609.
33. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. marzo de 2016;117(3):313–21.
34. Landino J, Jnah AJ, Newberry DM, Iben SC. Neonatal Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1: Weaving Evidence Into Clinical Practice. *J Perinat Neonatal Nurs*. diciembre de 2017;31(4):350–7.
35. Wróblewska JP, van der Klei IJ. Peroxisome Maintenance Depends on De Novo Peroxisome Formation in Yeast Mutants Defective in Peroxisome Fission and Inheritance. *Int J Mol Sci*. el 17 de agosto de 2019;20(16).
36. Fransen M, Lismont C, Walton P. The Peroxisome-Mitochondria Connection: How and Why? *Int J Mol Sci*. el 24 de mayo de 2017;18(6).
37. Nagotu S, Kalel VC, Erdmann R, Platta HW. Molecular basis of peroxisomal biogenesis disorders caused by defects in peroxisomal matrix protein import. *Biochim Biophys Acta*. septiembre de 2012;1822(9):1326–36.
38. De Munter S, Verheijden S, Régál L, Baes M. Peroxisomal Disorders: A Review on Cerebellar Pathologies. *Brain Pathol Zurich Switz*. noviembre de 2015;25(6):663–78.
39. Herzog K, Pras-Raves ML, Ferdinandusse S, Vervaart MAT, Luyf ACM, van Kampen AHC, et al. Functional characterisation of peroxisomal β -oxidation disorders in fibroblasts using lipidomics. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):479–87.
40. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease [Internet]. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020 [citado el 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>
41. Hammer K, Hammer J. Valid Assessment of Carbohydrate Intolerance and the Need for a Distinction to Carbohydrate Malabsorption. Comment on “Roles of Lactose and Fructose Malabsorption and Dietary Outcomes in Children Presenting with Chronic Abdominal Pain.” *Nutrients* 2019, 11, 3063. *Nutrients*

- [Internet]. el 26 de mayo de 2020 [citado el 18 de noviembre de 2020];12(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352632/>
42. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2018;15(4):928–42.
 43. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(5):697–704.
 44. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*. el 12 de noviembre de 2014;(11):CD003458.
 45. Similä ME, Auranen M, Piirilä PL. Beneficial Effects of Ketogenic Diet on Phosphofructokinase Deficiency (Glycogen Storage Disease Type VII). *Front Neurol*. 2020;11:57.
 46. Lehmann D, Motlagh L, Robaa D, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Review of Enzymatic Controversy and Clinical Features. *Int J Mol Sci*. el 3 de enero de 2017;18(1).
 47. Bursle C, Weintraub R, Ward C, Justo R, Cardinal J, Coman D. Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency: Severe Cardiomyopathy and Cardiac Transplantation. *JIMD Rep*. 2018;40:91–5.
 48. Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, de Vries M, Derks TGJ, Mulder MF, et al. Proposal for an individualized dietary strategy in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(1):159–68.
 49. Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, Zhang K. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado el 23 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
 50. Lahrouchi N, Lodder EM, Mansouri M, Tadros R, Zniber L, Adadi N, et al. Exome sequencing identifies primary carnitine deficiency in a family with cardiomyopathy and sudden death. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2017;25(6):783–7.

51. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* abril de 2015;39(3):171–87.
52. Rajabi F. Updates in Newborn Screening. *Pediatr Ann.* el 1 de mayo de 2018;47(5):e187–90.
53. Botkin JR, Goldenberg AJ, Rothwell E, Anderson RA, Lewis MH. Retention and research use of residual newborn screening bloodspots. *Pediatrics.* enero de 2013;131(1):120–7.
54. Newborn Screening Test. *J Midwifery Womens Health.* julio de 2016;61(4):541–2.
55. Simkiss D. Neonatal screening. *J Trop Pediatr.* febrero de 2014;60(1):1–3.
56. Tang F, Huang YL, Jiang X, Jia XF, Li B, Feng Y, et al. [Evaluations of newborn screening program performance and enzymatic diagnosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangzhou]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* el 2 de mayo de 2018;56(5):359–63.
57. Ezgu F. Inborn Errors of Metabolism. *Adv Clin Chem.* 2016;73:195–250.
58. Saudubray J-M, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):179–208.
59. Vernon HJ. Inborn Errors of Metabolism: Advances in Diagnosis and Therapy. *JAMA Pediatr.* agosto de 2015;169(8):778–82.
60. Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev.* enero de 2016;37(1):3–15; quiz 16–7, 47.
61. Mak CM, Lee H-CH, Chan AY-W, Lam C-W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* noviembre de 2013;50(6):142–62.
62. Insausti-Urkià N, Solsona-Vilarrasa E, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. Sphingomyelinases and Liver Diseases. *Biomolecules.* noviembre de 2020;10(11):1497.

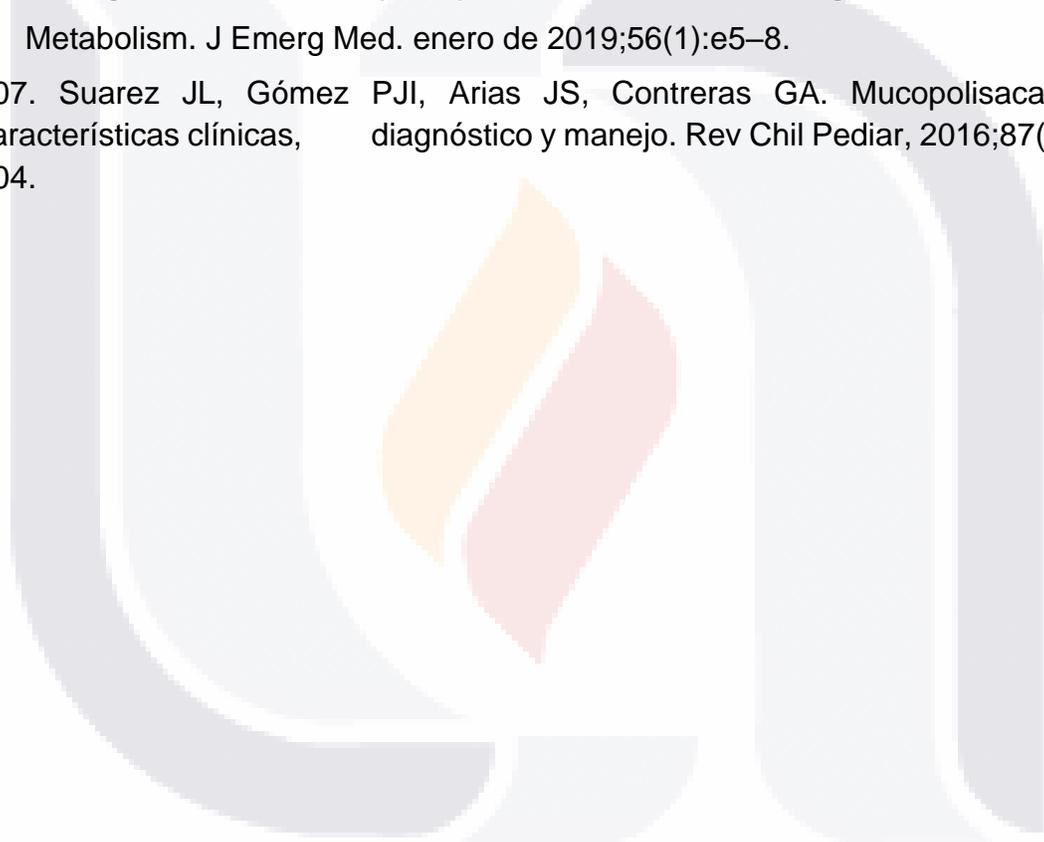
63. Talcott JB, Beath SV, Patel T, Griffiths G, Kelly DA. Long-term Effects of Cholestatic Liver Disease in Childhood on Neuropsychological Outcomes and Neurochemistry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):145–51.
64. Chen H-L, Wu S-H, Hsu S-H, Liou B-Y, Chen H-L, Chang M-H. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci.* el 26 de octubre de 2018;25(1):75.
65. Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol México.* el 1 de julio de 2014;79(3):187–99.
66. Sokol RJ, Treem WR. Mitochondria and childhood liver diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* enero de 1999;28(1):4–16.
67. Chornomydz I, Boyarchuk O, Chornomydz A. REYE (RAY'S) SYNDROME: A PROBLEM EVERYONE SHOULD REMEMBER. *Georgian Med News.* noviembre de 2017;(272):110–8.
68. Kane EV, Roman E, Cartwright R, Parker J, Morgan G. Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults. *Br J Cancer.* diciembre de 1999;81(7):1228–33.
69. Chien M-M, Chang M-H, Chang K-C, Lu F-T, Chiu Y-C, Chen H-L, et al. Prognostic parameters of pediatric acute liver failure and the role of plasma exchange. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(4):389–95.
70. Pfeiffer RF. Wilson Disease. *Contin Minneap Minn.* agosto de 2016;22(4 Movement Disorders):1246–61.
71. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab.* 2019;127(2):117–21.
72. Bilal H, Cheema HA, Fayyaz Z, Saeed A, Batool Hamdani SS. Hepatic Glycogenosis In Children: Spectrum Of Presentation And Diagnostic Modalities. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC.* septiembre de 2019;31(3):368–71.
73. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(3):325–42.

74. Lin HC, Kasi N, Quiros JA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency: Transition of Care for the Child With AAT Deficiency into Adulthood. *Curr Pediatr Rev.* febrero de 2019;15(1):53–61.
75. Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, Inui A. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. *Mol Genet Metab.* 2019;127(3):175–83.
76. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* el 26 de noviembre de 2014;9:179.
77. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* el 1 de febrero de 2019;43(1):20–36.
78. HU G, HE P, LIU Z, CHEN Q, ZHENG B, ZHANG Q. Diagnosis of ABCB11 gene mutations in children with intrahepatic cholestasis using high resolution melting analysis and direct sequencing. *Mol Med Rep.* septiembre de 2014;10(3):1264–74.
79. Reichert MC, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis.* noviembre de 2018;38(4):299–307.
80. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, Nazer H, Cresteil D, Heubi JE, et al. Molecular genetics of 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2003;88(4):1833–41.
81. Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis in the Newborn. *NeoReviews.* 2019;20(1):e12–24.
82. Halac U, Dubois J, Mitchell GA. The Liver in Tyrosinemia Type I: Clinical Management and Course in Quebec. En: Tanguay RM, editor. *Hereditary Tyrosinemia: Pathogenesis, Screening and Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado el 26 de octubre de 2020]. p. 75–83. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_6

83. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study. *Pediatrics*. el 1 de diciembre de 2004;114(6):e672–7.
84. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. febrero de 2017;120(1–2):27–33.
85. Zutphen T van, Ciapaitė J, Bloks VW, Ackereley C, Gerding A, Jurdzinski A, et al. Malnutrition-associated liver steatosis and ATP depletion is caused by peroxisomal and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. el 1 de diciembre de 2016;65(6):1198–208.
86. Baes M, Van Veldhoven PP. Hepatic dysfunction in peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. el 1 de mayo de 2016;1863(5):956–70.
87. Setchell KDR, Heubi JE. Defects in Bile Acid Biosynthesis-Diagnosis and Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. julio de 2006;43(1):S17.
88. Tyni T, Pihko H. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. marzo de 1999;88(3):237–45.
89. Jesina D. Alagille Syndrome: An Overview. *Neonatal Netw NN*. el 1 de noviembre de 2017;36(6):343–7.
90. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatol Baltim Md*. junio de 2010;51(6):2061–8.
91. Ranucci G, Rigoldi M, Cotugno G, Bernabei SM, Liguori A, Gasperini S, et al. Chronic liver involvement in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(6):1118–27.
92. Morris AA. Mitochondrial respiratory chain disorders and the liver. *Liver*. octubre de 1999;19(5):357–68.
93. Baruteau J, Sachs P, Broué P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis*. septiembre de 2013;36(5):795–803.

94. de Lonlay P, Seta N. The clinical spectrum of phosphomannose isomerase deficiency, with an evaluation of mannose treatment for CDG-Ib. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* el 1 de septiembre de 2009;1792(9):841–3.
95. Fukao T, Nakamura K. Advances in inborn errors of metabolism. *J Hum Genet.* febrero de 2019;64(2):65.
96. Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics Yi Chuan Xue Bao.* 20 de 2018;45(2):61–70.
97. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients.* el 10 de marzo de 2016;8(3):157.
98. Das AM. Pharmacotherapy of inborn errors of metabolism illustrating challenges in orphan diseases. *J Pharmacol Toxicol Methods.* octubre de 2016;81:9–14.
99. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018;124(4):223–9.
100. Muntau AC, Leandro J, Staudigl M, Mayer F, Gersting SW. Innovative strategies to treat protein misfolding in inborn errors of metabolism: pharmacological chaperones and proteostasis regulators. *J Inherit Metab Dis.* julio de 2014;37(4):505–23.
101. Martini PGV, Guey LT. A New Era for Rare Genetic Diseases: Messenger RNA Therapy. *Hum Gene Ther.* 2019;30(10):1180–9.
102. Boelens JJ, Orchard PJ, Wynn RF. Transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Br J Haematol.* noviembre de 2014;167(3):293–303.
103. Celik M, Akdeniz O, Ozgun N, Ipek MS, Ozbek MN. Short-term results of continuous venovenous haemodiafiltration versus peritoneal dialysis in 40 neonates with inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr.* junio de 2019;178(6):829–36.

104. Valayannopoulos V, Poll-The BT. Diagnostic work-up in acute conditions of inborn errors of metabolism and storage diseases. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1553–62.
105. Schillaci L-AP, DeBrosse SD, McCandless SE. Inborn Errors of Metabolism with Acidosis: Organic Acidemias and Defects of Pyruvate and Ketone Body Metabolism. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):209–30.
106. Bennett EE, Hummel K, Smith AG, Longo N. Acute Presentation and Management of the Encephalopathic Child With an Undiagnosed Inborn Error of Metabolism. *J Emerg Med.* enero de 2019;56(1):e5–8.
107. Suarez JL, Gómez PJI, Arias JS, Contreras GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y manejo. *Rev Chil Pediatr,* 2016;87(4):295-304.



ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

NOMBRE: _____ EDAD: _____ EXPEDIENTE: _____

GÉNERO: _____ DIAGNÓSTICO: _____

Peso: _____ Talla _____ Peso/Talla: _____ PC _____ Consanguinidad: SI ____ NO ____

Endogamia: SI ____ NO ____ Hermanos o familiar igual: _____

Origen (Estado y municipio): _____ Residencia (comunidad, Municipio y Estado): _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SI	NO	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SI	NO
Retraso psicomotor			Encefalopatía		
Crisis convulsivas			Espasticidad		
Hipotonía			Trastornos del comportamiento		
Irritabilidad			Estupor/ coma		
Deterioro neurológico			Retraso del lenguaje		
Succión débil			Retraso mental		
Letargo			Ataxia		
Somnolencia			Distonía		
Edema cerebral			Tremor		

Síndrome demencial			Neuroinfección		
Hemorragia cerebral			Infarto cerebral		
Malformación o afección estructural					
Cuál					

HABITUS EXTERIOR	SI	NO	HABITUS EXTERIOR	SI	NO
Anomalías cutáneas			Anomalías oftalmológicas		
Cuáles			Cuáles		
Malformaciones			Anomalías esqueléticas		
cuales			Cuáles		
Anomalías cefálicas			Dismorfias		
Cuáles			Cuáles		

APARATO DIGESTIVO	SI	NO	APARATO DIGESTIVO	SI	NO
Rechazo al alimento			Vómito		
Desnutrición			Hepatomegalia		
Ictericia			Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Diarrea			Insuficiencia hepática		
Esplenomegalia			Cirrosis		
Ascitis			Hernias		

APARATO RESPIRATORIO	SI	NO	APARATO RESPIRATORIO	SI	NO
Dificultad respiratoria			Crisis de apnea		
Cianosis			Taquipnea		
Neumonía			Paro cardiorrespiratorio		

SITEMA HEPATOPOYÉTICO E INMUNOLÓGICO	SI	NO	SISTEMA HEMATOPOYÉTICO E INMUNOLÓGICO	SI	NO
Trombocitopenia					
Anomalías trombo embolicas			Infecciones recurrentes		
Fiebre			Sepsis		
Hipotermia			Síndrome de Reye		
Leucopenia			Anemia		
Neutropenia			Linfopenia		

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN PLASMA O SUERO

PRUEBA ANORMAL	SI	NO	PRUEBA ANORMAL	SI	NO
Aspartato aminotransferasa (AST)			Bilirrubina directa (BD)		
Alanino aminotransferasa (ALT)			Tiempo de protrombina (TP)		
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)			Tiempo de tromboplastina parcial (TTP)		

Fosfatasa alcalina (FA)			Glucosa		
Deshidrogenasa láctica (DHL)			Amonio		
Albumina			Colesterol		
Bilirrubina total (BT)			Triglicéridos		
Bilirrubina indirecta (BI)			Hormonas tiroideas		
Inmunoglobulinas			Acido úrico		
Lactato			Acidosis metabólica		
Anion gap elevado			Tamiz metabólico ampliado		
Ferritina			Alfa fetoproteína		
Serología viral					

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

PRUEBA ANORMAL O ALTERADA	SI	NO
Radiografía simple de abdomen		
Ultrasonido abdominal		
Tomografía axial computarizada		
Resonancia magnética nuclear		
Angiografía hepática		
Escintigrafía hepatobiliar		

PRUEBAS ANORMALES EN ORINA

PRUEBA	SI	NO
Cuerpos Cetónicos		
Sustancias reductoras		
Ácidos orgánicos urinarios		
Aminoaciduria		

COMPROBACIÓN DIAGNÓSTICA

PRUEBA	SI	NO
Biopsia hepática		
Aminoácidos en sangre		
Acil-carnitinas en sangre		
Microarreglo o cariotipo		
Exoma		
Clínico		

EVOLUCIÓN

EVOLUCIÓN	SI	NO
Edad de inicio de síntomas		
Edad al diagnóstico		
Tiempo de hospitalización		
Tiempo de seguimiento (de la primera a la última cita)		
Tratamiento específico si existe		
Mejoría		
Progresivo		
Muerte		

VALORACIONES POR ESPECIALIDAD	SI	NO
Pediatría		
Gastropediatría		
Genética		
Nutrición		
Neurología		
Cardiología		
Oftalmología		
Endocrinología		
Nefrología		
Neumología		
Ortopedia		
Hematología		
Dermatología		
Otros.		