



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Argentina

Gatica, Cristina; Dos Santos, Eugenia Gisela; Dri,  
Jimena; Guercio, Ana María; Pereyra, Marcela

Perfil de atención de pacientes con errores congénitos del  
metabolismo en un hospital pediátrico entre 2008 y 2018

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 57, núm. 3, 2023, Julio-Septiembre, pp. 255-262

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53576114002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante

Infraestructura abierta no comercial propiedad de la academia

# Perfil de atención de pacientes con errores congénitos del metabolismo en un hospital pediátrico entre 2008 y 2018

► Cristina Gatica<sup>1a\*</sup>, Eugenia Gisela Dos Santos<sup>1a</sup>, Jimena Dri<sup>1a</sup>, Ana María Guercio<sup>2ab</sup>, Marcela Pereyra<sup>1a</sup>

<sup>1</sup> Médica Pediatra.

<sup>2</sup> Bioquímica.

<sup>a</sup> Hospital Pediátrico "Dr. Humberto J. Notti", Guaymallén, Mendoza, Argentina.

<sup>b</sup> Universidad "Juan A. Maza". Guaymallén, Mendoza, Argentina.

\* Autora para correspondencia.

## Resumen

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un grupo de enfermedades poco frecuentes que generan gran morbilidad y mortalidad. El objetivo de este trabajo fue describir el perfil de atención clínico y bioquímico de los ECM no incluidos en la pesquisa neonatal en menores de 15 años atendidos en un hospital pediátrico, entre enero de 2008 y diciembre de 2018. Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se evaluaron los registros hospitalarios: motivo de consulta, diagnóstico, evolución clínica, tiempos y costos diagnósticos de pacientes con sospecha y diagnóstico confirmado de ECM entre 2008 y 2018 en un hospital público pediátrico de Mendoza, Argentina. Se incluyeron 59 pacientes con ECM: enfermedades de depósito lisosomal (32,2%) y alteración metabólica de aminoácidos y acidurias orgánicas (27,1%), entre otros. La edad media fue de 2,6 años y la relación varón/mujer 1,5. La media de tiempo entre la primera consulta por sospecha de ECM y el diagnóstico fue de 11 meses. Hubo correspondencia entre el diagnóstico y el motivo de consulta ( $p=0,003$ ). El 22% evolucionó al deterioro progresivo, 25,4% permanecieron estables, 28,8% con secuelas y 23,8% fallecieron. El costo directo total de los exámenes bioquímicos fue 61 560 UB=1 809 248 pesos argentinos=46 785 dólares estadounidenses (valor a finales de 2018). En conclusión, este trabajo refleja la variabilidad de los ECM, su evolución clínica, similar a lo publicado y el perfil bioquímico local.

**Palabras clave:** Errores congénitos del metabolismo; Enfermedades raras; Perfil clínico y bioquímico

*Profile of care of patients with inborn errors of metabolism in a pediatric hospital between 2008 and 2018*

## Abstract

Inborn errors of metabolism (IEM) are a group of rare diseases that cause high morbidity and mortality. The objective of the present study was to describe the clinical-biochemical profile of patients, under 15 years old, with IEM not included in newborn screening, in a pediatric hospital, from January 2008 to December 2018. A descriptive and retrospective study was carried out in which hospital records were evaluated: reason for consultation, diagnosis, clinical evolution, diagnostic times and costs of patients with suspected and confirmed diagnosis of IEM between 2008 and 2018 in a public pediatric

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

hospital from Mendoza, Argentina. A total of 59 patients with IEM were evaluated: lysosomal storage diseases (32.2%) and metabolic alteration of amino acids and organic acidurias (27.1%), among others. The mean age was 2.6 years and the male/female ratio was 1.5. The mean time between the first consultation for suspected IEM and diagnosis was 11 months. There was correspondence between the diagnosis and the reason for consultation ( $p=0.003$ ). Twenty-two percent evolved to progressive deterioration, 25.4% remained stable, 28.8% with sequelae and 23.8% died. The total direct cost of the biochemical tests was 61 560 UB=1 809 248 Argentine pesos=46 785 US dollars (value at the end of 2018). Concluding, this work reflects the variability of IEM and its clinical evolution, similar to what has been published, and the local biochemical profile.

**Keywords:** Inborn errors of metabolism; Rare diseases; Clinical and biochemical profile

## Perfil do atendimento de pacientes com erros inatos do metabolismo em um hospital pediátrico entre 2008 e 2018

### Resumo

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são um grupo de doenças pouco frequentes que geram alta morbimortalidade. O objetivo deste trabalho foi descrever o perfil clínico e bioquímico de atendimento dos EIM não incluídos na triagem neonatal em menores de 15 anos atendidos em um hospital pediátrico, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo em que foram avaliados os registros hospitalares: motivo da consulta, diagnóstico, evolução clínica, tempos e custos diagnósticos de pacientes com diagnóstico suspeito e confirmado de EIM entre 2008 e 2018 em um hospital pediátrico público em Mendoza, Argentina. Foram avaliados 59 pacientes com EIM: doenças de depósito lisossômico (32,2%) e alteração metabólica de aminoácidos e acidúrias orgânicas (27,1%), entre outras. A média de idade foi de 2,6 anos e a relação homem/mulher foi de 1,5. O tempo médio entre a primeira consulta por suspeita de EIM e o diagnóstico foi de 11 meses. Houve correspondência entre o diagnóstico e o motivo da consulta ( $p=0,003$ ). Evoluíram 22% para piora progressiva, 25,4% permaneceram estáveis, 28,8% com sequelas e 23,8% faleceram. O custo direto total dos testes bioquímicos foi de 61 560 UB=1 809 248 pesos argentinos=46 785 U\$S (valor no final de 2018). Concluindo, este trabalho reflete a variabilidade da EIM e sua evolução clínica, semelhante ao que vem sendo publicado, e o perfil bioquímico local.

**Palavras-chave:** Erros inatos do metabolismo; Doenças raras; Perfil clínico e bioquímico

## Introducción

Se han identificado más de 8000 enfermedades poco frecuentes (EPOF) que afectan al 8% de la población a lo largo de la vida. Se consideran poco frecuentes a las patologías cuya prevalencia es igual o inferior a 1/2000; extrapolando los datos de la Argentina, 3,5 millones de personas conviven con alguna EPOF (1) (2). Entre ellas se encuentran los errores congénitos del metabolismo (ECM), de los que hay más de 600 descriptos. Se estima que su incidencia es de 1/2500 a 1/3500 recién nacidos vivos por año (3) (4) (5); el más paradigmático de los ECM es la fenilcetonuria (PKU), cuya incidencia según pesquisa neonatal en Latinoamérica es de 1/24 617 (6) y, en la Argentina, de 1/31 087 (7) recién nacidos vivos por año.

Los ECM tienen origen genético, herencia autosómica recesiva en su mayoría, y son causados por defectos

específicos en la estructura o función de una proteína, que conduce a la acumulación y/o déficit de algunas sustancias en los diferentes líquidos orgánicos o disminución en la producción y/o utilización de energía, depósito intracelular de productos o pérdida de función de algún receptor o transportador. La sintomatología clínica depende de la severidad del defecto y de la toxicidad de los metabolitos acumulados, del lugar donde se depositen o de la función de los productos deficitarios (3) (4) (8). Pueden manifestarse a cualquier edad, más frecuentemente en neonatos y en la primera infancia (4) (8), tener un amplio espectro clínico-bioquímico de presentación (3) (4) (8) y generar necesidades especiales y un incremento en el uso de servicios de salud (9) (10) (11).

Conocer su incidencia y características locales permite tomar decisiones basadas en las necesidades reales de la población y ofrecer avances técnicos y científicos,

además de garantizar una mejor distribución de recursos (11) (12).

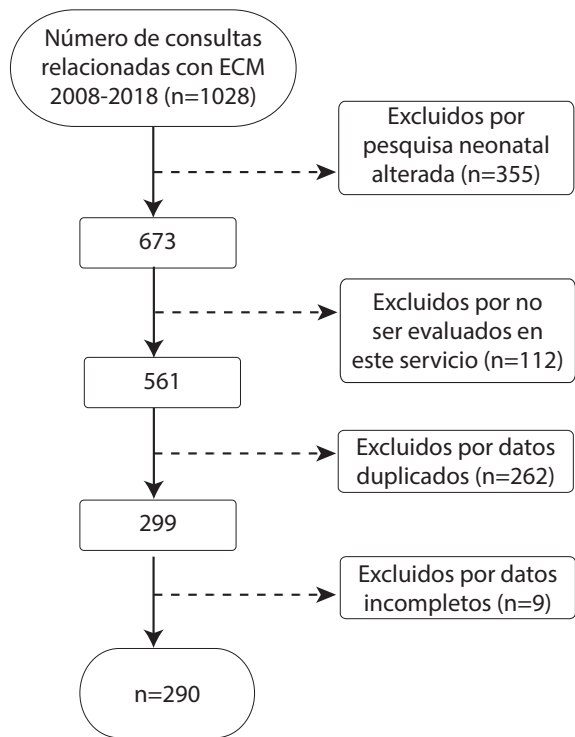
El objetivo de este trabajo fue describir el perfil de atención clínico y bioquímico de los ECM no incluidos en la pesquisa neonatal en niños menores de 15 años atendidos en un hospital pediátrico entre enero de 2008 y diciembre de 2018.

Los objetivos específicos fueron: describir y clasificar el motivo de consulta, el diagnóstico y la evolución clínica; determinar el tiempo transcurrido entre la sospecha y la confirmación diagnóstica y los costos directos de exámenes complementarios específicos y cuantificar el número de pacientes con sospecha de ECM y el número de pacientes con ese diagnóstico.

Materiales y Métodos

Se trató de un estudio descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes menores de 15 años derivados al Servicio Crecimiento y Desarrollo de un hospital público pediátrico de Mendoza, Argentina, por padecer o estar en sospecha de tener un ECM entre enero de 2008 y diciembre de 2018. Este hospital recibe alrededor de 340 000 consultas anuales.

Se excluyeron los pacientes derivados por sospecha de ECM detectados por pesquisa neonatal (Fig. 1).



ECM: Errores congénitos del metabolismo.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes con sospecha de errores congénitos del metabolismo

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se recolectaron datos de los registros escritos hospitalarios: historias clínicas e informes de laboratorio.

Los parámetros estudiados fueron los siguientes:

- 1. Edad
- 2. Sexo
- 3. Consanguinidad
- 4. Servicio derivador
- 5. Internaciones relacionadas con el diagnóstico de ECM
- 6. Antecedente familiar y/o prenatal: se consideró antecedente de hermano o familiar afectado; diagnóstico prenatal de *hidrops fetalis*, polihidramnios, malformaciones, alteraciones de movimientos fetales y/o antecedente de aborto o niño fallecido previo
- 7. Motivo de consulta:

7.1. Clínica de intoxicación: presencia de rechazo del alimento, vómitos, trastorno de conciencia, convulsiones, apneas, evento aparentemente letal (ALTE), retraso del desarrollo, encefalopatía. Se decidió incluir el término ALTE en lugar de su denominación actual BRUE (siglas del inglés de eventos breves resueltos e inexplicados), la que se comenzó a usar a partir de 2016 para describir un evento agudo de cambios en la respiración, color y respuestas (13)

7.2. Síntomas debidos a una producción deficiente y/o utilización de energía: hipotonía, falla miocárdica, muscular, renal o del sistema nervioso, arritmias, muerte súbita, falla de medro

7.3. Dismorfias o malformaciones

7.4. Alteraciones bioquímicas: hipoglucemia, acidosis metabólica, hiperamonemia, entre otras

7.5. Otra presentación: episodios similares a accidentes cerebrovasculares o “stroke-like”, ataxia, hipertricosis, hipoacusia, inmunodeficiencia, insuficiencia suprarrenal

7.6. Asintomáticos

8. Diagnóstico:

8.1. Ausencia de enfermedad metabólica

8.2. En estudio: pacientes en proceso diagnóstico

8.3. Normalidad o niño sano: adecuado crecimiento, desarrollo y exploración, y ausencia de cualquier otro proceso patógeno

8.4. ECM confirmado por los resultados de estudios bioquímicos y/o actividad enzimática

8.4.1. Alteración del metabolismo de hidratos de carbono (galactosemia, glucogenosis, errores congénitos del metabolismo de la fructosa, otros)

8.4.2. Alteración del metabolismo de aminoácidos (tirosinemia, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, trimetilaminuria, trastornos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, otras)

8.4.3. Alteración de los ácidos grasos y cetonas

8.4.4. Trastornos en el metabolismo de vitaminas y cofactores (vitamina B<sub>12</sub>, piridoxina y piridoxal fosfato, folato, cofactor molibdeno, otros)

8.4.5. Enfermedades mitocondriales

8.4.6 Alteraciones de las purinas, pirimidinas y nucleótidos

8.4.7. Defectos congénitos de la glicosilación (CDG)

8.4.8. Enfermedades de depósito lisosomal

8.4.9. Enfermedades peroxisomales

9. Evolución clínica: se clasificó en: mejorado, con secuelas, deterioro progresivo o fallecido

10. Tiempo (T) expresado en meses o años

10.1. T1: desde la sospecha diagnóstica al diagnóstico

10.2. T2: desde el inicio de síntomas al diagnóstico

11. Costos directos derivados del proceso diagnóstico: se incluyó el costo de exámenes bioquímicos específicos y del traslado de muestras biológicas realizado al valor de los aranceles de prestaciones hospitalarias. Se expresaron en unidades bioquímicas (UB) de acuerdo al Nomenclador Bioquímico Único de la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (CUBRA) (14) y su equivalente en pesos argentinos y dólares estadounidenses, al valor de finales del año 2018 (1UB=29,39 pesos argentinos=0,76 dólares).

### Clasificación de exámenes bioquímicos metabólicos

1. Relacionados a alteraciones del metabolismo intermedio: dosaje de aminoácidos plasmáticos cuantitativos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y en gotas de sangre en papel de filtro por espectrometría de masas en tándem (MS-MS), dosaje de acilcarnitinas en gota de sangre en papel de filtro por MS-MS, dosaje de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía gaseosa-espectrometría de masas (GC-MS).
2. Relacionados a enfermedades de depósito lisosomal: dosaje cuantitativo de glicosaminoglicanos y oligosacáridos en orina por cromatografía en capa delgada (TLC), dosaje enzimático en gotas de sangre en papel de filtro por método fluorométrico, dosaje enzimático en leucocitos por método fluorométrico.
3. Isoelectroenfoco de la transferrina (CDG), estudios moleculares, secuenciación exómica.

### Análisis estadístico

Las variables discretas se describieron en números absolutos y relativos (porcentuales). Las variables continuas se expresaron en media $\pm$ 1 desvío estándar (DE) o mediana y rango según correspondía. Se realizó un análisis estadístico uni y bivariado. Se seleccionaron las variables de interés haciendo distribución de frecuencias. Se realizó el análisis bivariado de variables dicotómicas utilizando  $\chi^2$  (Chi cuadrado). Se consideró estadísticamente significativo a un valor de  $p < 0,05$ .

El procesamiento de los datos se realizó mediante el software Epi Info 7.2 y Microsoft Excel.

### Aspectos éticos

Se utilizaron los registros escritos hospitalarios como fuente de datos y se anonimizaron los datos personales. El protocolo de este trabajo recibió evaluación y aprobación por el Comité de Investigación del hospital en marzo de 2019 y de la provincia de Mendoza (CoPEIS) en julio de 2019 (Acta 15/2019 CoPEIS).

### Resultados

Se evaluaron los registros escritos de 290 niños y niñas menores de 14,8 años; 81,1% derivados del mismo hospital. Se encontraron antecedentes familiares y/o prenatales de ECM en el 30,6%.

El 87,9% del total de pacientes presentaron alguna internación relacionada al proceso diagnóstico o a la enfermedad metabólica; de éstos, el 26,7% fue en múltiples ocasiones.

Del total de los casos, el motivo de consulta fue, en orden decreciente: clínica de intoxicación 34,5%, síntomas debidos a la deficiente producción y/o utilización de energía 21%, dismorfias o malformaciones 15,5%, alteraciones bioquímicas 14,8%, otras formas de presentación 8,6%; 10 niños tenían ECM confirmado (3,5%) y 6 niños asintomáticos tenían un familiar afectado (2,1%). En el 63,8% se realizó la evaluación bioquímica del metabolismo intermedio, en el 35,8%, estudios relacionados con enfermedades de depósito y en el 14,1%, estudios moleculares y CDG. En un 52,4% de los pacientes evaluados se realizaron dos o más estudios. El costo total fue de 213 618 UB, equivalente a 6 278 233 pesos argentinos=162 350 dólares a finales del 2018. El promedio por año fue de 627 823 pesos/año=16 235 dólares/año y 736,6 UB por paciente (21 648 pesos/paciente=560 dólares/paciente).

Se confirmó ECM en 59 niños (20,3%) del total de los casos, se descartó en 51,4%, se encontraban en proceso diagnóstico 23,8%; 4,5% de los pacientes resultaron niños sanos.

En los pacientes con ECM la edad media en el momento del diagnóstico fue 2,6 años, la relación varón/mujer fue 1,5. El antecedente de consanguinidad estuvo presente en 6 niños (10,2%). Los motivos de consulta se expresan en la Tabla I. Los ECM diagnosticados fueron, en orden decreciente de frecuencia: enfermedades de depósito lisosomal (32,2%), alteración del metabolismo de aminoácidos y acidurias orgánicas (27,1%), alteración del metabolismo de hidratos de carbono (13,5%), CDG (10,2%), alteración del metabolismo de vitaminas y cofactores (6,8%), enfermedades mitocondriales (6,8%), defectos de  $\beta$ -oxidación y metabolismo de cetonas (3,4%). Hubo correspondencia entre el motivo de consulta y el diagnóstico ( $p=0,003$ ); en el 80% de los derivados por dismorfias se confirmó enfermedad de depósito lisoso-



Tabla I. Motivo de consulta de pacientes con diagnóstico confirmado de error congénito del metabolismo, expresado en frecuencia (número absoluto y porcentaje [n=59]).

| Motivo de consulta                                                                                                                  | Frecuencia (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Intoxicación</b> (convulsiones, encefalopatía, retraso del desarrollo, ALTE, insuficiencia hepática aguda)                       | 19 (32,20)     |
| <b>Déficit de energía</b> (hipotonía, falla de medro, falla miocárdica o del sistema nervioso central)                              | 10 (16,95)     |
| <b>Dismorfias</b> (displasia esquelética, facies tosca, malformación del sistema nervioso central)                                  | 10 (16,95)     |
| <b>Alteraciones bioquímicas</b> (hipoglucemia, acidosis metabólica)                                                                 | 7 (11,86)      |
| <b>Otros</b> ( <i>stroke-like</i> , ataxia, hipertricosis, hipoacusia, inmunodeficiencia, insuficiencia suprarrenal, olor peculiar) | 11 (18,64)     |
| <b>Descartar ECM</b>                                                                                                                | 2 (3,39)       |

ECM: Errores congénitos del metabolismo; ALTE, del inglés, eventos breves resueltos e inexplicados.

mal; 47,4% de los derivados por intoxicación tenían alteraciones del metabolismo de aminoácidos y en el 71,4% de los que tenían alteración bioquímica había alteración del metabolismo de hidratos de carbono (Tabla II). Las características de los pacientes con ECM se expresan según la patología en la Tabla III.

La media de tiempo entre la consulta por sospecha de ECM y la confirmación diagnóstica (T1) fue de 11 meses; en el 62,1% de los casos el tiempo fue menor de 6 meses, 13,8% entre 6 meses y 1 año y en el resto fue más de 1 año. El tiempo máximo fue de 6,1 años en un caso de enfermedad mitocondrial.

El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (T2) fue 1,9 años; en el 32,2% de los casos fue menos de 6 meses, en el 16,9% entre 6 meses y 1 año, en el 37,4% entre 1 y 5 años, en el 13,5%, más de 5 años. El tiempo máximo fue de 11,8 años y correspondió a un caso de defecto de la glicosilación proteica (CDG).

Durante el seguimiento, el 22% de los pacientes con ECM evolucionaron hacia el deterioro progresivo, 29% quedaron con alguna secuela, 32% permanecieron estables y 17% fallecieron. Los pacientes entre 1 y 6 años tuvieron una evolución más desfavorable o secuelas ( $p=0,0077$ ) y, los menores de 6 meses, mayor mortalidad. La mediana de edad de los que tuvieron deterioro progresivo fue de 3 años y 11 meses. El 83% de los que fallecieron eran de sexo masculino ( $p=0,04$ ). La mediana de edad de los fallecidos fue de 3 meses (0,26 años).

El costo de los exámenes bioquímicos de pacientes con diagnóstico confirmado de ECM representó el 28,8% del total de estudios (61 560 UB=1 809 248 pesos argentinos=46 785 dólares estadounidenses). El costo por paciente con confirmación diagnóstica de ECM fue 1043,38 UB (30 665 pesos argentinos=793 dólares estadounidenses).

Tabla II. Motivo de consulta y afectación metabólica principal en pacientes menores de 15 años con diagnóstico confirmado de error congénito del metabolismo (n=59).

| Diagnóstico confirmado de ECM agrupado según afectación principal |                                                   |                                           |                                       |                                                      |                             |                                        |                                    |       |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|-------|
| Motivo de consulta                                                | Alteración del metabolismo de hidratos de carbono | Alteración del metabolismo de aminoácidos | Alteración de ácidos grasos y cetonas | Alteración del metabolismo de vitaminas y cofactores | Alteraciones mitocondriales | Defectos de glicosilación de proteínas | Enfermedades de depósito lisosomal | TOTAL |
| <b>Intoxicación</b>                                               | 1 (5,3%)                                          | 9 (47,4%)                                 | 0                                     | 0                                                    | 1 (5,3%)                    | 4 (21%)                                | 4 (21%)                            | 19    |
| <b>Déficit energético</b>                                         | 2 (20%)                                           | 3 (30%)                                   | 0                                     | 1 (10%)                                              | 1 (10%)                     | 1 (10%)                                | 2 (20%)                            | 10    |
| <b>Dismorfias</b>                                                 | 0                                                 | 1 (10%)                                   | 1 (10%)                               | 0                                                    | 0                           | 0                                      | 8 (80%)                            | 10    |
| <b>Alteración bioquímica</b>                                      | 5 (71,4%)                                         | 1 (14,3%)                                 | 1 (14,3%)                             | 0                                                    | 0                           | 0                                      | 0                                  | 7     |
| <b>Otros</b>                                                      | 0                                                 | 2 (20%)                                   | 0                                     | 2 (20%)                                              | 2 (20%)                     | 0                                      | 4 (40%)                            | 10    |
| <b>ECM</b>                                                        | 0                                                 | 0                                         | 0                                     | 1 (33,3%)                                            | 1 (33,3%)                   | 1 (33,3%)                              |                                    | 3     |
| <b>TOTAL</b>                                                      | 8                                                 | 16                                        | 2                                     | 4                                                    | 5                           | 6                                      | 18                                 | 59    |

Chi²: 63,58; p:0,0003  
ECM: Errores congénitos del metabolismo

Tabla III. Características de los pacientes menores de 15 años con errores innatos del metabolismo (edad, sexo, antecedentes de consanguinidad, internaciones y evolución) según patología diagnosticada, expresados en frecuencia absoluta (n=59).

|                                                            | Edad (años)                                                | Sexo                    | Consanguinidad | Internaciones | Evolución                                                             |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Enfermedades por depósito lisosomal (n=19)                 | Mediana: 3<br>Media: 3,48 ± 3,49<br>Rango: 0,13 a 14,51    | 13 varones<br>6 mujeres | 2 pacientes    | 16 pacientes  | 8 evolutivos<br>5 secuelas<br>3 fallecidos<br>3 estables              |
| Alteración del metabolismo de aminoácidos (n=16)           | Mediana: 1,04<br>Media: 1,72 ± 1,94<br>Rango: 0,01 a 6,54  | 9 varones<br>7 mujeres  | 1 paciente     | 12 pacientes  | 4 estables<br>4 secuelas<br>4 fallecidos<br>2 evolutivos<br>2 no sabe |
| Alteración del metabolismo de hidratos de carbono (n=8)    | Mediana: 0,63<br>Media: 1,27 ± 1,54<br>Rango: 0,17 a 4,81  | 5 varones<br>3 mujeres  | 1 paciente     | todos         | 5 estables<br>2 fallecidos<br>1 secuelas                              |
| Defectos congénitos de la glicosilación (n=6)              | Mediana: 1,33<br>Media: 3,47 ± 5,23<br>Rango: 0,21 a 13,98 | 5 varones<br>1 mujeres  | 2 pacientes    | todos         | 3 secuelas<br>2 fallecido<br>1 evolutivo                              |
| Trastornos del metabolismo de vitaminas y cofactores (n=4) | Mediana: 1,11<br>Media: 1,7 ± 1,75<br>Rango: 0,32 a 4,27   | 2 varones<br>2 mujeres  | no             | todos         | 3 estables<br>1 secuelas                                              |
| Enfermedades mitocondriales (n=4)                          | Mediana: 6,1<br>Media: 6,18 ± 5,99<br>Rango: 0,61 a 11,92  | 2 varones<br>2 mujeres  | no             | todos         | 2 evolutivos<br>2 secuelas                                            |
| Alteración de los ácidos grasos y cetonas (n=2)            | Mediana: 0,06<br>Media: 0,43 ± 0,53<br>Rango: 0,06 a 0,81  | 2 mujeres               | no             | todos         | 1 secuela<br>1 fallecido                                              |

Discusión y Conclusiones

La mayoría de los niños evaluados con sospecha o diagnóstico de ECM provenían del propio hospital; habían tenido alguna internación relacionada al proceso diagnóstico o a la enfermedad metabólica. Coincidentemente con la bibliografía, estas consultas se generaron principalmente en el ámbito hospitalario (10) (15).

En la serie estudiada se encontró que la edad de los niños en el momento de la primera consulta fue menor de 6 meses en el 62% de los casos. Según lo registrado en la bibliografía, la mayoría de los afectados por ECM desarrolló la enfermedad durante el período neonatal y requirió de un alto nivel de sospecha (12) (16).

Las diversas formas de presentación clínica de los ECM se reflejaron en el motivo de consulta de la presente serie. Por el origen genético de estas patologías se deben estudiar los hermanos asintomáticos; seis niños asintomáticos fueron evaluados por tener un familiar afectado (12) (16).

Desde la sospecha al diagnóstico de ECM transcurrieron en promedio 11 meses con un máximo de 6 años; éste fue un caso de CDG. Las manifestaciones clínicas de los ECM son múltiples, variadas y poco específicas; su diagnóstico puede llevar un tiempo considerable,

como se observó en esta serie de casos. En Europa, el 25% de los pacientes esperaron de 5 a 30 años para obtener un diagnóstico (5) (17) (18) (19).

En esta serie se confirmó ECM en el 20,3% de los pacientes, 23,8% de los cuales estaban en proceso diagnóstico, lo que podría explicarse por el diseño retrospectivo de este trabajo. Los ECM más frecuentes fueron enfermedades de depósito lisosomal, trastornos relacionados con el metabolismo de aminoácidos y acidurias orgánicas. Se encontró correspondencia entre el diagnóstico y el motivo de consulta. La evolución de la mayoría de los pacientes con enfermedades de depósito lisosomal fue desfavorable, con deterioro neurológico progresivo, lo que coincide con lo publicado (3) (4) (8). Las aminoacidopatías son potencialmente tratables si se detectan tempranamente; la evolución natural de la mayoría es hacia el deterioro progresivo, lo que también se encuentra en la presente serie (8) (9) (12).

Los ECM menos frecuentes fueron defectos de ácidos grasos y cetogénesis y las enfermedades mitocondriales. Los defectos de ácidos grasos se han asociado a casos de síndrome de muerte súbita del lactante y su incidencia es entre 1:10 000 y 1:20 000 recién nacidos vivos (11) (15) (18).

El 17% de los niños con ECM fallecieron y la mayor mortalidad se observó en menores de 6 meses. Estudios europeos sobre la esperanza de vida en EPOF concluyeron que aproximadamente el 25% eran potencialmente letales antes de los 5 años de edad, un 35% presentaba una esperanza de vida reducida y sólo alrededor de un tercio se asociaban a una esperanza de vida normal (18) (19).

Existen avances técnicos que permiten diagnósticos e intervenciones tempranas en las enfermedades poco frecuentes, por ejemplo técnicas de espectrometría de masas permiten valorar varios metabolitos diferentes a partir de una única muestra biológica, lo que facilita notablemente el diagnóstico (12) (20) (21).

En el 52,4% de los casos en los que se sospechó ECM, se solicitaron dos o más estudios bioquímicos; los marcadores bioquímicos específicos pueden estar muy alterados y orientar al diagnóstico o estar levemente por fuera de parámetros normales y ser sugestivos de ECM, lo que puede llevar a reiterados estudios (8) (16). En este trabajo, los costos directos totales fueron subestimados porque se tomaron en cuenta los aranceles de prestaciones hospitalarias, que fueron de 736 UB por paciente, 10 veces mayores que el costo de un laboratorio básico de estudios bioquímicos metabólicos iniciales (hemograma, glucemia, función renal, transaminasas, amonio, ionograma, ácido úrico, perfil lipídico y estado ácido-base) (22) (23).

Existe gran número de ECM multisistémicos, complejos y en ocasiones sin claro signo guía, que individualmente son muy poco frecuentes.

Este trabajo describe el perfil clínico y bioquímico local de pacientes con ECM no incluidos en la pesquisa neonatal.

Coincidiendo con lo publicado, las diversas formas de presentación de los ECM se reflejaron en los motivos de consulta, edades y manifestaciones clínicas. Los más frecuentes fueron las enfermedades de depósito y aminoacidopatías. La evolución de la mayoría de los pacientes fue hacia el deterioro progresivo, secuelas o fallecimiento. El tiempo transcurrido entre la sospecha de ECM y el diagnóstico fue de 11 meses, pero desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue de alrededor de 2 años, lo que es una expresión de las dificultades y costos del proceso diagnóstico.

## Fuentes de financiación

Convocatoria Investigadores Mendocinos 2019 de la Dirección de Investigación, Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deporte del Gobierno de Mendoza.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

## Correspondencia

Dra. CRISTINA GATICA

Hospital Pediátrico "Dr. Humberto J. Notti".

Bandera de Los Andes 2603, Guaymallén, MENDOZA, Argentina.

Correo electrónico: gatica.molina@yahoo.com.ar

## Contribución de los autores

CG, EGDS concibieron y diseñaron el estudio. CG, EGDS, MP y JD realizaron el análisis. EGDS y AMG contribuyeron a la adquisición de datos y la interpretación. EGDS escribió el manuscrito con CG, MP y JD. Todas las autoras contribuyeron a la discusión, revisión y aprobación del manuscrito final.

## Referencias bibliográficas

1. Ley Nacional N° 26.689/11 sobre el cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes-Decreto Reglamentario 794/2015. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-794-2015-246953/texto> (fecha de acceso: 16 de febrero de 2019).
2. Escati Peñaloza L. Informe. Las enfermedades poco frecuentes en Argentina. Federación Argentina de Enfermedades poco Frecuentes (FADEPOF), 2018. Disponible en: [http://fadepof.org.ar/downloads/Informe\\_EPOF\\_ARG\\_FADEPOF\\_2018\\_final.pdf](http://fadepof.org.ar/downloads/Informe_EPOF_ARG_FADEPOF_2018_final.pdf) (fecha de acceso: 16 de febrero de 2019).
3. Saudubray JM, Sedel F. Enfermedades metabólicas hereditarias: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 4ta ed. Majadahonda, Madrid, España: Ergon. 2014. p. 69-120.
4. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. A clinical approach to inherited metabolic diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J. Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 5-47.
5. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. J Glob Health 2018 Dec; 8 (2): 021102.
6. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. J Inherit Metab Dis 2007; 30 (4): 466-81.
7. Vishnopolska SA, Turjanski AG, Herrera Piñero M, Groisman B, Liascovich R, Chiesa A, *et al.* Genetics and genomic medicine in Argentina. Mol Genet Genomic Med 2018 Jul 26; 6 (4): 481-91.
8. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. Pediatr Clin North Am 2018; 65 (2): 179-208.
9. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva



- M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatr (Barc)* 2014 May; 80 (5): 310-6.
10. Lafuente-Hidalgo M, López-Pisón J, García-Jiménez MC, Ranz-Angulo R, Roncalés-Samanes P, Beltrán-García S, *et al.* Estudio de la demanda asistencial de las enfermedades metabólico-hereditarias en un hospital español de tercer nivel. *Rev Neurol* 2017; 65 (11): 496-502.
  11. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Méx* 2009; 30 (3): 156-62.
  12. Szlago M. Enfoque práctico en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Medicina (B. Aires)* 2022; 82: 40-5.
  13. Zenteno Araos D, Díaz-Silva J, Brockmann-Veloso P. Aplicación de una nueva terminología "BRUE: eventos breves, resueltos e inexplicados". Definiciones y recomendaciones. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91 (3): 424-31.
  14. Nomenclador Bioquímico Único. Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina. Versión 2012, actualización 2016. Disponible en: <http://cubra.info/pdf/nbu.pdf> (fecha de acceso: 16 de febrero de 2019).
  15. Lee PJ, Cook P. Frequency of metabolic disorders: more than one needle in the haystack. *Arch Dis Child* 2006 Nov; 91 (11): 879-80.
  16. Couce Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermudez JM. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. *An Esp Ped* 2008; 45: 434-42.
  17. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet* 2019; 179 (6): 885-92.
  18. Auvin S, Irwin J, Abi-Aad P, Battersby A. The problem of rarity: estimation of prevalence in rare disease. *Value Health* 2018; 21 (5): 501-7.
  19. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, *et al.* Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 16: 5-10.
  20. Rossato N. Pesquisa neonatal obligatoria. *Reflexiones. Arch Argent Pediatr* 2009; 107 (3): 193-4.
  21. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004 Mar; 8 (12): iii; 1-121.
  22. Ripari NV, Moscoso NS, Elorza ME. Costos de enfermedades: una revisión crítica de las metodologías de estimación. *Lecturas de Economía* 2012; 77: 253-82.
  23. Lenz-Alcayaga R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: aspectos introductorios. *Rev Med Chile* 2010; 138 (2): 88-92.

**Recibido: 13 de octubre de 2022**

**Aceptado: 31 de julio de 2023**