

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL

**ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO MÁS FRECUENTES EN NIÑOS QUE
ESTAN EN CONTROL EN CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL DE
NIÑOS BENJAMIN BLOOM DE ENERO DE 2005 A DICIEMBRE DE 2012**

PRESENTADO POR:

DR. FREDIS NAHUN REYES ESCOBAR

PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA PEDIATRICA

ASESOR DE TESIS:

DR. BILLY AUGUSTO FUENTES

SAN SALVADOR, ABRIL DE 2017

INDICE

RESUMEN	III
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
OBJETIVOS	4
GENERAL:	4
ESPECÍFICOS:	4
MARCO TEORICO	5
INTRODUCCIÓN	5
CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO'	7
SCREENING METABÓLICO NEONATAL	15
PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
DISEÑO Y METODO	21
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	22
METODO DE RECOLECCION DE DATOS	23
CONSIDERACIONES ETICAS	25
ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO	26
RESULTADOS	27
DISCUSION	38
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	42
BIBLIOGRAFIA	43
ANEXOS	45

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como enfermedades metabólicas hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas. En la actualidad muchas de ellas se pueden detectar de manera temprana mediante el tamizaje neonatal. En El Salvador, los errores innatos del metabolismo han sido poco estudiados y se desconoce su frecuencia.

El objetivo de este estudio es establecer la prevalencia de algunas enfermedades congénitas: Errores innatos del metabolismo, que pueden detectarse mediante el tamizaje neonatal en El Salvador.

Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo y de corte transversal con revisión de expedientes en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Se encontraron un total de 57 pacientes con errores innatos del metabolismo. En orden de mayor frecuencia están los pacientes con trastornos del metabolismo de carbohidratos (17 pacientes), enfermedades del metabolismo de aminoácidos (esenciales) (16 pacientes), enfermedades por depósito lisosomal (15 pacientes) y enfermedades del ciclo de la urea (9 pacientes).

Se concluye que el tamizaje neonatal es muy importante para el diagnóstico temprano de muchos errores innatos del metabolismo, lo cual es importante para el tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: errores innatos del metabolismo, tamizaje neonatal, trastornos del metabolismo de carbohidratos, trastornos del metabolismo de aminoácidos, enfermedades por depósito lisosomal, enfermedades del ciclo de la urea.

INTRODUCCION.

Los errores innatos del metabolismo tienen relevancia a nivel mundial¹. Las estadísticas de cada una de ellas varían dependiendo la región geográfica.

Nuestro país no está exento de presentar dichas enfermedades, las cuales son diagnosticadas (por screening metabólico) y tratados en el Hospital de Niños Benjamín Bloom. Dicho hospital es el único hospital de niños especializado de tercer nivel de atención en salud en El Salvador, por lo cual consultan o son referidos la mayor parte de dichos trastornos a este centro.

El diagnóstico de dichas patologías es difícil². Pero se puede hacer a través del screening metabólico (tamizaje)³, la cual se realiza en El Salvador desde el año 1997. El screening neonatal se realiza en El Salvador, pero en laboratorios de carácter privado: Advance 60 y Pediatrix 77, los cuales detectan de 60 a 77 diferentes enfermedades metabólicas susceptibles de tratamiento médico. El Ministerio de Salud realiza tamizaje neonatal solo para diagnóstico de hipotiroidismo congénito (prevalencia 1:2500 nacidos vivos). Con este estudio se busca establecer la prevalencia de estos trastornos metabólicos en el país, ya que el Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW) del Ministerio de Salud (MINSAL) no cuenta con ellos debido a diferentes razones, por ejemplo: censo incorrecto debido a la falta de conocimiento respecto a estos diagnósticos⁴.

¹ Menéndez C, Zaldívar C y González-Quevedo A. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. ENFERMEDADES LISOSOMALES Rev. Cubana Pediatr 2002;74(1):69

² Sánchez M, Legarda M, Dalmau Serra J. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria BOL PEDIATR 2007; 47: 111-115

³ Barba Evia JR. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. Rev Mex Pat Clin 51; 3:130-144.

⁴ Fuentes B. Coreas E. 10 años de tamizaje metabólico neonatal en El Salvador. Revista pediátrica salvadoreña, Julio 2009. Volumen 24, numero 2.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Al revisar la literatura médica, se describen los errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas hereditarias como trastornos bioquímicos determinados genéticamente en la estructura y/o función de las moléculas proteicas. El diagnóstico preciso de los errores innatos del metabolismo en edades tempranas de la vida es esencial para el éxito de los tratamientos (en los casos que sean susceptibles de éstos) y para realizar un buen cuidado médico y psicosocial de los pacientes y su familia⁵

Estas enfermedades tienen una baja incidencia individualmente, aunque la incidencia es mayor consideradas en conjunto (1:1500) y son muy importantes por su gravedad, y porque constituyen una causa de muertes prematuras, de severos trastornos neurológicos, de retraso mental y en general de pobre calidad de vida⁶.

En el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom consultan casi en su totalidad todos los pacientes con éstos trastornos desde que presentan sospecha clínica hasta los pacientes con diagnóstico establecido. Los pacientes con sospecha clínica son corroborados por medio del screening metabólico, además de los exámenes específicos para cada patología.

Durante el periodo del estudio (2005-2012) asisten a la consulta externa del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom a la especialidad de endocrinología un total de 57 pacientes con las patologías incluidas en el estudio (errores innatos del metabolismo) que pueden diagnosticarse con el tamizaje realizado

⁵ Galjaard H. Genetic Metabolic Diseases. Early Diagnosis and Prenatal Analysis. Elsevier/North/Holland. Biomedical Press 1980; 82-121.

⁶ Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses: Diagnosis, molecular genetics and treatment. Mol Biol Med 1990; 381-404.

en el país. (Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW), Ministerio de Salud, El Salvador)

Con este estudio se busca tener dichos datos estadísticos en HNNBB para establecer los errores innatos del metabolismo más frecuentemente diagnosticados por screening neonatal y a su vez determinar la importancia de contar con dicho estudio para hacer estos diagnósticos.

Los registros de los expedientes se pueden obtener a partir del año 2005, porque el Ministerio de Salud de El Salvador implementó nuevo sistema de censos de registro de pacientes desde dicho año hasta la actualidad, lo cual hace imposible obtener datos previos al año 2005, debido a que los números de expedientes no aparecen además los cuadros de pacientes fallecidos son depurados. (Fuente: Ingeniero Arévalo, Estadísticas HNNBB)

OBJETIVOS

General:

- Establecer la prevalencia de los errores innatos del metabolismo en niños que están en control en la consulta externa en el Hospital de Niños Benjamín Bloom del año 2005 al 2012

Específicos:

- a) Determinar la prevalencia de los errores innatos del metabolismo en niños que están en control en la consulta externa en el Hospital de niños Benjamín Bloom
- b) Describir las variables sociodemográficas en los pacientes con errores innatos del metabolismo diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom
- c) Establecer las variables clínicas y de laboratorio en los pacientes con errores innatos del metabolismo más frecuente diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

MARCO TEORICO.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo muy amplio de enfermedades (se conocen más de 500) con una prevalencia global de 1:600 recién nacidos vivos. Es importante decir que sólo un número muy limitado de estas enfermedades debutan en el periodo neonatal, posiblemente menos de la mitad de todas ellas; por ello los pacientes pueden acudir a los centros de Atención Primaria con síntomas muy diversos y entre las numerosas posibles etiologías de estos síntomas hay que tener en cuenta la posibilidad de un EIM (Tabla 1). Lo que caracteriza a estas patologías es su heterogeneidad y la dificultad de su diagnóstico, ya que precisan de determinaciones analíticas complejas y caras. Sin embargo, gracias a la mejora en técnicas de laboratorio y al mejor conocimiento de cada enfermedad, ha aumentado el número de diagnósticos. Además, durante los años de formación de pregrado (formación como médico general) suelen estar explicadas por personas con una limitada experiencia en su manejo y durante la formación postgrado no suelen estar incluidas en los programas de docencia para residentes. Son patologías con un tratamiento eficaz en muchos casos, lo que va a determinar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes⁷

⁷ Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Introducción. Algoritmos Neonatales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L (eds). Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Madrid: Ergon; 2003. p. 7-25.

Tabla 1. Comparación de las frecuencias de Errores Innatos del Metabolismo y categorías de los trastornos encontrados por estudios poblacionales retrospectivos.

Programa	British Columbia, Canadá	Italia	West Midlands, United Kingdom	Omán
Años de estudio	1969-1996	1985-1997	1999-2003	jun/1998-dic/2006
Población	1 142 912	7 173 959	310 510	51 000
No. De casos	173	1935	396	82
General	1:2500	1:3707	1: 703	1:784
Aminoacidopatías	1:6606	1:36 389	1:5354	1:6375
Enfermedad por depósito de glucógeno	1:69 054	1:19 532	1:14 786	1:7285
Galactosemia	1:36 200	1:50 316	1:16 343	1:25 500
Trastornos de oxidación de ácidos grasos	NA	1:91 599	1:12 938	1:7285
Enfermedad por depósito lisosomal	1:13 112	1:8 275	1:5 175	1:2318
Trastorno del ciclo de la urea	1:53 717	1:41 506	1:22 179	1:6375
Acidopatías orgánicas	1:27 082	1:21 422	1:7962	1:5666

Fuente: Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. Ann Saudi Med. 2010 Jul-Aug; 30(4): 271–277.

Clasificación de los errores innatos del metabolismo

Las enfermedades congénitas del metabolismo se producen por un defecto genético que afecta a la función de una proteína, lo que conlleva a la alteración de la vía metabólica regulada por dicha proteína. Como consecuencia, se van a producir tres posibles efectos:

- un acúmulo del sustrato,
- un déficit del producto,
- una activación de rutas metabólicas alternativas con producción de metabolitos tóxicos

En base a estos acontecimientos fisiopatológicos, se pueden clasificar estas enfermedades en tres grupos.

El primer grupo comprende a los EIM por defecto en la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas y forman parte de él las enfermedades lisosomales, peroxisomales y las enfermedades de transporte y procesamiento intracelular. Son las enfermedades “por depósito” y afectan principalmente a hígado, bazo, riñón, sistema nervioso central, músculo esquelético y miocárdico.

Se caracterizan por presentar un cuadro clínico progresivo y permanente, que no depende de la dieta ni de la existencia de procesos intercurrentes. Este grupo de enfermedades (lisosomales y peroxisomales) no está incluido en el tamizaje metabólico que se realiza en El Salvador en el periodo comprendido en el estudio. Actualmente en el país hay avances pues se cuenta con un screening metabólico que incluye enfermedades por depósitos lisosomales tales como las siguientes: enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Pompe, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Hurler, enfermedad de Niemann Pick e inmunodeficiencia severa combinada.

Las enfermedades del segundo grupo se producen por acúmulo de sustancias tóxicas, caracterizándose por presentar una sintomatología de tipo intoxicación aguda (vómitos, fallo hepático, convulsiones, coma) y progresiva (retraso psicomotor progresivo, miocardiopatía). Se produce una afectación principalmente hepática, muscular y neurológica (la más importante) de debut en el neonato, lactante o escolar tras un periodo libre de síntomas. Pertenecen a este grupo las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas, los trastornos del ciclo de la urea y la intolerancia a azúcares.

En el tercer grupo se incluyen las metabolopatías por déficit energético, como las glucogenosis, defectos de la gluconeogénesis, acidemias lácticas congénitas, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. Suelen presentar una afectación multiorgánica en forma de crisis con hipotonía, miopatía, fallo cardíaco y hepático generalmente en relación con factores desencadenantes como infecciones, ayuno, intervenciones quirúrgicas u otras situaciones estresantes.

En la tabla 2 se muestran las enfermedades más frecuentes de cada uno de los tres grupos.

Tabla 2. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO.

Grupo 1:	<i>Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades lisosomales y peroxisomales: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Mucopolisacaridosis</i> - <i>Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs)</i> • Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Déficit de alfa-1-antitripsina</i> - <i>Síndrome de Fanconi</i> - <i>Fibrosis quística del páncreas</i> - <i>Hemocromatosis</i>
Grupo 2:	<i>Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoacidopatías: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Fenilcetonuria</i> - <i>Tirosinemia</i> - <i>Enfermedad de la orina de jarabe de arce</i> - <i>Homocistinuria</i> • Acidurias orgánicas • Trastornos del ciclo de la urea • Intolerancia a azúcares: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Galactosemia</i> - <i>Fructosemia</i>
Grupo 3:	<i>Enfermedades por déficit energético</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Glucogenosis • Acidemias lácticas congénitas • Trastornos de la beta oxidación • Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial

Fuente: Fuente: M.J. MARTÍN SÁNCHEZ, M. LEGARDA TAMARA, J. DALMAU SERR; Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria, pg. 113

La sospecha de una enfermedad metabólica debe realizarse ante unos síntomas y signos; muchas veces inespecíficos, que aparecen de manera progresiva o repetitiva, y tras haberse descartado otras causas más frecuentes (infecciones, tumores, traumatismos, etc.).

La historia clínica debe comprender:

1) Síntoma/signo predominante: en la tabla 3 se muestra un ejemplo de los síntomas y signos más frecuentes que pueden ser causados por un error innato del metabolismo.

Tabla 3. **Aproximación diagnóstica según síntomas predominantes**

Síntomas neurológicos	Síntomas oculares
<p>1. <i>Deterioro neurológico y mental progresivo:</i></p> <p style="text-align: center;"><u>Lactante</u></p> <p>-Opistótonos: Gaucher tipo II</p> <p>-Macrocefalia: aciduria glutárica tipo I</p> <p style="text-align: center;"><u>Preescolar</u></p> <p>-Retraso/hipotonía/autismo/ataxia: fenilcetonuria, homocistinuria</p> <p style="text-align: center;"><u>Escolar-adolescente:</u></p> <p>-Síntomas extrapiramidales: homocistinuria</p> <p>-Signos psiquiátricos: alteración del ciclo de la urea, fenilcetonuria</p>	<p>Cataratas: galactosemia, enfermedades peroxisomales, aciduria mevalónica</p> <p>Retinitis pigmentosa: enfermedades peroxisomales</p> <p>Opacidades corneales: mucopolisacaridosis, tirosinemia tipo II, cistinosis, mucopolisacaridosis, Fabry</p> <p>Mancha rojo-cereza: gangliosidosis GM1, galactosidosis, Niemann-Pick A, C y D, Tay-Sachs</p> <p>Ectopia lentis: homocistinuria</p> <p>Queratitis: tirosinemia tipo II, Fabry</p> <p>Ptoxis, oftalmoplejía externa, movimientos oculares anormales: Niemann-Pick C y D, Gaucher tipo III</p>

<p style="text-align: center;"><i>2. Hipotonía:</i></p> <p>-Dismorfia, alteraciones viscerales y óseas: enfermedades peroxisomales</p> <p>-Enfermedad metabólica aguda: enf. De jarabe de arce, acidurias orgánicas</p> <p style="text-align: center;"><i>3. Sordera:</i></p> <p>-Preescolar: mucopolisacaridosis</p>	
<p style="text-align: center;">Insuficiencia hepática</p> <p style="text-align: center;">Galactosemia</p> <p style="text-align: center;">Fructosemia</p> <p style="text-align: center;">Tirosinemia tipo I</p> <p style="text-align: center;">Glucogenosis*</p> <p style="text-align: center;">Mucopolisacaridosis*</p> <p style="text-align: center;">Niemann-Pick*</p> <p style="text-align: center;"><i>(*pueden asociarse a síntomas neurológicos)</i></p>	<p style="text-align: center;">Alteraciones musculares</p> <p>Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente:</p> <p>Trastorno de beta oxidación de ácidos grasos, defectos de la glicolisis, glucogenosis V</p> <p>Miopatía: glicogenosis II y III, trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos</p>
<p style="text-align: center;">Hepatoesplenomegalia</p> <p style="text-align: center;">Necrosis hepatocelular:</p> <p style="text-align: center;">Galactosemia, Fructosemia, Tirosinemia</p> <p style="text-align: center;">Colestasis:</p> <p style="text-align: center;">Niemann-Pick, Zellweger</p> <p style="text-align: center;">Poca disfunción:</p> <p style="text-align: center;">Tirosinemia (tipo III), glucogenosis, Niemann-Pick, Gaucher, mucopolisacaridosis</p>	<p style="text-align: center;">Sintomatología renal</p> <p style="text-align: center;">Tubulopatía:</p> <p style="text-align: center;">Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis</p> <p style="text-align: center;">Quistes renales:</p> <p style="text-align: center;">déficit de carnitina palmitoil transferasa II</p> <p style="text-align: center;">Color de orina:</p> <p style="text-align: center;">negro: alcaptonuria roja: mioglobinuria, porfiria</p> <p style="text-align: center;">Olor de orina:</p> <p style="text-align: center;">curry: jarabe de arce; col cocida: tirosinemia; ratón: fenilcetonuria</p>

<p align="center">Cardiovascular</p> <p>Enf. Tromboembólica: homocistinuria</p> <p>ICC/arritmias/cardiomiopatía dilatada: trastornos de beta oxidación de ácidos grasos</p>	<p align="center">Síndrome de muerte súbita del lactante</p> <p>Alteraciones del ciclo de la urea</p> <p>Acidosis orgánicas</p> <p>Acidosis láctica</p>
<p align="center">Crisis de deshidratación frecuentes</p> <p>Con cetoacidosis: acidurias orgánicas</p> <p>Con disfunción renal: cistinosis</p>	<p align="center">Síndrome de Reye</p> <p>Alteraciones del ciclo de la urea</p> <p>Trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos</p>
<p align="center">Alteraciones de piel y anexos</p> <p>Fotosensibilidad: porfirias, acidurias mevalónica</p> <p>Hiperlaxitud: homocistinuria</p> <p>Alopecia: acidurias orgánicas, Menkes, Porfirias</p> <p>Hiperqueratosis: tirosinemia tipo II</p>	<p align="center">Trastornos hematológicos</p> <p>Anemia megaloblástica: aciduria orótica hereditaria, homocistinuria</p> <p>Pancitopenia: Gaucher</p> <p>Hemorragia: Gaucher (por trombocitopenia), glucogenosis tipo I, galactosemia, fructosemia, tirosinemia (por fallo hepático)</p> <p>Anemia hemolítica: porfiria</p>
<p align="center">Crisis recurrentes de dolor abdominal</p> <p>Vómitos, letargia, cetoacidosis: alteraciones del ciclo de la urea, acidurias orgánicas</p> <p>Síntomas neurológicas / psiquiátricas: tirosinemia tipo I, porfirias, alteraciones del ciclo de la urea</p> <p>Hepatoesplenomegalia: déficit de lipoproteinlipasa, déficit de colesterolasa, Gaucher</p> <p>Dolor de extremidades: Fabry</p>	<p align="center">Alteraciones óseas</p> <p>Osteoporosis: homocistinuria</p> <p>Crisis de dolor óseo:</p> <p>Con crisis hemolíticas: porfirias, tirosinemia tipo I</p> <p>Artritis, contracturas musculares, necrosis óseas: Gaucher, Farber, mucopolisacaridosis</p>

Fuente: M.J. MARTÍN SÁNCHEZ, M. LEGARDA TAMARA, J. DALMAU SERR; Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria, pg 114-115

Esta tabla se ha confeccionado tomando la alteración principal que ocurre en un órgano o aparato junto con otro síntoma o signo que puede ser indicativo de la existencia de una metabolopatía.

2) Historia familiar: reflejar la existencia o no de consanguinidad así como de casos con síntomas similares.

3) Búsqueda de síntomas/signos acompañantes. En ocasiones la asociación de dos o más síntomas y signos puede sugerir un error innato del metabolismo. Así por ejemplo:

- a) Hábito Marfanoide y ectopia lentis: homocistinuria.
- b) Facies tosca y opacidades corneales: mucopolisacaridosis.
- c) Alta ingesta proteica e hiperamonemia: alteraciones del ciclo de la urea.
- d) Decaimiento progresivo y aversión a las proteínas: aminoaciduria.
- e) Decaimiento tras periodos de ayuno: alteraciones de la beta-oxidación de ácidos grasos.

4) Análisis basales: ante la sospecha de enfermedad metabólica sugerida por los datos obtenidos en los apartados anteriores debe realizarse estudio analítico basal:

- Hemograma, glucemia, transaminasas, ácido úrico, pH, gases, iones, anión GAP, hemostasia y sedimento de orina. Estos pueden orientar en muchas ocasiones el diagnóstico de sospecha que se tiene a partir de los síntomas.

La persistencia de una determinada alteración analítica (hipoglucemia relativa, hipertransaminasemia, aumento del anión GAP, acidosis mantenida, cetosis, etc.) en la que se han descartado otras causas, debe ser orientadora de EIM, por lo que se debe iniciar estudio metabólico basal. Dependiendo de la disponibilidad del laboratorio, este estudio basal puede realizarse en el Centro

de Atención Primaria o remitir ya al paciente a una Unidad Especializada. Dicho estudio basal incluye: amonio, aminoácidos en sangre y orina, carnitina, ácido láctico y pirúvico, acetoacetato e hidroxibutirato.

Para el correcto manejo de los EIM, es fundamental su sospecha. Los pacientes con sintomatología sugestiva de carácter progresivo, persistente, afectación multiorgánica y no atribuible a otras causas, deben ser remitidos a un centro especializado para su estudio más amplio y tratamiento, siendo necesario contar con el screening neonatal como prueba de laboratorio de rutina en pacientes con sospecha de los errores innatos del metabolismo para hacer diagnóstico rápido y oportuno. Idealmente deben tener acceso a tamizaje neonatal desde el primer contacto con el paciente (primer o segundo nivel de atención en salud).

No obstante, si el estado clínico del paciente lo permite, es conveniente realizar el estudio bioquímico, antes referido con el fin de orientar en lo posible el diagnóstico.

El tratamiento de los errores innatos del metabolismo (EIM) se realiza desde los centros de referencia, aunque debe existir una conexión entre éstos y el pediatra de Atención Primaria, puesto que en casos de descompensación de un paciente en ocasiones se puede iniciar el tratamiento antes de referirlo al hospital. Por ello el pediatra de Atención Primaria debe conocer las características clínicas básicas de los pacientes afectados de EIM (alimentos permitidos y prohibidos, tratamiento de urgencia inicial en las descompensaciones, posibles complicaciones clínicas, etc.).

Esta conexión entre centros especializados y Atención Primaria facilita el trabajo de ambos y por tanto redundará en el beneficio del paciente.

Algunos países latinoamericanos (Cuba, Costa Rica, Chile, Uruguay), tienen una cobertura amplia en el tamizaje neonatal, detectando hasta 50 diferentes

errores innatos del metabolismo. En El Salvador, se introduce desde el año 2008 el tamizaje neonatal solo para diagnosticar hipotiroidismo congénito. Por lo tanto existen estadísticas fidedignas sobre la prevalencia de esta enfermedad en el país (1:2500). Debido a lo anterior es la razón por la cual no se incluye esta patología en este estudio.⁸⁻¹¹

Screening metabólico neonatal

A lo largo de los últimos años el campo de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) ha evolucionado desde lo que constituía un grupo limitado de Enfermedades Raras, poco frecuentes, desconocidas y a menudo fatales, hacia una serie de enfermedades graves pero tratables. Dada la gran diversidad y baja frecuencia de cada uno de los errores innatos del metabolismo, su diagnóstico puede ser difícil por lo que los programas de detección pre-sintomático o programas de cribado o screening juegan un papel determinante en el pronóstico de estos enfermos.

En el momento actual se describen más de 500 errores innatos del metabolismo y se estima que afectan a uno de cada 800 recién nacidos vivos, la mitad de los cuales desarrollarán la enfermedad durante el periodo neonatal, aunque en muchas ocasiones no llegarán a identificarse como tales. En el año 2005 la Academia Americana de Pediatría (AAP) remitió un informe de la Asociación Americana de Genética Médica (American College of Medical Genetics, ACMG) con la recomendación para Estados Unidos de realizar un cribado de un panel de 29 patologías genéticas tratables (Tabla IV) y 25 patologías más susceptibles de ser detectadas mediante el cribado., informe que fue aceptado por los Comités autorizados sobre enfermedades hereditarias y genéticas en recién nacidos.¹²

TABLA IV. Enfermedades susceptibles de screening

<p><u>Acidemias orgánicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acidemia isovalérica - Acidemia glutárica tipo I - Deficiencia de 3-hidroxi-3 metilglutaril-CoA liasa - Deficiencia múltiple de carboxilasa - Acidemia metilmalónica por deficiencia de mutasa - Deficiencia en 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa - Acidemia metilmalónica (Cbl A, B) - Acidemia propiónica - Deficiencia de beta-cetotiolasa 	<p><u>Oxidación de ácidos grasos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia en acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media - Deficiencia en acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga - Deficiencia en 3 hidroxi acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga - Deficiencia de proteína trifuncional - Defectos de recaptación de carnitina
<p><u>Aminoácidos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenilcetonuria - Enfermedad de Jarabe de Arce - Homocistinuria por defecto de cistationina beta-sintasa - Citrulinemia - Acidemia arginionsuccinica - Tirosinemia tipo I 	<p><u>Hemoglobinopatía y otras:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia de células falciformes - Beta talasemia - Hipotiroidismo congénito - Deficiencia de biotinidasa - Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia en 21 hidroxilasa - Fibrosis quística

Fuente: D. Gonzalez-Lamiño. Screening metabólico neonatal expandido. Bol pediatr 2008; 48:329-331

Obtención de la muestra para screening neonatal

Los lineamientos actuales para definir el sitio ideal de punción del talón se basan en un estudio de Blumenfeld et al., en el que se recomienda que las muestras capilares se tomen de las áreas laterales de la superficie plantar del talón, para evitar lesionar al hueso calcáneo. Blumenfeld y su grupo estudiaron la histología de las punciones en la piel y tejidos del talón en necropsias de 40 niños; midieron la distancia entre la piel y el calcáneo y observaron que en los niños con menos de 1 kg de peso, dicha distancia fluctuaba entre 2.4 y 4.0 mm y en quienes pesaban entre 2 y 4 kg, era de 5.0 mm. También observaron que cuando se puncionaba dos o más veces en el mismo sitio, los tejidos se inflamaban intensamente y en algunos casos, se infectaban.

Las recomendaciones de Blumenfeld para realizar la punción del talón son: 1) La punción debe hacerse en la porción más lateral de la superficie plantar del talón. 2) No debe exceder de 2.4 mm de profundidad. 3) No debe hacerse en la curvatura posterior del talón. 4) No debe hacerse en sitios previamente puncionados, pues se consideran potencialmente infectados. (Figura 1) (ver Anexos) 5) utilizar lancetas automáticas especialmente diseñadas, que hacen incisiones de 1.0 mm de profundidad y 2.5 de largo; la incisión no debe sobrepasar los 2.0 mm de profundidad.

También se puede tomar muestra de sangre para el tamizaje neonatal de una vena periférica; la más recomendada es la vena dorsal de la mano. Si el RN está enfermo y se le ha canalizado una vena para recibir soluciones o medicamentos, no deben utilizarse las venas de la misma mano para obtener la muestra para el tamizaje neonatal, pues las soluciones pueden diluir la muestra o interferir con el análisis bioquímico. Las muestras venosas para el tamizaje, deben obtenerse mediante catéteres infantiles (mariposas), que pueden acortarse para recolectar fácilmente las gotas en el papel tamiz. No se deben utilizar jeringas puesto que el paso de la aguja a la jeringa seguido por su

colocación en el papel filtro propician la formación de coágulos y la hemolisis de la sangre, lo que da muestras no válidas para el procesamiento analítico.

Bioquímicamente, la sangre venosa es adecuada para hacer el tamizaje neonatal, pero la mayoría de los programas utilizan la sangre del talón.

Las recomendaciones para la toma correcta de la muestra son:

- ✓ Se deben tener todos los insumos a la mano: tarjeta de Guthrie (tipo Whatman 903), ficha de identificación, lancetas, alcohol, algodón, bandas adhesivas
- ✓ Identificar el área de punción según las recomendaciones de Blumenfeld
- ✓ Inmovilizar gentilmente el pie, apoyando los dedos en el tobillo del recién nacido
- ✓ Limpiar el área a puncionar con alcohol; evitar soluciones yodadas
- ✓ Poner en contacto la superficie de papel Guthrie con la gota de sangre y dejar que se impregne por completo el círculo hasta completar todos los círculos (Figura 2) (ver Anexos)
- ✓ Una vez completada la toma de gotas de sangre, levantar el pie del niño por arriba del nivel del corazón y presionar el área de la punción con un algodón limpio o colocar una bandita adhesiva
- ✓ Dejar secar la tarjeta de papel filtro y procurar no tocar con los dedos los círculos que contienen las gotas de sangre (se secan en 2 o 3 horas)
- ✓ Una vez seca, se introduce en el sobre correspondiente para su envío inmediato al laboratorio de tamizaje.
- ✓ La edad para toma de muestra es de 3-28 días (recién nacido de término) y de 28-48 días (recién nacido prematuro).¹³

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de los errores innatos del metabolismo en niños diagnosticados con screening metabólico en control en consulta externa del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 2005 al 2012?

POBLACION	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	OUTCOME (RESULTADO)
Pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo por screening metabólico en control en Hospital nacional de niños Benjamín Bloom	Revisión de los expedientes clínicos de pacientes en control en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom	Prevalencia de los errores innatos del metabolismo entre ellos en Hospital de niños Benjamín Bloom vrs literatura mundial	Conocer la prevalencia de los errores innatos del metabolismo en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom y contrastar con las estadísticas mundiales

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.

Con el presente estudio se pretende demostrar la importancia del uso del screening metabólico para diagnosticar y tratar a tiempo los errores innatos del metabolismo en los niños y de esta manera evitar o minimizar el daño producido por estas enfermedades. Dicho examen (screening metabólico) no está disponible dentro del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, por lo cual se busca concientizar para que se tomen las medidas necesarias para incorporarlo dentro del perfil de exámenes con que cuenta dicho nosocomio.

DISEÑO Y METODO

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo y de corte transversal.

Universo: se incluyó pacientes pediátricos con diagnóstico de aminoacidurias, enfermedades de depósito lisosomal, enfermedades del ciclo de la urea y enfermedades del metabolismo de carbohidratos incluidas dentro de los errores innatos del metabolismo diagnosticado con el screening metabólico en la mayoría de casos y también a través de estudios de laboratorio y de gabinete en el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2012. El total de pacientes fue de 57 con errores innatos del metabolismo diagnosticado en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, incluyendo a la totalidad de sujetos.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo detectado por screening metabólico y pruebas de laboratorio
2. Pacientes diagnosticados con biopsia hepática o aspirado de medula ósea.
3. Diagnósticos realizados entre los años de 2005 - 2012

Criterios de exclusión:

1. Pacientes sin screening neonatal o exámenes que corroboren diagnóstico
2. Pacientes con hipotiroidismo congénito (porque su prevalencia ya está claramente determinada por el MINSAL)

METODO DE RECOLECCION DE DATOS.

La recolección de datos se realizó a través del departamento de Estadística y Documentos Médicos (ESDOMED) del Hospital de Niños Benjamín Bloom utilizando un instrumento de recolección de información (ver Anexos) donde se solicitan números de expedientes de pacientes con diagnóstico de un error innato del metabolismo como aminoacidurias, enfermedades por depósito lisosomal, enfermedades del ciclo de la urea y trastornos del metabolismo de carbohidratos en control en la consulta externa de Hospital de Niños Benjamín Bloom desde el año 2005 – 2012. Se escoge dicho periodo de tiempo debido a la actualización de sistemas informáticos por parte del Ministerio de Salud lo cual impide tener datos de años previos al 2005. Los expedientes fueron facilitados en el Archivo donde de igual forma se revisaron y se obtuvo la información. Se identificó a los pacientes por número de expediente y se procesó la información a través del software EXCEL, donde se realizó la base de datos para el estudio.

Operacionalización de variables

Variable	Subvariable	Definición operacional	Indicador	Valor
<i>Factores Biológicos</i>	Edad		Expediente clínico	De 0 días a 28 días De 1 a 12 años
	Sexo	Sexo biológico		Masculino Femenino
<i>Ubicación geográfica</i>	Zonas	Occidental Central Oriental Internacional	Expediente clínico	Lugar de procedencia de pacientes diagnosticados con errores innatos del metabolismo
	Áreas	Urbano Rural		
<i>Diagnósticos</i>		Errores innatos del metabolismo	Screening metabólico	Positivo
			Aspirado medula ósea y biopsia hepática	Negativo
<i>Sospecha diagnóstica</i>	Cuadro clínico	Errores innatos del metabolismo	Signos y síntomas del paciente	
	Pruebas de laboratorio		Gases arterial/venoso Amoniaco Glicemia Biopsia hepática Aspirado Medula ósea	
<i>Evolución</i>		Errores innatos del metabolismo	Expediente clínico	Vivos Fallecidos Ausentes

CONSIDERACIONES ETICAS

En este estudio se aclara que:

- Se respeta todo derecho, autonomía, beneficencia y no maledicencia del paciente.
- Se realizara recolección de información con la revisión de expedientes clínicos de pacientes en control en consulta externa desde 2005 hasta 2012 dentro de instalaciones hospitalarias con la respectiva autorización.
- Los expedientes clínicos que se revisaran es en base a los registros que existen en informática en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom.
- El rango de estudio de 2005 a 2012 es porque en dicho año (2005) el Ministerio de Salud actualiza sistema de informática y se vuelve imposible obtener los expedientes previos a esa fecha.
- La información que se busca no puede ser obtenida de ninguna otra forma.
- Toda la información recopilada será con fines científicos, refiriéndose a cada caso, si es necesario, con código numérico o iniciales de su nombre.
- No se revelara identidad de pacientes.

ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Durante este proceso de investigación se echara mano de ciertos recursos para la obtención de los datos.

Entre ellos se puede mencionar:

Recurso humano: Médico egresado de medicina pediátrica en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, el personal de archivo del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y el médico asesor del proceso del proceso de investigación.

Recursos técnicos: mesas y sillas, expedientes clínicos, computadora personal, área física de archivo Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Recurso ético: instrumento de recolección de información aprobado por comité de ética

Procedimiento: Revisión de expedientes clínicos para obtención de datos, con respectiva autorización. Posteriormente realizar análisis, procesamiento de la información y representación de resultados.

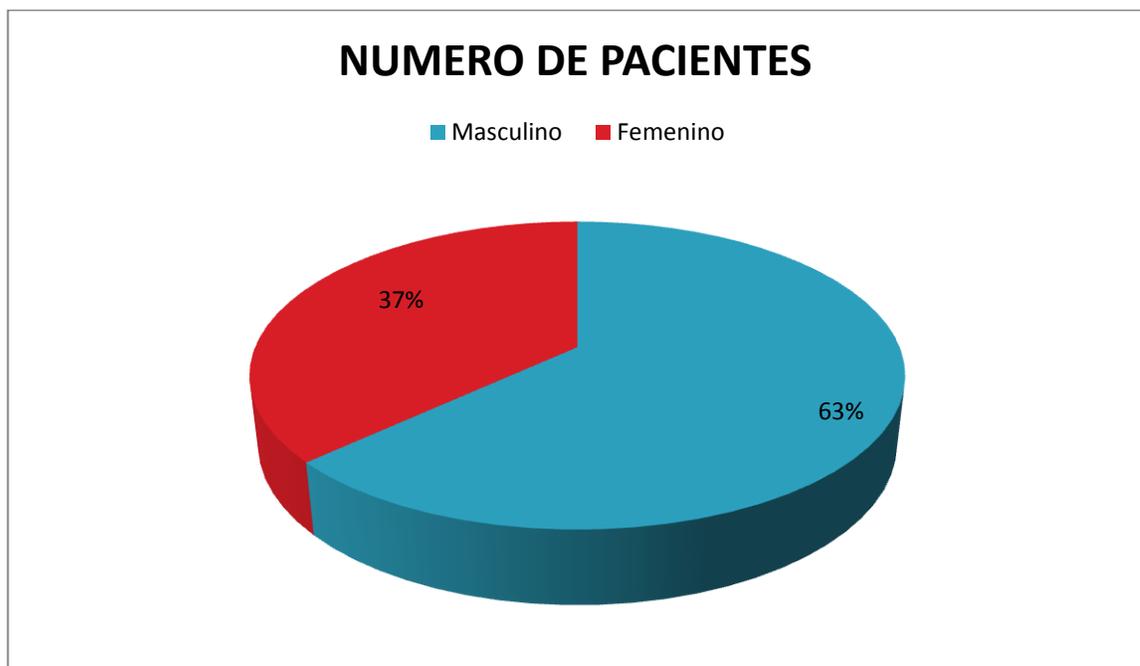
RESULTADOS

Se presentan los resultados obtenidos de la revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con errores innatos del metabolismo por medio de screening metabólico entre los años de 2005 – 2012 en la edad pediátrica. Es importante recalcar el hecho que los exámenes (screening metabólico) fueron costeados por los familiares de pacientes y realizados fuera del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Además aclarar que el diagnóstico de las enfermedades por depósito lisosomal fueron por biopsia hepática o aspirado de médula ya que en esa época no se contaba con screening neonatal para esas patologías pero que actualmente son incluidas.

Por lo tanto su inclusión en este estudio es importante para hacer notar la prevalencia de dichas enfermedades y la posibilidad de diagnosticarlas en la actualidad por medio del screening neonatal.

Tabla I. Total de pacientes en control en consulta externa en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom con diagnóstico de errores innatos del metabolismo.

MASCULINOS	FEMENINOS	TOTAL
36 (63%)	21 (37%)	57 (100%)

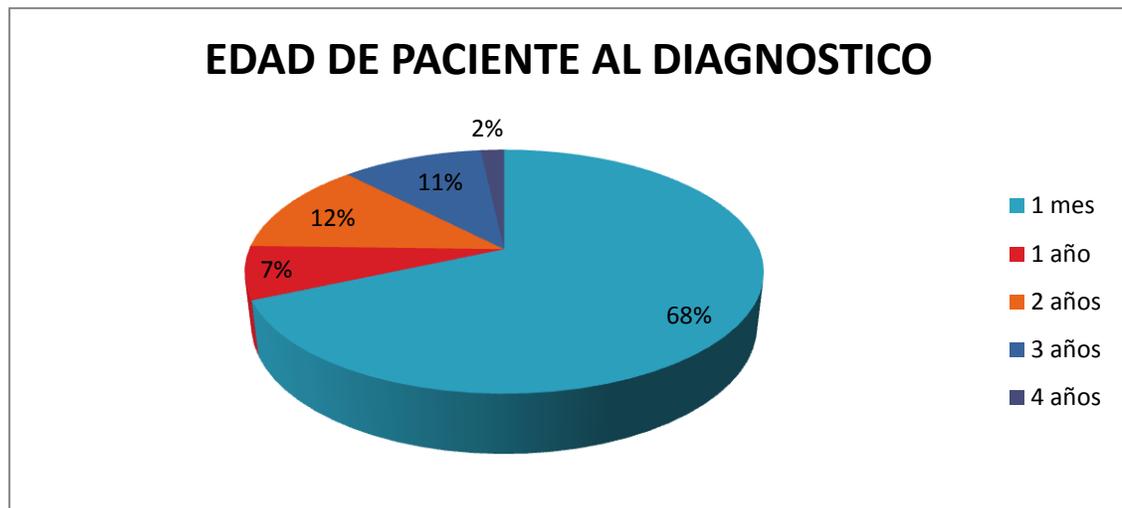


Fuente: Base de datos del investigador, Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.

El total de expedientes revisados de pacientes con algún error innato del metabolismo en control en consulta externa del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom fue de 57. El sexo mas frecuente fue el de niños que representaba el 63%(36) de la población y las niñas con un 37%(21), con una relación (M/F) de 2:1.

Tabla II. Edad de pacientes al diagnóstico

EDAD	TOTAL	PORCENTAJES
1 mes	39	68%
1 año	4	7%
2 años	7	12%
3 años	6	11%
4 años	1	2%
Total	57	100%

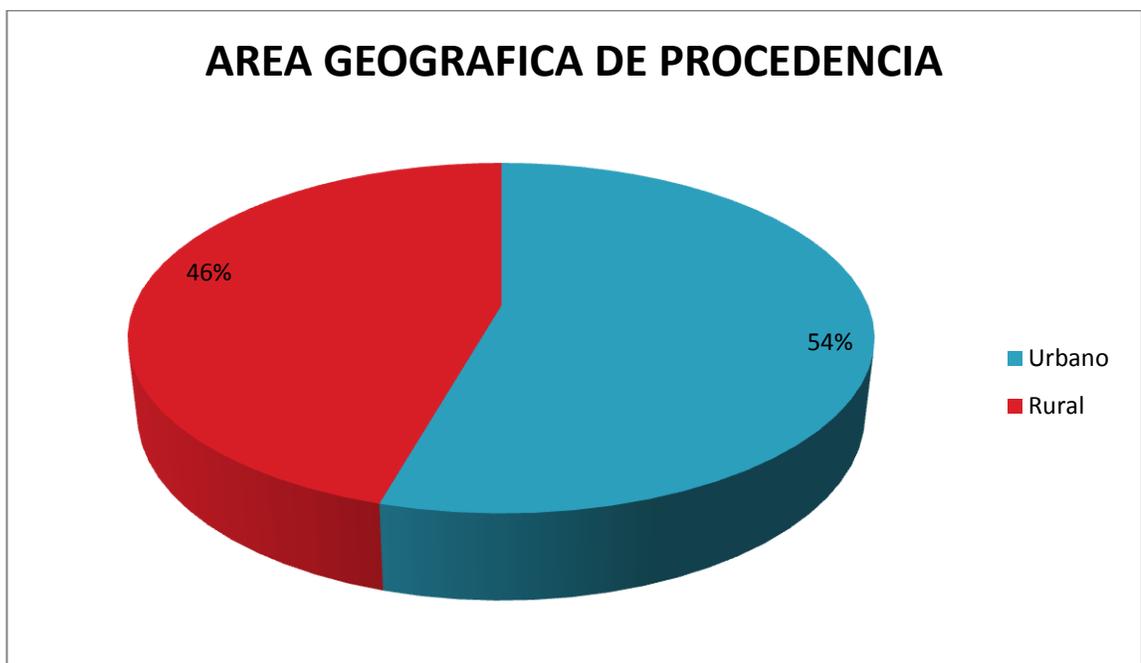


Fuente: Base de datos del investigador, Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.

Dentro del primer mes de vida fueron diagnosticados 39 pacientes (68%). Solo 1 paciente (2%) fue diagnosticado a los 4 años. La mediana de edad de los pacientes fue de 1 mes con un rango intercuartílico de 11 meses.

Tabla III. AREA GEOGRAFICA DE PROCEDENCIA.

Zona	Urbano	Rural	Total
	31 (54.4%)	26 (45.6%)	57 (100%)



Fuente: Base de datos del investigador, Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.

La mayor parte de los pacientes con error innato del metabolismo procede del área urbana: 31 pacientes (54.4%) y los que proceden del área rural son: 26 pacientes (45.6%).

Tabla IV. DOMICILIO DE PACIENTES

Zona geográfica	Totales por zona	Porcentajes
Occidental	3	5.3%
Central	40	70.2%
Oriental	11	19.2%
Internacional	3	5.3%
Total	57	100%

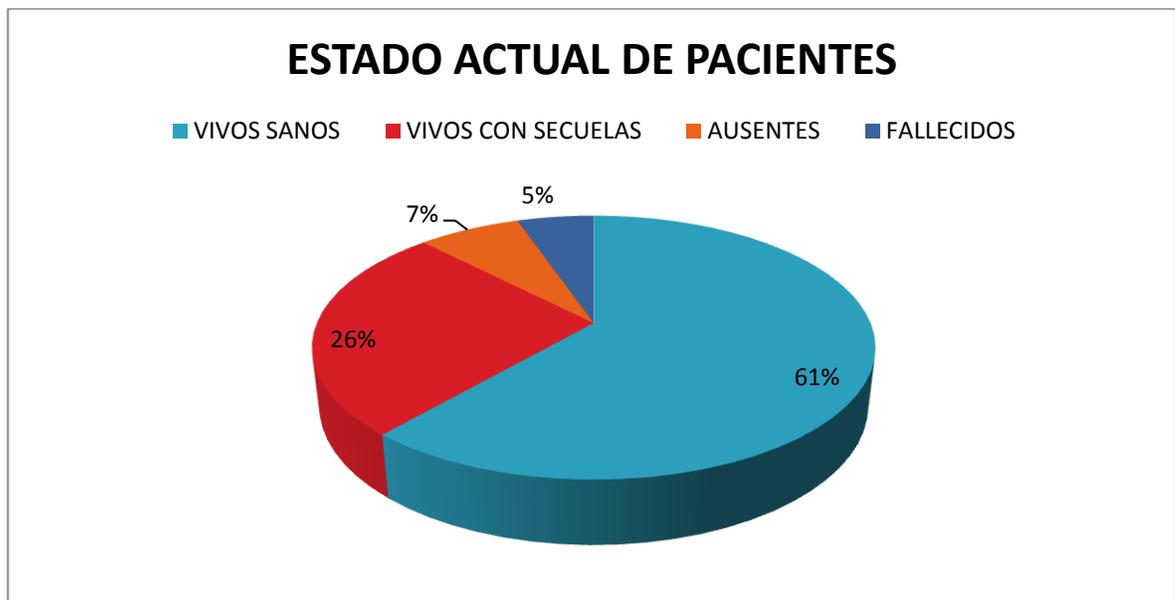


Fuente: Base de datos del investigador, Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.

El 70.2% de los pacientes (40 pacientes) se localizan en la zona central de El Salvador, donde el departamento de San Salvador es el que presenta más casos: 31 (18 pacientes). La zona occidental y los casos de pacientes con residencia en el extranjero son los menos frecuentes con un 5.3% de los casos (3 pacientes en ambos casos).

Tabla V. EVOLUCION DE PACIENTES

EVOLUCION	Total	Porcentajes
Vivos sanos	35	61.4%
Vivos con secuelas	15	26.3%
Ausentes	4	7%
Fallecidos	3	5.3%
TOTALES	57	100%



Fuente: Base de datos del investigador, Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.

Los pacientes que presentaron evolución satisfactoria presentando adecuada calidad de vida fue 35 (61.4%). Mientras que murieron 3 pacientes (5.3%).

Tabla VI. DIAGNOSTICOS

DIAGNOSTICOS	SEXO		TOTAL (% del total de casos)
	FEMENINO	MASCULINO	
Trastornos del metabolismo de carbohidratos	7 (12.3%)	10 (17.5%)	17 (29.8%)
Trastornos del metabolismo de aminoácidos	5 (8.8%)	11 (19.3%)	16 (28.1%)
Enfermedades de depósito lisosomal	5 (8.8%)	10 (17.5%)	15 (26.3%)
Enfermedades del ciclo de la urea	4 (7%)	5 (8.8%)	9 (15.8%)
Recuento de pacientes	21 (36.8%)	36 (63.2%)	57 (100%)

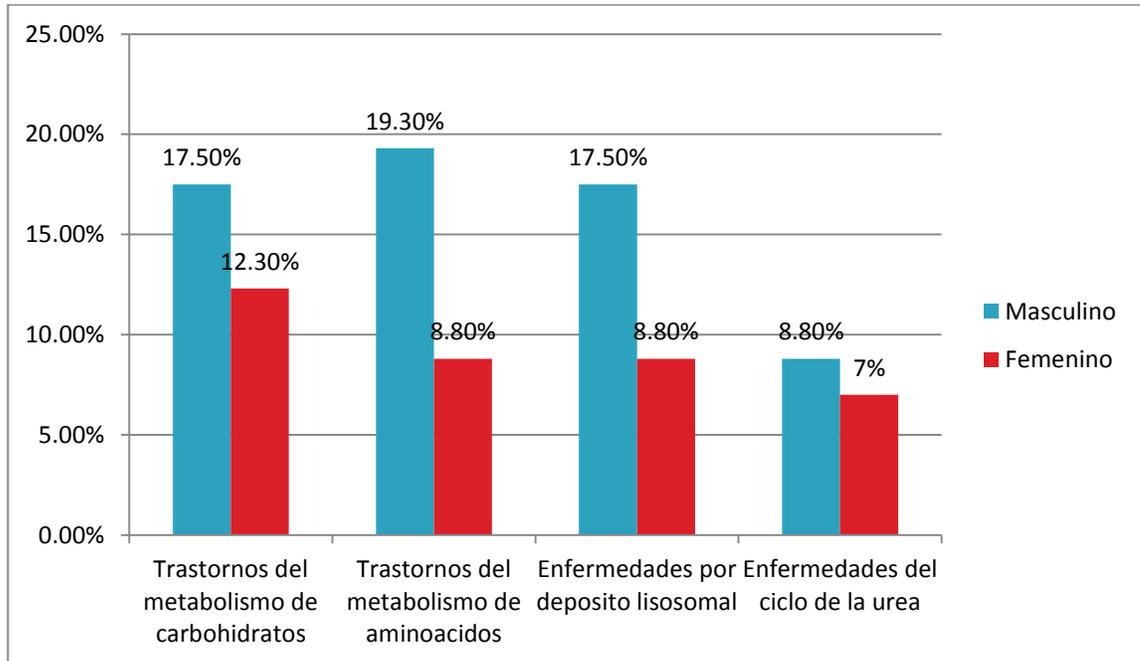
Fuente: Base de datos del investigador, Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.

Tabla VI.b. Cuadro clínico, exámenes y métodos diagnósticos de los errores innatos del metabolismo

	Enfermedades	Cuadro clínico (pacientes) (%)	Exámenes (pacientes) (%)	Método diagnóstico
Enfermedades del metabolismo de carbohidratos	Glucogenosis	Hipoglicemia (10)(63%)	Colesterol elevado (12)(75%)	Screening metabólico
	Glucogenosis			
	Glucogenosis	Hepatomegalia (14)(88%)	Ultrasonografía abdominal: hepato – esplenomegalia (15)(94%)	Biopsia hepática
	Glucogenosis			
	Galactosemia	Vómitos (1)(100%)	Glicemia (1) (100%)	Screening metabólico

Enfermedades del metabolismo de aminoácidos	Enfermedad de jarabe de arce	Olor de orina (13)(81%)	Lactato (9)(56%)	Screening metabólico
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce	Vómitos (10)(63%)	Acidosis (8)(50%)	
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce	Convulsiones (4)(25%)		
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Enfermedad de jarabe de arce			
	Aciduria isovalérica			
	Aciduria metilmalónica			
	Déficit de beta cetotilasa			
Enfermedades por deposito lisosomal	Esfingolipidosis	Hepato- Esplenomegalia (11)(73%)	Ultrasonografía abdominal (11)(73%)	Biopsia hepática
	Esfingolipidosis			
	Esfingolipidosis			
	Esfingolipidosis	Macrocefalia (6)(40%)	Hemograma (9)(60%)	Screening metabólico
	Esfingolipidosis			
	Esfingolipidosis			
	Esfingolipidosis	Debilidad muscular (3)(20%)		Aspirado de medula ósea
	Esfingolipidosis			
	Esfingolipidosis			
	Mucopolisacaridosis			Cultivo de fibroblastos
	Mucopolisacaridosis			
	Mucopolisacaridosis			
	Leucodistrofia metacromática			Resonancia
	Enfermedades del ciclo de urea	Citrulinemia	Vómitos (7)(78%)	Amonio (9)(100%)
Citrulinemia				
Citrulinemia				
Citrulinemia		Letargia (7)(78%)	Acidosis (8)(89%)	
Aciduria argininosuccinica				
Aciduria argininosuccinica				
Déficit de arginasa				
Déficit de arginasa				
Déficit de ornitina transcarbamilasa				

Fuente: Base de datos del investigador. Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.



Fuente: Base de datos del investigador, Errores innatos del metabolismo más frecuentes en niños que están en control en consulta externa de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero de 2005 a diciembre de 2012.

Los resultados obtenidos demuestran que las patologías que intervienen en el metabolismo de carbohidratos son los más frecuentes en este estudio con un 29.8% de total de pacientes (17 niños), siendo el sexo masculino el más frecuentemente afectado (10 niños: 56%). Las patologías que se incluyen dentro de este grupo están las glucogenosis (16 pacientes) y galactosemia (1 paciente).

Los trastornos del metabolismo de aminoácidos son los que aparecen en segundo lugar con el 28.1% del total de pacientes (16 niños). Presenta marcado predominio el sexo masculino sobre el femenino. Dentro de este grupo de patologías se incluyen las que se asocian con alteraciones en aminoácidos

esenciales, las son: Enfermedad de jarabe de arce, aciduria isovalérica, aciduria metilmalónica, déficit de beta cetotilasa. De las enfermedades descritas la más frecuente fue la enfermedad de jarabe de arce con 13 pacientes (23% del total de casos) con una relación masculino: femenino de 2:1.

Las enfermedades por depósito lisosomal corresponden al 26.3% (15 niños) del total de pacientes (tercero en frecuencia). Al igual que las otras patologías presentan un marcado predominio en el sexo masculino respecto al femenino con una relación de 2:1. Las patologías que presentaron los pacientes que corresponden a este grupo están: esfingolipidosis (11 pacientes), mucopolisacaridosis (3 pacientes), leucodistrofia metacromática (1 paciente). En éstas, la más frecuente fue la esfingolipidosis con un 19 % del total de pacientes (11 niños).

Dentro de los errores innatos del metabolismo asociados a los aminoácidos aparece el grupo de los trastornos del ciclo de la urea. En este estudio 15.7% de los pacientes (9 niños) pertenecían a este grupo. Con leve mayor prevalencia en el sexo masculino con un 56% de los casos (5 niños).

DISCUSION.

Los errores innatos del metabolismo constituyen una parte importante en la consulta externa de endocrinología en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom sobre todo por la relevancia que tiene el adecuado y oportuno tratamiento en favor de la salud de los niños y niñas que lo padecen.

Según datos proporcionados por el Registro Diario de la Consulta a través de ESDOMED se verificó que los totales de consultas brindadas en endocrinología entre los años de 2005 al 2012 oscilaron entre los 5500 a 7200 consultas a pacientes por múltiples patologías que atañen a la especialidad. Dentro de esas consultas se encontraron por medio de la investigación a 57 pacientes con diagnóstico de errores innatos del metabolismo diagnosticados por medio de screening neonatal, biopsia hepática y aspirado de medula ósea.

La incidencia mundial de estos trastornos metabólicos es de 1:1000 recién nacidos vivos. El número de recién nacidos vivos en el periodo de 2005 a 2012 fue de 122,580 (tasa de natalidad de 20.43)¹⁴, por lo cual se esperaba un total de 854 casos, pero se encuentra un número menor de casos, pudiendo inferir que muchos casos no se están diagnosticando por falta de sospecha diagnóstica y por no contar a la mano con screening metabólico ampliado.

Con lo anterior, podemos indicar que:

- a) La prevalencia de estos trastornos metabólicos (carbohidratos, aminoácidos, depósito lisosomal y del ciclo de la urea) fue de 1:2000 aproximadamente, lo cual es inferior al compararlo con la literatura mundial. Las razones de estos resultados podrían ser: 1) el diagnóstico tardío que por las complicaciones de salud de los pacientes con estos trastornos que impiden tomar el screening metabólico; 2) la dificultad para acceder al screening metabólico rápidamente ya que no forma parte

de los exámenes que se procesan en los laboratorios clínicos de los hospitales de segundo y tercer nivel de atención. Además es importante notar que el estudio se realizó en el Hospital Nacional de niños Benjamin Bloom obteniendo una prevalencia hospitalaria no una prevalencia de país.

- b) El sexo masculino demostró predominio en cada grupo de patologías compatible con la literatura mundial. Los pacientes en su mayoría procedieron del área urbana y zona central del país. La mayor parte de pacientes contaron con buena evolución clínica coincidiendo con el oportuno diagnóstico y adecuado seguimiento en la consulta externa de Hospital de niños Benjamín Bloom por equipo multidisciplinario (endocrinólogos, ortopedas, neurólogos, nefrólogos, hematólogos, fisioterapeutas).
- c) La sintomatología y las pruebas complementarias fueron de suma utilidad porque orientaron el diagnóstico de los pacientes. En el caso de los trastornos del metabolismo de carbohidratos y enfermedades por depósito lisosomal orientaron síntomas como hipoglicemia, vómitos, convulsiones y hepatomegalia además con ultrasonografías abdominales sellando los diagnósticos con biopsia hepática o aspirado de médula ósea. Aunque en la actualidad muchas de estas patologías (enfermedad de Fabry, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Niemann Pick) son diagnosticadas con screening metabólicos actuales. En los casos de aminoacidurias y enfermedades del ciclo de la urea el cuadro clínico de hipoactividad/irritabilidad, vómitos, olor de orina y pobre ingesta más pruebas como amoniaco, gases arteriales o venosos orientaron la toma de screening metabólico lo cual corroboró la sospecha diagnóstica compatible con la literatura mundial.

CONCLUSIONES.

En este estudio se encontró un total de 57 pacientes con errores innatos del metabolismo, mostrando mayor afectación por parte del sexo masculino con 36 pacientes (63%) vs 21 pacientes del sexo femenino (21%). Geográficamente, la zona del país con donde habitan la mayoría de pacientes con estos trastornos innatos del metabolismo están la zona central con 40 pacientes (70%) seguido por la zona oriental del país con 11 pacientes (20%).

Los errores del metabolismo más frecuentes fueron los asociados al metabolismo de carbohidratos presentando 17 pacientes (29.8%); dentro de los cuales son las glucogenosis la patología predominante (16 pacientes).

El segundo trastorno del metabolismo en frecuencia fue los asociados al metabolismo de aminoácidos esenciales. Dentro de este grupo fue la enfermedad de jarabe de arce la más frecuente con 13 pacientes, de los cuales el 69%(9 pacientes) correspondió al sexo masculino y el 31% al sexo femenino (4 pacientes).

En tercer lugar están las enfermedades de depósito lisosomal con 26.3% del total de pacientes de las cuales las esfingolipidosis fue la más frecuente (11 pacientes). El menor número de casos correspondió a las enfermedades del ciclo de la urea con 15.7% (9 pacientes).

El cuadro clínico asociado a las enfermedades del metabolismo de carbohidratos y de depósito lisosomal fue Hepatoesplenomegalia auxiliándose de ultrasonografías, sellando el diagnóstico según el diagnóstico con screening metabólico, biopsia hepática, esplénica o aspirado de médula ósea así como cultivo de fibroblasto (en leucodistrofia metacromática se utilizó aun resonancia magnética cerebral). En cuanto a las enfermedades del metabolismo de aminoácidos y del ciclo de la urea los signos y síntomas asociados mas

comunes fueron: olor de orina (enfermedad de jarabe de arce específicamente), vomitos, letargia. Los estudios complementarios fueron: lactato, amonio, gases arteriales o venosos. El diagnostico definitivo fue por medio del screening metabolico.

RECOMENDACIONES

- A) Tomar importancia a los cuadros clínicos que sugieren errores innatos del metabolismo ya que su oportuno diagnóstico mejorara el pronóstico del paciente.
- B) Se sugiere a las autoridades del sistema nacional de salud de El Salvador incorporar el screening metabólico a nivel nacional debido a los beneficios para los pacientes al realizar el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo.
- C) Debido a la trascendencia de los medicamentos para el tratamiento de los errores innatos del metabolismo se sugiere al Ministerio de Salud incluirlos en el cuadro básico de medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Menéndez C, Zaldívar C y González-Quevedo A. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. ENFERMEDADES LISOSOMALES Rev. Cubana Pediatr 2002;74(1):69
- 2) Sánchez M, Legarda M, Dalmau Serra J. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria BOL PEDIATR 2007; 47: 111-115
- 3) Barba Evia JR. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. Rev Mex Pat Clin 51; 3:130-144.
- 4) Fuentes B. Coreas E. 10 años de tamizaje metabólico neonatal en El Salvador. Revista pediátrica salvadoreña, Julio 2009. Volumen 24, numero 2.
- 5) Galjaard H. Genetic Metabolic Diseases. Early Diagnosis and Prenatal Analysis. Elsevier/North/Holland. Biomedical Press 1980; 82-121.
- 6) Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses: Diagnosis, molecular genetics and treatment. Mol Biol Med 1990; 381-404.
- 7) Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Introducción. Algoritmos Neonatales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L (eds). Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Madrid: Ergon; 2003. p. 7-25.

- 8) Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon; 2004. Acta Pediatr Esp 2001; 59: 424-435.
- 9) Chin-To Fong. Principles of Inborn Errors of Metabolism: An Exercise. Pediatr Rev 1995; 16: 390-395.
- 10) Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Algoritmos neurológicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L (eds). Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Madrid: Ergon; 2003. p. 39-54.
- 11) Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. A clinical approach to inherited metabolic disease. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JM (eds). Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 4th edition. Wurzburg: Springer; 2006. p. 3-48.
- 12) D. Gonzalez-Lamiño. Screening metabólico neonatal expandido. Bol pediatr 2008; 48:329-331
- 13) Dra. Vela-Amieva, M. en C. Ibarra, Fernandez-Lainez, Dra. Belmont. Fundamentos teórico prácticos para la toma correcta del tamizaje neonatal. Acta pediatr Mex 2012; 33(6):273-278.
- 14) OPS/OMS. Año 2012. Citado: 14 febrero 2013. Disponible: http://www.paho.org/els/index.php?option=com_content&view=article&id=25:indicadores-basicos-salud&Itemid=135

ANEXOS.

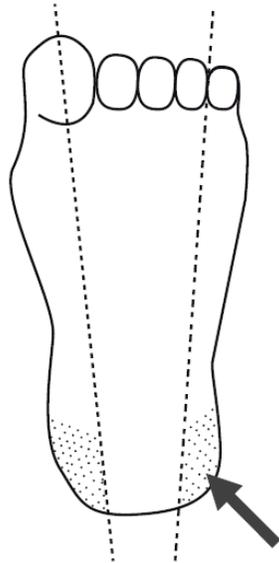


Figura 1. Esquema de Blumenfeld. Las líneas punteadas son imaginarias; una va desde la mitad del primer dedo hacia el talón y la otra, desde el pliegue interdigital del cuarto y quinto dedos hacia el talón. Las zonas marcadas con puntos en los bordes laterales del talón, señalan las áreas adecuadas para realizar la punción. La flecha indica un sitio ideal para hacerla.

Figura 2. Toma correcta del tamizaje neonatal



HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

Trabajo de investigación: **ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO MÁS FRECUENTES EN NIÑOS DE 0 A 28 DIAS DE EDAD DIAGNOSTICADOS CON SCREENING METABOLICO QUE ESTAN EN CONTROL EN CONSULTA EXTERNA DE HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DE ENERO DE 2005 A DICIEMBRE DE 2012**

Investigador: Dr. Fredis Nahun Reyes Escobar

Asesor: Dr. Billy Fuentes.

1. Número de expediente:

2. Nombre del paciente:

3. Edad:

4. Fecha de nacimiento:

5. Sexo:

6. Ubicación geográfica de paciente: (departamento)

7. Área geográfica:

Urbano: _____ Rural: _____

8. Diagnostico por screening metabólico:

9. Diagnostico por otros métodos diagnósticos:

10. Signos y síntomas que hacen sospecha diagnostica de error innato del metabolismo:

11. Pruebas de laboratorio que hacen sospechar en error innato del metabolismo:

12. Evolución del estado de salud del paciente:
