

Causas de hospitalización de pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio: análisis de una serie de casos de un hospital de tercer nivel de atención

Causes of hospitalizations in patients with inborn errors of intermediary metabolism: analyses of a series of cases in a third level hospital

Leticia Belmont-Martínez,¹ Isabel Cristina Ibarra-González,² Marcela Beatriz Vela-Amieva,¹ Sara Guillén-López,¹ Lizbeth López-Mejía,¹ Ingrid Rebeca Castillo-Razo,¹ Nuria Francisco-Revilla-Estívil,³ Roberto Cervantes-Bustamante,⁴ Flora Zárate-Mondragón⁴

Resumen

ANTECEDENTES: Los errores innatos del metabolismo son causantes de una importante morbilidad y mortalidad que contribuyen a la carga hospitalaria pediátrica.

OBJETIVO: Analizar la cantidad, tipo, causa, edad a la que ocurrieron y evolución de las hospitalizaciones de los pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio, en un centro de tercer nivel de atención pediátrica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Análisis retrospectivo de hospitalizaciones urgentes y electivas de una serie de casos con errores innatos del metabolismo intermedio. Se recabaron los motivos de ingreso y egreso, datos clínicos, demográficos, tiempo, fecha de hospitalización y servicio que dio la atención.

RESULTADOS: En 36 meses ocurrieron 100 hospitalizaciones (88 urgencias y 12 electivas) en 39 pacientes. Los pacientes con descompensaciones metabólicas asociadas con manifestaciones gastrointestinales, infecciosas y respiratorias, y los defectos de propionato fueron los que con más frecuencia se internaron en Urgencias (47.7%); fallecieron 3 pacientes (tirosinemia, acidemia glutárica II y jarabe de maple). La causa principal de internamiento electivo fue para gastrostomía. El 20.6% tuvo tamiz neonatal para errores innatos del metabolismo intermedio. En nuestro centro de referencia, los pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio representan 2.6% de las hospitalizaciones de urgencias y 0.42% de las admisiones hospitalarias totales, con mortalidad de 8.8%. Se registraron 2.6 hospitalizaciones por mes, sobre todo por descompensación metabólica.

CONCLUSIONES: Los pediatras deben estar capacitados para atender a estos pacientes y las instituciones deben contar con recursos humanos y económicos para ello.

PALABRAS CLAVE: Errores innatos del metabolismo intermedio; recién nacido; infante; hospitalizaciones; hospital pediátrico; urgencias; gastrostomía; tamiz neonatal.

Abstract

BACKGROUND: Inborn errors of metabolism (IEM) cause a significant morbidity and mortality suffered by pediatric hospital burden.

OBJECTIVE: To analyze the quantity, type, cause, age at occurrence and evolution of the hospitalizations of patients with inborn errors of intermediate metabolism, in a third level pediatric care center.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective analysis of the hospitalizations of a case series with IEM. Admission and discharge causes, clinical, demographic data, time and date hospitalizations and service that provided care were collected.

RESULTS: In a 36 months period, 100 hospitalizations (88 urgent and 12 elective) occurred in 39 patients. Metabolic decompensations associated with gastrointestinal

¹ Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría.

² Unidad de Genética de la Nutrición, Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Médico adscrito a Urgencias, Instituto Nacional de Pediatría

⁴ Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría

Recibido: 14 de enero 2020

Aceptado: 2 de abril 2020

Correspondencia

Leticia Belmont Martínez
leticia.belmont@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Belmont-Martínez L, Ibarra-González IC, Vela-Amieva MB, et al. Causas de hospitalización de pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio: análisis de una serie de casos de un hospital de tercer nivel de atención. Acta Pediatr Méx 2020;41(3):105-114.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-41No3pp105-1142065>

symptoms, infectious diseases and respiratory manifestations and propionate defects were the main causes of urgent hospitalizations (47.7%). 3 patients died (tyrosinemia, glutaric aciduria II and maple syrup urine disease). The main cause of elective hospitalization was for gastrostomy. Only 20.6% of patients had newborn screening for IEM. In our reference center, the patients with IEM contribute to 2.6% of emergency hospitalizations and 0.42% of total hospital admissions, with a mortality of 8.8%. We documented 2.6 hospitalizations of IEM patients per month, being most of them emergencies due to metabolic decompensation

CONCLUSIONS: Pediatricians must be trained to care for these patients and institutions must have human and economic resources to care for them.

KEY WORDS: Inborn Errors of Metabolism; Newborn; Child; Hospitalizations; Pediatric Hospital; Emergencies; Gastrostomy; Neonatal Screening

ANTECEDENTES

Los errores innatos del metabolismo intermedio son un grupo complejo de trastornos genéticos en los que existe una alteración de las vías metabólicas de las proteínas, hidratos de carbono o lípidos, debido a la ausencia o mal funcionamiento de alguna enzima, cofactor o transportador.¹ Si bien estas enfermedades son individualmente raras, en conjunto son una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil, por ello los pediatras deben conocerlas, diagnosticarlas y establecer las pautas del tratamiento.^{2,3,4}

En los países industrializados, el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio ha mejorado, sobre todo gracias a dos factores: detección temprana mediante el tamiz neonatal^{5,6} y la optimización en los servicios y redes de atención integral especializada.^{7,8}

Los estudios recientes señalan que las enfermedades genéticas, como los errores innatos del metabolismo intermedio,¹ tienen una importante contribución en la carga de trabajo hospitalario, tanto en la consulta ambulatoria de diversas especialidades médicas como en los servicios de urgencias; por ejemplo, en Hong Kong 3.2% de los ingresos hospitalarios fueron por enfermedades raras.⁹ En Chile, las enfermedades

monogénicas causan 5.5% de las admisiones hospitalarias a los servicios de pediatría.¹⁰

En 2017, Malam y colaboradores encontraron que 16% de los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos neonatales y 5.5% de los internados en unidades de cuidados intensivos pediátricos correspondieron a trastornos genéticos.¹¹ Por su parte, Jouvet refiere que 2.2% de las hospitalizaciones en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Necker de París correspondieron a errores innatos del metabolismo intermedio.¹²

En los países de ingresos bajos y medios, la prevalencia al nacimiento y la contribución que los errores innatos del metabolismo intermedio tienen en la morbilidad y mortalidad infantil es poco conocida.⁴ En México se han conseguido algunos avances en el conocimiento de la prevalencia de estas enfermedades.^{13,14}

En los últimos 10 años, en nuestro centro de referencia, que cuenta con una plataforma de espectrometría de masas en tandem, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, cromatografía de líquidos de alta resolución y algunas pruebas bioquímicas especializadas, como la cuantificación de ácido orótico en orina, se han diagnosticado cerca de 300 pacientes predominantemente con acidemias orgánicas, aminoacidopatías y defectos del ciclo de la urea;

sin embargo, se sabe poco acerca de las causas de descompensación y las hospitalizaciones que estos pacientes tienen, por lo que conocerlas podría ayudar a mejorar la planeación de las necesidades de atención, y aplicar medidas preventivas para evitarlas.

El objetivo de este estudio consistió en: analizar la cantidad, tipo, causa, edad a la que ocurrieron y evolución de las hospitalizaciones de los pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio, en un centro de tercer nivel de atención pediátrica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de hospitalizaciones urgentes y electivas de una serie de casos de pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio atendidos y diagnosticados entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018 (36 meses) en un centro pediátrico público de alta especialidad, con ingresos hospitalarios anuales de 7858 pacientes, de los que 1110 corresponden a urgencias, con un promedio de estancia de 11 días. Cada año se registran 130 defunciones.

Se analizaron los pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio (acidemias orgánicas, aminoacidopatías, defectos del ciclo de la urea y defectos de oxidación de ácidos grasos) diagnosticados en el Laboratorio de Errores del Metabolismo y Tamiz.

Las hospitalizaciones se clasificaron en dos tipos: urgentes y electivas (programadas). Se recabó el motivo de ingreso y de egreso, datos clínicos y demográficos (edad y sexo), tiempo de estancia hospitalaria, servicio que brindó la atención y la fecha en que ocurrieron las hospitalizaciones.

Para el análisis estadístico se calcularon: frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, media y mediana, máximos y mínimos para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Durante el periodo de análisis se registraron 39 pacientes con diagnóstico de errores innatos del metabolismo intermedio, que corresponden a 0.42% de las admisiones hospitalarias anuales del Instituto Nacional de Pediatría.

Hospitalizaciones de urgencias. Las 88 hospitalizaciones de urgencia ocurrieron en 34 pacientes, 16 con distintos errores innatos del metabolismo intermedio (**Cuadro 1**). Las hospitalizaciones por mes, en los tres años del estudio, se muestran en la **Figura 1**. Se encontró que 28 hospitalizaciones tuvieron lugar en los meses de primavera, 28 en el verano, 24 en el otoño y 20 en invierno.

La mediana de edad de los pacientes al momento del internamiento fue de 2.3 años (mínima 28 días, máxima 18.4 años), 12 de 34 eran niñas y 22 de 34 niños; la edad de los pacientes al momento del internamiento, y según el tipo de enfermedad por errores innatos del metabolismo intermedio se encuentran en la **Figura 2**. Los días de estancia hospitalaria en este grupo fueron 1.026 (mínimo 1, máximo 201 días) en 9 servicios diferentes: urgencias (259), infectología (280), gastroenterología (92), unidad de cuidados intensivos pediátrica (73), medicina interna (11), cuidados paliativos (2), cirugía (35), nefrología (170) y hematología (104). Los datos clínicos al ingreso hospitalario se encuentran en el **Cuadro 2**. En relación con la cantidad total de ingresos al servicio de Urgencias, que en los 36 meses del estudio fue de 3332, las 88 hospitalizaciones de pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio correspondieron a 2.6%.

Hospitalizaciones electivas. Se registraron 12 ingresos electivos en 11 pacientes, de los que 10 fueron cirugías programadas y 2 para administración de quimioterapia y aspirado de médula ósea en un paciente con fenilcetonuria clásica y leucemia (**Cuadro 3**). La mediana de edad de los

Cuadro 1. Hospitalizaciones de urgencias en los pacientes con errores innatos del metabolismo.

Enfermedad	Números de pacientes (n = 34)	Total de internamientos (n = 88)	Tasa (2.6)
Acidemias orgánicas			3.4
Acidemia metilmalónica	7	26	3.7
Acidemia propiónica	4	16	4.0
Acidemia glutárica tipo II	2	7	3.5
Acidemia 3-hidroxi-3-metil-glutárica	1	4	4.0
Acidemia isovalérica	1	2	2.0
Acidemia 2-hidroxiglutárica	1	1	1.0
Deficiencia de biotinidasa	1	1	1.0
Aminoacidopatías			1.9
Enfermedad de orina por jarabe de maple	2	2	1
Tirosinemia hepatorrenal	2	2	1
Hiperglicinemia no cetósica	1	3	3
Hiperfenilalaninemia	1	4	4
Deficiencia de 6-	1	2	2
Datos del ciclo de la urea			1.7
Argininemia	4	7	1.8
Citrulinemia	1	1	0.3
Deficiencia de ornitina trasncarbamilasa	1	2	0.5
Otros			
Cistinosis	4	8	2

*Paciente con fenilketonuria clásica, de detección temprana mediante tamiz neonatal, con tratamiento nutricional y que a los 16 años con 11 meses se le diagnosticó leucemia linfoblástica aguda.

pacientes al momento de las hospitalizaciones electivas fue 3.6 años (límites 2.7 meses y 17.6 años) y fueron 5 de 11 niñas y 6 de 11 niños. La mediana de los días totales de hospitalización electiva fue de 84 (límites 2 y 26 días) en dos servicios: Hematología y Cirugía.

Evolución de los pacientes hospitalizados. Todos los pacientes hospitalizados electivamente fueron dados de alta por mejoría. En el grupo de hospitalizaciones urgentes hubo tres fallecimientos (8.8%) (**Cuadro 4**), el resto de los pacientes fue dado de alta por mejoría.

Proporción de pacientes con detección temprana. De los 39 pacientes estudiados, solo 7 se detectaron en el tamiz neonatal. El resto correspondió a diagnóstico clínico tardío. **Figura 2**

DISCUSIÓN

En este trabajo se expuso, por primera vez, la descripción de la cantidad y causas de hospitalizaciones de los pacientes con enfermedades por errores innatos del metabolismo intermedio de un centro de referencia de México (**Cuadros 1-3**). Se encontró que en el Instituto Nacional de Pediatría 2.6% de los ingresos al servicio de Urgencias se debieron a enfermedades relacionadas con errores innatos del metabolismo intermedio, similar a lo publicado por Jouvet y su grupo, quienes refieren que 2.2% de las hospitalizaciones de pacientes en unidades de cuidados intensivos pediátricos se debieron a esas enfermedades.¹² Las hospitalizaciones ocurrieron en todos los grupos de edad. En los pacientes con acidemias orgánicas, la mayor

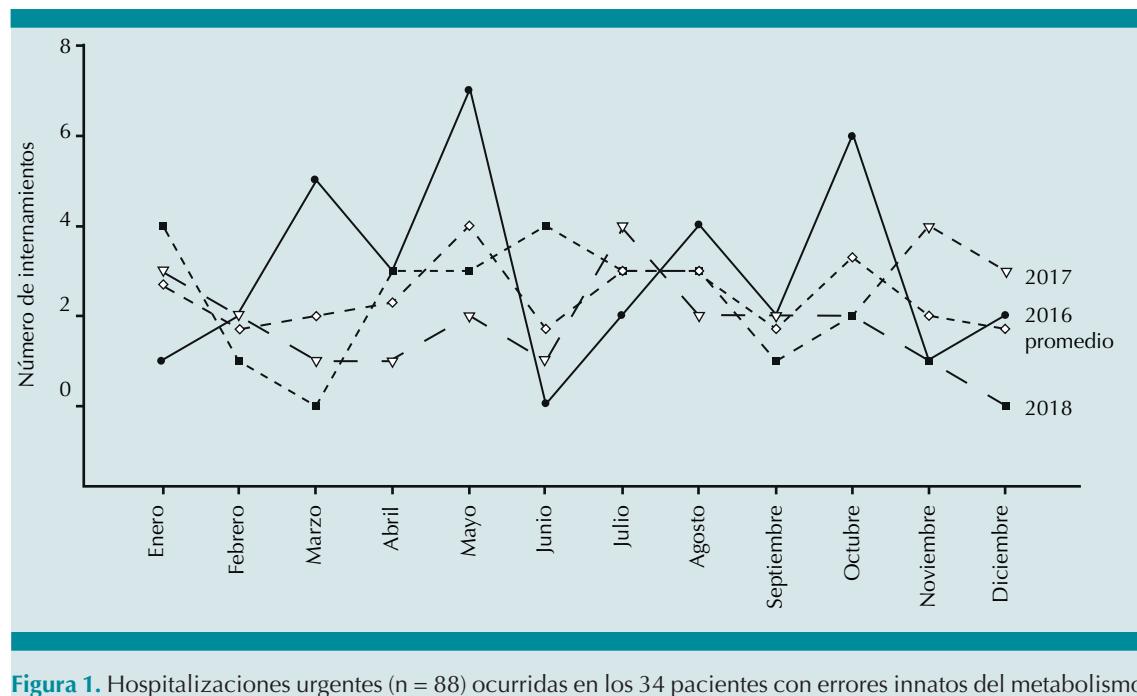


Figura 1. Hospitalizaciones urgentes ($n = 88$) ocurridas en los 34 pacientes con errores innatos del metabolismo en el centro de referencia de México en 36 meses.

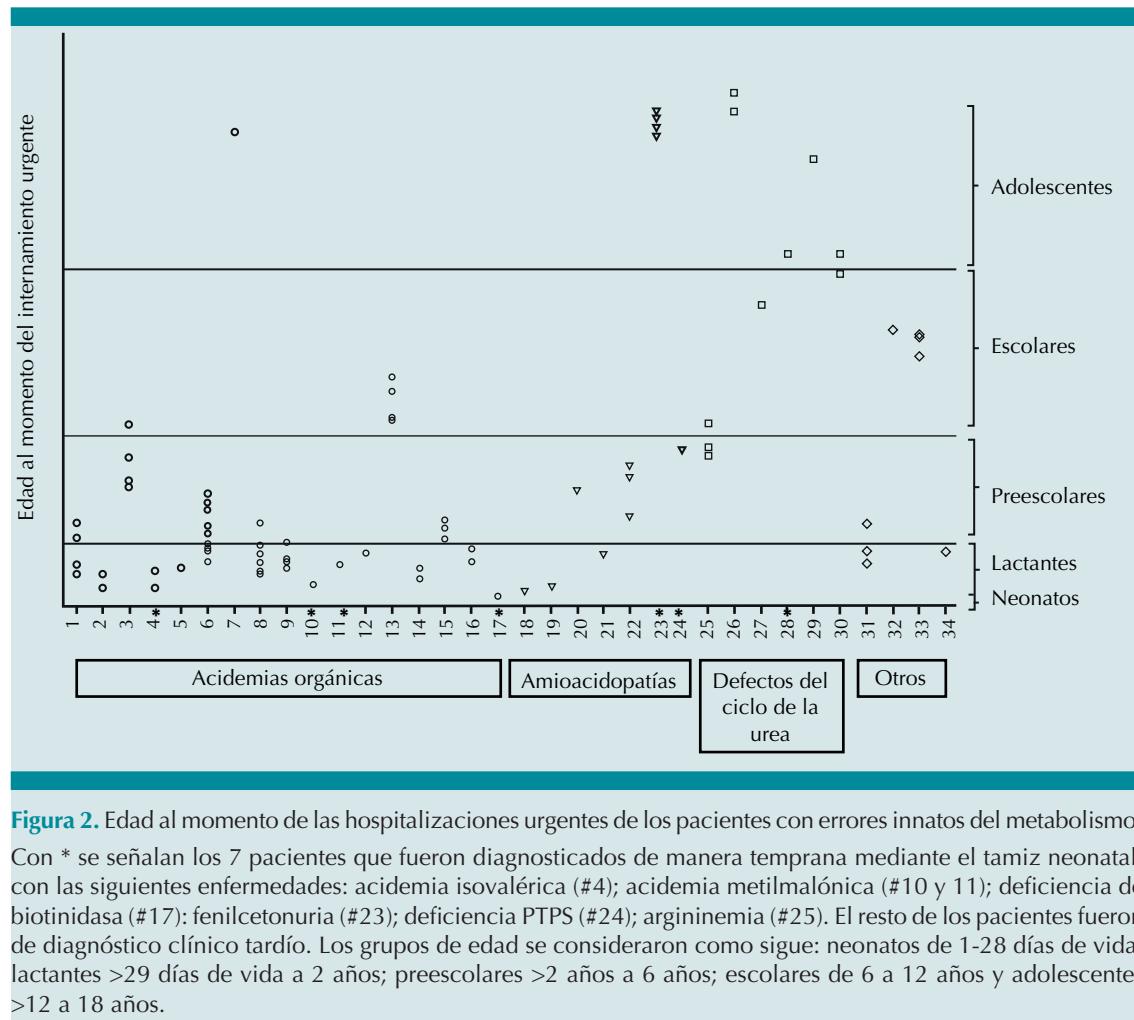
cantidad de hospitalizaciones sucedió en las etapas de lactante y preescolar, mientras que en los niños con defectos del ciclo de la urea, las hospitalizaciones fueron más tardías. **Figura 2**

En los meses de mayo y octubre las hospitalizaciones fueron más frecuentes (8 y 7, respectivamente); sin embargo, no se observa ninguna estacionalidad. **Figura 1**

Los pacientes con acidemias orgánicas fueron los que más hospitalizaciones urgentes requirieron y las descompensaciones relacionadas con defectos del propionato (acidemias metilmalónica y propiónica) fueron responsables de 47.7% de las hospitalizaciones (**Cuadro 1**). Los pacientes con acidemias orgánicas, como los defectos del propionato, incluso los de detección temprana mediante el tamiz neonatal, son proclives a las descompensaciones metabólicas,^{15,16} al igual que en otros padecimientos relacionados con errores innatos del metabolismo intermedio.

El desencadenante suele ser el catabolismo inducido por aumento en la demanda energética, por reducción del aporte de energía o por aumento de las proteínas ingeridas¹⁷.

Si bien las causas que originaron las hospitalizaciones urgentes fueron variadas y algunas de ellas poco frecuentes; por ejemplo, el consumo accidental de tinta de impresora (segunda hospitalización de la paciente 1, **Figura 2**), la mayor parte fueron similares a las descritas en la bibliografía.^{18,19} Destacaron las causas gastrointestinales, infecciosas y respiratorias (**Cuadro 2**); por esto es importante instruir a los padres para que informen inmediatamente al médico tratante cualquier episodio de vómito, diarrea, tos o dificultad respiratoria para que puedan iniciarse tempranamente las medidas de control y prevenir las descompensaciones (acidosis metabólica, hipерamonemia y desequilibrio hidroelectrolítico) y evitar hospitalizaciones. Los síntomas respiratorios son, a menudo, el primer signo inespecífico



de descompensación aguda en los padecimientos relacionados con errores innatos del metabolismo intermedio de moléculas pequeñas. En los niños y los adultos la taquipnea sobreviene como una respuesta fisiológica a la acidosis metabólica.^{20,21} A pesar de que en este estudio no se analizó el agente causal de la neumonía (virus, bacteria, hongos, etc.), es ampliamente recomendable que los pacientes con padecimientos relacionados con errores innatos del metabolismo intermedio cuenten con todas las vacunas disponibles para prevenir esos cuadros,²² sobre todo influenza y neumococo.

En el caso del paciente 23 (**Figura 2**), en el periodo neonatal se le diagnosticó fenilcetonuria y a los 17 años tuvo leucemia. Si bien esta comorbilidad es muy rara, hay otros casos documentados.²³ En un estudio reciente se estableció que el riesgo de cáncer hematológico en los pacientes con fenilcetonuria (0.27%) es significativamente mayor que en la población general (0.07%);²⁴ por ello debe contemplarse esta posibilidad en los pacientes con esa alteración congénita.

Está demostrado que la detección presintomática de algunos padecimientos relacionados con

Cuadro 2. Causas de hospitalización urgente. Cada paciente pudo haber tenido más de una causa.

Datos clínicos	Gastrointestinales (37)	Vómito (9) Diarrhea (9) Deshidratación 86 Dolor abdominal (6) Náuseas (3) Hiporexia (2) Estreñimiento (1) Sangrado del tubo digestivo (1)
	Infecciosas (33)	Neumonía (17) Fiebre (6) Infección de vías aéreas superiores (85) Infección de estoma de gastrotomía (1) Celulitis periorbitaria (1) Sepsis (1) Peritonitis (1) Choque séptico (1)
	Respiratorias (15)	Dificultad respiratoria (8) Tos (3) Cianosis (2) Apnea (2)
	Neurológicas (8)	Somnolencia (4) Ataxia (2) Crisis convulsivas (1) Dolor neuropático (81)
	Hematológicas (6)	Anemia severa (3) Neutropenia (3)
	Renales (4)	Uremia (84)
	Otro (7)	Dolor óseo (1) Fractura patológica (1) Sangrado de gastrostomía (1) Dermatitis (1) Disfunción de catéter subclavio 81 Retiro accidental de sonda de gastrostomía (1) Ingestión accidental de tinta de impresora (1)
Datos de laboratorio	Descompensación metabólica (51)	Acidosis metabólica (23) Hiperamonemia (22) Desequilibrio hidroelectrolítico (6)

errores innatos del metabolismo intermedio, mediante el tamiz neonatal, se relaciona con mejor evolución.⁵⁻⁷ En esta investigación solo 7 de 39 pacientes tenían detección temprana. **Figura 2**

En México, el tamiz neonatal nacional establece únicamente como obligatoria la detección de 6 enfermedades (hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de

glucosa-6-fosfato deshidrogenasa);²⁵ por esto es necesario seguir promoviendo la ampliación del tamiz neonatal, tanto para acidemias orgánicas, aminoacidopatías, defectos del ciclo de la urea como para otros padecimientos relacionados con errores innatos del metabolismo intermedio.

Goel y colaboradores,²⁶ en Australia, llevaron a cabo un estudio poblacional de las causas de

mortalidad pediátrica en un lapso de 10 años y encontraron que 9.5% (7.3-12.5%) de las muertes se debieron a una enfermedad relacionada con errores innatos del metabolismo intermediario. Otro grupo publicó que dentro de las unidades de cuidados intensivos neonatales, estas enfermedades contribuyen, incluso, con 28% a la mortalidad.²⁷ En el estudio aquí reportado se encontró que la mortalidad fue de 8.8% (3/34) sin duda porque la muestra fue muy pequeña y solo de un centro hospitalario. Llama la atención que todos los pacientes fallecidos tuvieron diagnóstico tardío (**Cuadro 4**), a pesar de que esos padecimientos (tirosinemia hepatorrenal, enfermedad de orina de jarabe de maple y acidemia glutárica tipo II) se pudieron detectar en el tamiz neonatal, con espectrometría de masas en tandem.

En esta investigación se encontró que, al menos, intervinieron médicos de 9 especialidades distintas, con predominio del servicio de Urgencias. En las hospitalizaciones electivas, el servicio de Cirugía ocupó el primer lugar (**Cuadro 3**), sobre

todo debido a la realización de gastrostomía, que es un procedimiento muy utilizado en los pacientes con enfermedades relacionadas con errores innatos del metabolismo intermediario.²⁸ Esto señala la importancia de atender a los pacientes con estas enfermedades de manera interdisciplinaria, puesto que sus complejos fenotipos requieren la cooperación de muchas especialidades médicas, para asegurarles una mejor atención.^{19,29,30}

CONCLUSIONES

En el Instituto Nacional de Pediatría los pacientes estudiados con padecimientos relacionados con errores innatos del metabolismo intermediario contribuyen al 2.6% de las hospitalizaciones de urgencias y al 0.42% de las admisiones hospitalarias totales, lo que significa 2.6 hospitalizaciones por mes. La mortalidad por esas enfermedades en este grupo de pacientes fue de 8.8%. Las descompensaciones metabólicas con manifestaciones gastrointestinales, infecciosas y

Cuadro 3. Causas de ingreso electivo en los pacientes con errores innatos del metabolismo intermediario

Diagnóstico	Causa de internamiento	Número de ingresos	Días totales de estancia
Fenilcetouria y leucemia	Quimioterapia	2	9
Cistinosis (2 pacientes)	Realización de gastrostomía con funduplicatura	2	31
Acidemia metilmalónica	Realización de gastrostomía con funduplicatura	1	20
Alteración urinaria por jarabe de maple	Realización de gastrostomía con funduplicatura	1	3
Citrulinemia	Cierre de gastrostomía	1	3
Hiperfenilalaninemia y hernia inguinal	Hernioplastía inguinal derecha	1	2
Acidemia glutárica tipo II y comunicación interauricular	Cierre de comunicación interauricular por cateterismo	1	2
Argininemia	Miotomía de abductores y tenotomía de rodillas bilateral	1	4
Deficiencia de cobalamina C	Miotomía de abductores y tenotomía de rodillas bilateral	1	2
Deficiencia de biotinidasa y craneosinostosis	Remodelación craneal con avance frontoorbotario	1	8

Cuadro 4. Causas de defunción de los pacientes con errores innatos del metabolismo intermedio

Diagnóstico	Edad al diagnóstico	Tratamiento	Edad al fallecimiento
Alteración urinaria por jarabe de maple	2.3 meses	Inmediatamente después del diagnóstico se inició dieta restringida en amonioácidos ramificados, benzoato de sodio, L-carnitina, tiamina.	4.5 meses
Acidemia glutárica II	1.5 meses	Inmediatamente después del diagnóstico se inició tratamiento nutricional con dieta restringida en lípidos	10 meses
Tirosinemia hepatorrenal	3 meses	15 días después del diagnóstico se inició la administración de nitisonona a una dosis de 1/ mg/kg/día, junto con dieta restringida en tirosina y fenilalanina.	1 año 8 meses

respiratorias fueron las principales causas de hospitalizaciones urgentes y la gastrostomía fue la principal causa de internamiento electivo. No se encontró un patrón de estacionalidad de los ingresos en este grupo de pacientes analizado y la cantidad de pacientes con detección temprana, mediante tamiz neonatal, fue muy baja (18%).

Los pediatras deben estar capacitados para atender, oportunamente, a estos pacientes y las instituciones deben contar con recursos humanos y económicos para ello, pues así se atenúan o evitan las complicaciones y se disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad.

REFERENCIAS

- Saudubray JM, Sedel F. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 4a ed. Madrid: Ergon, 2014; 69-120.
- González-Lamuño D, et al. Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. Aten Primaria. 2009; 41 (4): 221-26. doi:10.1016/j.aprim.2008.07.013
- Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2018; 20 (4): 301-25. PMID: 30936770
- Waters D, et al. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. J Glob Health. 2018; 8 (2): 021102. doi: 10.7189/jogh.08.021102
- Wilcken B, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. Pediatrics. 2009; 124 (2): e241-48. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0586>
- Landau YE, et al. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. J Inher Metab Dis. 2017; 40 (2): 209-18. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-0004-4>
- Blasco Alonso J, et al. Errores innatos del metabolismo en un hospital pediátrico. Diferencias sustanciales entre la era pre y postcribado neonatal ampliado. Rev Esp Pediatr. 2015; 71 (5): 281-85.
- Tejada-Ortigosa EM, et al. Necesidades sanitarias y socioeducativas de niños con enfermedades raras de tipo metabólico y sus familias; estudio cualitativo en un hospital de tercer nivel. An Pediatr (Barc). 2019 ;90 (1): 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.03.003>
- Chiu ATG, et al. Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong-Adopting ORPHACodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13 (1): 147. doi:10.1186/s13023-018-0892-5.
- Moya A, et al. Impacto de la enfermedad genética en los ingresos hospitalarios en un Servicio de Pediatría. Rev Med Chil. 2016; 144(2): 188-93.
- Malam F, et al. Benchmarking outcomes in the Neonatal Intensive Care Unit: Cytogenetic and molecular diagnostic rates in a retrospective cohort. Am J Med Genet A. 2017;173(7):1839-47. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38250>
- Jouvet P, et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. Eur J Pediatr. 2007; 166 (5):461-65. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0265-2>
- Ibarra-González I, et al. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermedio en pacientes mexicanos. An Pediatr (Barc). 2014; 80 (5): 310-16. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.09.003>

14. Ibarra-González I, et al. Inborn Errors of Intermediary Metabolism in Critically Ill Mexican Newborns JIEMS 2014; doi: 10.1177/2326409814529649.
15. de Baulny HO, et al. Methylmalonic and propionic acid-aemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28 (3): 415-23. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-7056-1>
16. Grünert SC, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35 (1): 41-49. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9419-0>
17. Haijes HA, et al. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis.* 2019. <https://doi.org/10.1002/jimd.12129>
18. Tarasenko TN, McGuire PJ. The liver is a metabolic and immunologic organ: A reconsideration of metabolic compensation due to infection in inborn errors of metabolism (IEM). *Mol Genet Metab.* 2017; 121 (4): 283-88. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.010>
19. MacNeill EC, Walker CP. Inborn Errors of Metabolism in the Emergency Department (Undiagnosed and Management of the Known). *Emerg Med Clin North Am.* 2018; 36 (2): 369-85. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.014>
20. Broomfield A, et al. Respiratory complications of metabolic disease in the paediatric population: A review of presentation, diagnosis and therapeutic options. *Paediatr Respir Rev.* 2019. doi:10.1016/j.prrv.2019.04.004.
21. Tran C, et al. Pulmonary involvement in adult patients with inborn errors of metabolism, *Respiration.* 2017; 94(1):2-13. <https://doi.org/10.1159/000475762>
22. Cerutti M, et al. Vaccination coverage of patients with inborn errors of metabolism and the attitudes of their parents towards vaccines. *Vaccine.* 2015;33(48):6520-24. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.073>
23. MacDonald A, et al. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Metab.* 2015; 116 (4): 242-51. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.10.001>
24. Burton BK, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018;125(3):228-234. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.006>
25. García Flores EP, et al. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018). *Acta Pediatr Mex.* 2018; Supl I (39): 57S-65S.
26. Goel H, et al. Pediatric mortality due to inborn errors of metabolism in Victoria, Australia: a population-based study. *JAMA.* 2010; 304 (10): 1070-1072. doi:10.1001/jama.2010.1259
27. Wojcik MH, et al. Genetic disorders and mortality in infancy and early childhood: delayed diagnoses and missed opportunities. *Genet Med.* 2018; 20 (11): 1396-404. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.17>
28. Guillén-López S, et al. La gastrostomía afecta positivamente al estado nutricional y disminuye los días de hospitalización en pacientes con errores innatos del metabolismo. *Nutr Hosp.* 2015; 32 (1): 208-14.
29. Fletcher JM. Metabolic emergencies and the emergency physician. *J Paediatr Child Health.* 2016; 52 (2) :227-30. <https://doi.org/10.1111/jpc.13106>
30. Morava E, et al. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases". *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38 (6): 1003-6. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9893-x>