

Efectos de la pandemia del SARS-CoV-2 en pacientes con errores innatos del metabolismo. Revisión de la literatura

Effects of the SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Inborn Errors of Metabolism

Recibido: 14 enero 2021 | Aceptado: 19 abril 2022

DANIEL F. CANCINO RICKETTS

Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4605-6360>

JULIANA RÍOS MORA

Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7777-9479>

LAURA CAMILA SÁENZ DÍAZ

Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9096-748X>

OLGA Y. ECHEVERRI-PEÑA^a

Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9704-6387>

JOHANA M. GUEVARA-MORALES

Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9467-4430>

^a Autora de correspondencia: oyecheve@javeriana.edu.co

Cómo citar: Cancino Ricketts DF, Ríos Mora J, Sáenz Díaz LC, Echeverri Peña OY, Guevara Morales JM. Efectos de la pandemia del SARS-CoV-2 en pacientes con errores innatos del metabolismo: revisión de la literatura. Univ. Med. 2022;63(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-2.inna>

RESUMEN

El impacto de la pandemia del virus SARS-CoV-2 ha generado un cambio en la atención médica de diversas enfermedades en muchos centros de salud. Los errores innatos del metabolismo (EIM) constituyen enfermedades genéticas que implican una afectación crónica, con necesidad de seguimientos continuos y aplicación de tratamientos de alta complejidad. Además, se ha sugerido que estas patologías podrían constituir un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones ante la infección por SARS-CoV-2. Con el propósito de identificar cómo la pandemia ha afectado a la población con EIM, se analizaron 17 artículos donde se evidencian los efectos que ha generado este virus en la salud, el tratamiento, la atención médica y el estilo de vida de pacientes con EIM. Los resultados aportan una visión del conocimiento de la situación de este grupo de pacientes y se observó que, contrario a lo esperado, hay una perspectiva positiva en términos del comportamiento de las enfermedades en poblaciones con EIM, aunque hubo algunos inconvenientes en la atención médica. Se resalta la importancia de analizar y divulgar los hallazgos disponibles para aportar información que contribuya al mejoramiento de la atención y asesoría de pacientes, atendiendo a realidades y necesidades específicas.

Palabras clave

SARS-CoV-2; errores innatos del metabolismo; atención médica; riesgo; enfermedad de Gaucher; fibrosis quística; pandemia; COVID-19; telemedicina.

ABSTRACT

The impact of the SARS-CoV-2 pandemic has generated a change in the medical care of several diseases in many health centers. Inborn errors of metabolism (IEM) are genetic diseases that constitute chronic conditions, requiring continuous follow-up and highly complex treatments. In addition, it has been suggested that these pathologies could constitute a risk factor for the development of complications due to COVID-19 infection. In order to identify how the pandemic has affected population with IEM, 17 articles have been analyzed documenting the effects of the SARS-CoV-2 virus on health, treatment, medical care and lifestyle of patients with IEM. Our results provide an insight into the knowledge of the situation of this group of patients, observing that, contrary to expectations, there is a positive outlook in terms of the disease course in the IEM population, although some disadvantages in medical care were documented. These results highlight the importance of analyzing and reporting the available evidence to provide information that contributes to the improvement of patient care and counseling based on specific realities and needs.

Keywords

SARS-CoV-2; inborn errors of metabolism; medical care; risk; Gaucher disease; cystic fibrosis; pandemic; COVID-19; telehealth.

Introducción

La infección generada por el virus SARS-CoV-2 se caracteriza por la inhalación de partículas virales que generan una interacción con el receptor ECA 2 (enzima convertidora de angiotensina) de la célula del hospedador y que provocan así algunos síntomas como fiebre, mialgia, dolor de cabeza y síntomas respiratorios (1,2). Desde el inicio de la pandemia y hasta finales de octubre de 2021, en todo el mundo se habían reportado cerca de 250 millones de casos positivos y más de 5 millones de personas que habían fallecido a causa de esta enfermedad (3). Esto generó un cambio de hábitos en la vida de las personas, y aquí se vio involucrada la atención médica de enfermedades como los errores innatos del metabolismo (EIM), un grupo de enfermedades monogénicas causadas por alteraciones en los genes que codifican para proteínas, en la mayoría de los casos enzimas, que

están involucradas de manera directa o indirecta en diferentes tipos de reacciones bioquímicas (4,5). De esta manera, el funcionamiento normal de las rutas metabólicas se ve afectado y resulta en manifestaciones clínicas de severidad variable que afectan la calidad y expectativa de vida de los pacientes (4,6).

Al ser enfermedades genéticas, los EIM constituyen compromisos en la salud del paciente de forma crónica a todo lo largo de su vida. Estas enfermedades, usualmente, requieren seguimientos continuos y, algunas, la aplicación de tratamientos de alta complejidad, que son administrados de forma intrahospitalaria (7). Además, en la mayoría de los casos, los pacientes que las padecen presentan afectaciones multisistémicas y múltiples comorbilidades que, se considera, podrían constituir un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones, si las personas con EIM se contagiaran por SARS-CoV-2 (8,9). Incluso se llegó a postular que el desarrollo de la forma severa de esta infección estuviera asociado con un factor genético tipo EIM (4,10).

Teniendo en cuenta lo anterior, se revisó la literatura sobre el tema para explorar, comprender y analizar el efecto que ha tenido la pandemia sobre los pacientes con EIM, en términos de la infección por el virus (síntomas presentados, desarrollo de la enfermedad y mortalidad), la atención médica (tratamiento y seguimiento) y el estilo de vida.

Métodos

Se revisaron diferentes tipos de publicaciones científicas, recomendaciones para pacientes y casos clínicos, utilizando para la búsqueda las siguientes bases de datos: SciELO, ScienceDirect, NCBI, Elsevier® o Wiley Online Library, y buscadores como Google Académico y páginas de asociaciones de pacientes, como la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *COVID-19 and Inborn errors of metabolism*, *COVID 19 in inborn errors of metabolism*, *EIM AND COVID 19 (SARS-*

CoV-2), *Nutrition and COVID 19*, *COVID 19 and metabolic patients (SARS-CoV-2) AND (disorders of amino acid metabolism)*. La información se limitó a estudios llevados a cabo en humanos y publicados en idiomas inglés o español.

Se seleccionaron artículos cuyo texto completo fuera accesible de forma gratuita o a través de la base de datos de la Pontificia Universidad Javeriana, publicados entre abril de 2020 y marzo de 2021. Se descartaron aquellos trabajos que hacían referencia a enfermedades monogénicas que no se consideran EIM, según la clasificación realizada por Ferreira et al.(6).

Resultados y discusión

Se analizaron 17 documentos, incluyendo reportes de caso, documentos de revisión y recomendaciones para pacientes (tabla 1). Entre el material recolectado hay reportes de Europa (50%), Latinoamérica (16,6%) y Norteamérica (11,1%), aun cuando Italia fue el país que aportó el mayor número de documentos (5 de estos). Según su contenido, la información encontrada se clasificó en dos categorías: susceptibilidad o impacto de la infección por SARS-CoV-2 y publicaciones que no incluyeran información específica de pacientes con EIM, sino que se hubieran enfocado en recomendaciones/retos de este grupo (tabla 1).

Tabla 1.

Documentos incluidos en el estudio

Título (referencia)	Autores	Fecha de publicación	Revista
Susceptibilidad o impacto de la infección por SARS-CoV-2			
The impact of COVID-19 pandemic on the diagnosis and management of inborn errors of metabolism: A global perspective (4)	Elmonem et al.	Abril, 2020	Molecular Genetics and Metabolism
Ensuring continuity of care for children with inherited metabolic diseases at the time of COVID-19: the experience of a metabolic unit in Italy (11)	Brunetti-Pierri et al.	Mayo, 2020	Genetics in Medicine
Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis (12)	Colombo et al.	Mayo, 2020	The Lancet
Deciphering the Role of Host Genetics in Susceptibility to Severe COVID-19 (13)	Carter-Timofte et al.	Junio, 2020	Frontiers in Immunology
COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse? (14)	Peckham et al.	Julio, 2020	Genes & Immunity.
Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Emerging management challenges (8)	Mistry et al.	Julio, 2020	Molecular Genetics and Metabolism
Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection? (15)	Bezzeri et al.	Octubre, 2020	Italian Journal of Pediatrics
SARS-CoV-2 infection in a patient with propionic acidemia. (16)	Caciotti et al.	Octubre, 2020	Orphanet Journal of Rare Diseases
Challenges of following patients with inherited metabolic diseases during the COVID-19 outbreak. A cross-sectional online survey study (17)	Oge et al.	Noviembre, 2020	Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.

Tabla 1 (cont.)
Documentos incluidos en el estudio

Título (referencia)	Autores	Fecha de publicación	Revista
Susceptibilidad o impacto de la infección por SARS-CoV-2			
Successful Remote Monitoring During COVID-19 Pandemic of Patients with Inborn Errors of the Amino acid Metabolism not including PKU from a Single Reference center using (18)	Stanescu et al.	Diciembre, 2020	Research Square
Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Experience from 181 patients in New York (19)	LucaFierro et al.	Enero, 2021	Molecular Genetics and Metabolism
SARS-CoV-2 pandemic in the Brazilian community of rare diseases: A patient reported survey (20)	Schwartz et al.	Enero, 2021	American Journal of Medical Genetics
Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study(21)	Meyts et al.	Febrero, 2021	Journal of Allergy and Clinical Immunology
SARS-CoV2 infection in a young subject affected by arginosuccinate synthase deficiency: A case report of epilepsy worsening (22)	Vitturi et al.	Marzo, 2021	Molecular Genetics and Metabolism Reports
Recomendaciones/retos			
Recomendaciones de las sociedades AECOM y SEEIM para la escolarización de niños con errores innatos del metabolismo durante la pandemia covid-19 (9)	González-Lamuño et al.	Septiembre, 2020	Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo
COVID-19 y mirada desde la fibrosis quística (23)	Kahl et al.	Mayo, 2020	Revista Americana de Medicina Respiratoria
Atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 en México: importancia de la telemedicina. (24)	López et al.	Noviembre, 2020	Acta Pediátrica de México

En cuanto a la distribución de la información encontrada en dichas categorías, se obtuvieron 15 artículos relacionados con susceptibilidad o impacto de la infección por SARS-CoV-2 (88,21%), en los cuales se incluyeron publicaciones relacionadas con información de EIM y COVID-19 e información específica de enfermedades que se consideran con alto riesgo de desarrollar complicaciones. También se incluyeron reportes de pacientes con EIM afectados por COVID-19. A su vez, tres documentos (11,78%) constituían sugerencias o retos que los centros de salud presentaron bajo el contexto de la pandemia provocada por el virus.

Ente los artículos revisados, nueve señalaban que se habían presentado dificultades para el diagnóstico y manejo de pacientes con EIM. Un ejemplo de esto fue lo que documentaron Elmonem et al. (4), quienes señalaron un declive

de los casos de EIM reportados en 2020 en comparación con 2019. Los autores sugirieron que una de las causas de la disminución de casos se evidenció en países como China, donde se recomendaba a las madres con sospecha o diagnóstico de COVID-19 no realizarles la prueba de tamizaje neonatal para EIM a los recién nacidos, con el fin de disminuir los contagios por el virus (11).

De manera similar, según Oge et al. (17), la mayor parte de los servicios y capacidad de los sistemas de salud se centraron en pacientes con COVID-19. Por esta razón, personas con enfermedades crónicas se vieron afectadas por la suspensión de sus rutinas clínicas ambulatorias y por la falta de tiempo y atención que realmente necesitan (13). De hecho, siete de las publicaciones revisadas informaron cambios en la forma de atención a pacientes con EIM de hospitales y centros médicos de diferentes lugares del mundo (figura 1). Las medidas de confinamiento instauradas alrededor del mundo para contener el impacto de la pandemia redundaron en que se trastocaran los seguimientos médicos habituales de los pacientes de EIM. De hecho, aquellos que requerían tratamientos especializados se vieron afectados por la dificultad de desplazarse a los centros médicos y ello alteró los esquemas regulares de tratamiento (19).



Figura 1.
Países que reportaron cambios en la forma de atención a los pacientes con errores innatos del metabolismo: Turquía, Italia, Estados Unidos, Alemania, Inglaterra, México, Dinamarca, Bélgica, España y Argentina (9,11,17)

Como una respuesta a las dificultades mencionadas, surgió el uso de la telemedicina como una estrategia efectiva para responder al reto impuesto por la pandemia de poder realizar el seguimiento a este tipo de pacientes. Esta estrategia fue documentada por cuatro de los artículos revisados. Por ejemplo, Guillén López et al. (24) mencionaron cómo las herramientas básicas de telemedicina para la atención presentan grandes ventajas a la hora de atender e instruir a pacientes y personal de la salud.

En cuanto al impacto de la infección por SARS-CoV-2, se encontraron publicaciones relacionadas con EIM específicos, como es el caso de la enfermedad de Gaucher (EG) y la fibrosis quística (FQ) (tabla 2). La EG es una patología ocasionada por la deficiencia de la enzima β -glucocerebrosidasa ácida, la cual genera un cúmulo de esfingolípidos, que afectan así órganos como el hígado, el bazo y, en menor proporción, pulmones, huesos y cerebro(16).

La esplenectomía es un procedimiento quirúrgico común en pacientes con EG, que consiste en la remoción del bazo, el órgano reservorio de macrófagos. Dicha intervención se ha asociado con mayores complicaciones pulmonares, óseas y hepáticas, y disminuye así las expectativas de vida con respecto a los pacientes sin esplenectomía (18). Inicialmente, se hipotetizaba que los pacientes que habían sido sometidos a este procedimiento podían presentar un mayor riesgo de desarrollar graves formas de COVID-19, debido a la ineficiencia inmunitaria celular, además de las comorbilidades que se pueden presentar en cada caso en particular (16). Esto, sumado a la observación de que los pacientes con EG y COVID-19 parecen compartir el mismo patrón proinflamatorio de citocinas, podría predisponer a desenlaces poco favorables en pacientes con EG que contraigan la infección (8).

La evidencia encontrada muestra que los síntomas más comunes en adultos con EG y COVID-19 fueron tos, fatiga y fiebre; mientras que en los pacientes pediátricos el más común fue la fiebre. Ninguno informó hospitalizaciones o síntomas graves, según encuestas realizadas en el

estudio de Fierro et al. (16), cuyos datos sugieren que los pacientes no parecían tener un mayor riesgo a pesar de las comorbilidades adicionales. Cabe mencionar que hubo un caso de muerte en un individuo de 79 años con EG tipo 1, que desarrolló COVID-19 grave y que falleció una semana después de su entrada al hospital, por neumonía bilateral y fallo multiorgánico. Este paciente no había recibido ninguna terapia para EG (19).

En cuanto a la FQ, es una enfermedad que se produce por una mutación en el gen que codifica para la proteína de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR, por sus siglas en inglés), la cual regula el movimiento de las sales que ingresan y salen de las células, por lo cual afecta principalmente órganos como los pulmones y el sistema digestivo. Con relación a los estudios realizados entre 2020 y 2021 (tabla 2), se considera que los pacientes con FQ también representan una de las poblaciones con mayor riesgo por la pandemia del COVID-19, debido a la pérdida progresiva de la función pulmonar que ocurre por la interacción de múltiples factores, como las infecciones crónicas de las vías respiratorias, la estasis de fluidos y la inflamación pulmonar y sistémica (20).

Tabla 2.
Artículos de estudio de caso de pacientes con EIM y COVID-19

Artículo	Paciente	Patología	Número de pacientes
SARS-CoV-2 infection in a patient with propionic acidemia (16)	Bebé de 14 meses de edad	Acidemia propiónica	1
Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection? (15)	Hombres y mujeres de la zona de Verona (Italia)	Fibrosis quística	532
SARS-CoV-2 pandemic in the Brazilian community of rare diseases: a patient reported survey (20)	Pacientes que tuvieron que comenzar con la telemedicina, entre ellos EIM	Fenilcetonuria, porfiria, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, hiperplasia suprarrenal congénita, mucopolisacaridosis, osteogénesis imperfecta, entre otros	1466
SARS-CoV-2 infection in a young subject affected by argininosuccinate synthase deficiency: a case report of epilepsy worsening (22)	Mujer de 21 años	Deficiencia de argininosuccinato sintetasa	1
Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Experience from 181 patients in New York (19)	150 pacientes adultos y 31 niños, entre los cuales había 16 adultos positivos para SARS-CoV-2	Enfermedad de Gaucher	181

Para la población europea italiana, en 2021 se habían reportado alrededor de 40000 personas con FQ (21). Según la Sociedad Europea de Fibrosis Quística, para el 21 de mayo de 2021 se habían encontrado 1459 casos de pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 de 38 países europeos (22), de los cuales 33 casos (0,08%) necesitaron cuidados intensivos y hubo 17 muertes (0,04%) (14). Lo anterior demuestra la baja incidencia de muertes por el virus, en comparación con la media mundial de letalidad, del 3,7% (25,26).

Según Bezzerri et al. (15), se podría esperar una forma más leve de los síntomas del virus, debido a que en los pacientes con FQ hay una elevada liberación de proteasas que inhiben la fusión de los receptores de las interleucinas IL-6. De igual manera, la administración de vitaminas como la D podría ser un factor protector contra el virus del SARS-CoV-2.

Se sabe que existe una predominancia de hombres afectados por COVID-19, y esta tendencia también se ha observado en pacientes con FQ; sin embargo, aún se desconocen las razones de esta predilección de género (26).

Ahora bien, dentro de las publicaciones analizadas se hacía referencia a casos de otros

EIM, entre ellos casos aislados de patologías como la acidemia propiónica y la citrulinemia, así como análisis grupales de pacientes con diferentes tipos de EIM (tabla 2). En general, estos reportes sugieren evoluciones favorables de este grupo de pacientes ante la infección por SARS-CoV-2.

Los datos recolectados proporcionan información del primer impacto de la pandemia, basados en la experiencia de centros específicos con un alcance limitado. Adicionalmente, los términos de búsqueda utilizados pueden limitar la consecución de información, lo mismo que la accesibilidad desde nuestra plataforma de búsqueda. En el momento de la redacción de este manuscrito, se observó que el soporte bibliográfico se hizo más nutrido en el segundo semestre de 2021, lo que parece coincidir con una mayor apertura mundial, que ha favorecido el acceso y consolidación de la información que permaneció restringida durante el confinamiento. Así, reportes como los de Lampe et al. (27), Tobór-Świątek et al. (28), Chung et al. (29), Tummolo et al. (30) y Hulley et al. (31), no incluidos en la presente revisión, mantienen la tendencia observada en las publicaciones analizadas, que indica que los pacientes afectados por EIM no parecen tener una susceptibilidad aumentada ni a la infección ni a las complicaciones derivadas del COVID-19, y que el principal impacto en esta población está centrado en el acceso a la atención médica, siendo las áreas de mayor preocupación la disponibilidad y continuidad de terapias y retrasos en los diagnósticos que redundan en la posibilidad de iniciar terapéuticas de forma oportuna (31).

Adicionalmente, un aspecto que queda fuera de esta revisión, secundario al periodo incluido, es la vacunación en pacientes con EIM, pues en nuestra revisión ninguno de los estudios se refirió a este aspecto, y en el intervalo de tiempo incluido el proceso de vacunación estaba iniciando y era muy heterogéneo alrededor del mundo. La vacunación se ha convertido en un mecanismo de protección frente al virus, y esta ha sido priorizada en muchos países con el fin de disminuir la mortalidad por SARS-CoV-2 (27). Vale la pena anotar que, en general,

la vacunación no está contraindicada en esta población, aunque en muchas patologías el momento de la vacunación debe ser controlado, dada la posibilidad de desencadenar una crisis metabólica. Este aspecto podría ser relevante, considerando que entre el 10% y el 35% de la población desarrolla alguna sintomatología sistémica posterior a la vacuna contra el SARS-CoV-2. Este es un aspecto en el que trabajos posteriores deben hacer hincapié, con el fin de identificar si se requieren directrices particulares en la población con EIM (32).

Por otra parte, como se evidencia en la presente revisión, en algunos casos el interés se centró en patologías específicas. Dado que los términos de búsqueda utilizados fueron muy generales, pudo haberse pasado por alto información pertinente relacionada con otros EIM. Tal es el caso de la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, debido a su relación con la respuesta antioxidante que algunos autores sugieren que es importante durante la infección con SARS-CoV-2 y que parece influir al utilizar medicamentos como la hidroxiclороquina (33,34,35).

Por último, es de resaltar que aunque varias de las publicaciones analizadas destacan, como se ha mencionado, las dificultades y las posibles alternativas que han surgido con la pandemia, solo uno de los reportes constituye formalmente una guía de recomendaciones (de septiembre de 2020) y específicamente para el tema de la escolarización. Dichas recomendaciones se plantean aún a la luz del poco conocimiento de la infección y de la posible respuesta en diferentes grupos de EIM. Esto resalta la necesidad de miradas retrospectivas y publicaciones en esta dirección, a la luz del conocimiento actual que, como se evidencia en esta revisión, está creciendo, y posiblemente frente a lo publicado entre 2021 y lo que va corrido de 2022 puede llevar a generar guías más puntuales, sobre todo si se identifican grupos de alto/bajo riesgo.

A pesar de las limitaciones mencionadas, revisiones como esta ofrecen un panorama de experiencias locales cuya divulgación contribuye a dimensionar el impacto de la pandemia y a identificar factores relevantes para lograr una

mejor atención y acompañamiento de pacientes con EIM en todo el mundo que puedan ser extrapoladas al contexto colombiano.

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 afectó el estilo de vida de las personas y modificó muchos sectores, dentro de ellos la atención médica de pacientes con enfermedades crónicas, como los EIM. La información obtenida evidencia que el principal impacto de la pandemia ha sido en la atención médica, por lo que es de gran importancia implementar la telemedicina, con el fin de brindarles a los pacientes una atención más personalizada que no requiera salir del hogar, pero sí cumplir con los parámetros de aislamiento y autocuidado. Adicionalmente, la información de enfermedades específicas, como EG y FQ, sugiere que al menos en estas patologías no hay un riesgo aumentado ni de infección por el virus ni de desarrollar complicaciones.

La revisión puso de manifiesto el creciente interés por conocer el impacto de la pandemia sobre grupos de pacientes y enfermedades específicas y la necesidad de continuar este tipo de estudios para entender la situación particular de los pacientes con EIM y poder diseñar estrategias para ofrecer una mejor atención y acompañamiento, en especial teniendo en cuenta que todavía son escasas las guías o recomendaciones para el grupo de pacientes con EIM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen los servicios electrónicos prestados por la Pontificia Universidad Javeriana y la colaboración de algunos integrantes del Semillero de Investigación de Errores Innatos

del Metabolismo, para el desarrollo del presente artículo.

Referencias

1. Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica. *Nefrología*. 2020;40(3):213-6. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.006>
2. Abelson A. Are we sacrificing the future of coral reefs on the altar of the “climate change” narrative? *ICES J Mar Sci*. 2020;77(1):40-5. <https://doi.org/10.1093/icesjms/fsz226>
3. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
4. Elmonem MA, Belanger-Quintana A, Bordugo A, Boruah R, Cortès-Saladelafont E, Endrakanti M, et al. The impact of COVID-19 pandemic on the diagnosis and management of inborn errors of metabolism: A global perspective. *Mol Genet Metab*. 2020 Nov;131(3):285-8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.09.004>
5. Barrera Avellaneda LA, Espejo Mojina AJ, Espinosa García E, Echeverri Peña OY, editores. Errores innatos del metabolismo: un abordaje integral del diagnóstico al tratamiento. Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana; 2014.
6. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):164-77. <https://doi.org/10.1002/jimd.12348>
7. Martín Sánchez MJ, Legarda Tamara M, Dalmau Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria. *Bol Pediatr*. 2007;47(200):111-5.
8. Mistry P, Balwani M, Barbouth D, Burrow TA, Ginns EI, Goker-Alpan O, et al. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Emerging management challenges. *Mol Genet Metab*. 2020 Jul;130(3):164-9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.05.002>
9. González Lamuña D, Alcalde C, Vitoria Miñana I, Aldamiz-Echevarría L. Recomendaciones de las sociedades AECOM y SEEIM para la escolarización de niños con errores innatos del Metabolismo durante la pandemia COVID-19 (internet). Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo; 2020 (citado 2021 oct 4). Disponible en: <https://seeim.org/recomendaciones-sociedades-aecom-y-seeim-escolarizacion-ninos-errores-innatos-del-metabolismo-durante-pandemia-covid-19/>
10. Clayton PT. Is susceptibility to severe COVID-19 disease an inborn error of metabolism? *J Inherit Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):906-7. <https://doi.org/10.1002/jimd.12280>
11. Brunetti-Pierrri N, Fecarotta S, Staiano A, Strisciuglio P, Parenti G. Ensuring continuity of care for children with inherited metabolic diseases at the time of COVID-19: the experience of a metabolic unit in Italy. *Genet Med*. 2020 Jul;22(7):1178-80. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0831-4>
12. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, Southern KW. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2020

- May;8(5):e35-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30177-6)
13. Carter-Timofte ME, Jørgensen SE, Freytag MR, Thomsen MM, Brinck Andersen NS, Al-Mousawi A, Hait AS, Mogensen TH. Deciphering the Role of Host Genetics in Susceptibility to Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Jun 30;11:1606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01606>
 14. Peckham D, McDermott MF, Savic S, Mehta A. COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse? *Genes Immun.* 2020 Aug;21(4):260-262. <https://doi.org/10.1038/s41435-020-0103-y>
 15. Bezzerri V, Lucca F, Volpi S, Cipolli M. Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection? *Ital J Pediatr.* 2020 Oct 6;46(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00909-1>
 16. Caciotti A, Procopio E, Pochiero F, Falliano S, Indolfi G, Donati MA, et al. SARS-CoV-2 infection in a patient with propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Oct 28;15(1):306. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01563-w>
 17. Oge Enver E, Hopurcuoglu D, Ahmadzada S, Zubarioglu T, Aktuglu Zeybek AC, Kiykim E. Challenges of following patients with inherited metabolic diseases during the COVID-19 outbreak. A cross-sectional online survey study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Nov 12;34(1):103-107. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0441>.
 18. Stanescu S, Belanger-Quintana A, Arrieta F, Alcaide P, Ruiz-Sala P. Successful remote monitoring during COVID-19 pandemic of patients with inborn errors of the amino acid metabolism not including PKU from a single reference center using filter paper samples. 2020. *Research Square.* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-122663/v1>
 19. Fierro L, Nesheiwat N, Naik H, Narayanan P, Mistry PK, Balwani M. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: experience from 181 patients in New York. *Mol Genet Metab.* 2021 Jan;132(1):44-8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.12.288>
 20. Schwartz IVD, Randon DN, Monsores N, Moura de Souza CF, Horovitz DDG, Wilke MVMB, Brunoni D. SARS-CoV-2 pandemic in the Brazilian community of rare diseases: a patient reported survey. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021 Sep;187(3):301-11. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31883>.
 21. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb;147(2):520-31. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.010>
 22. Vitturi N, Lenzini L, Francini-Pesenti F, Gugelmo G, Avogaro A. SARS CoV2 infection in a young subject affected by arginosuccinate synthase deficiency: a case report of epilepsy worsening. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Dec 11;26:100698. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100698>
 23. Kahl G, Osken L, Andreozzi P, Smith S, Alais E. COVID-19 y mirada desde la fibrosis quística. *Rev Am Med Respir (internet).* 2020;20(supl. 1):50-55. Disponible en: http://www.ramr.org/articulos/suplemento_pandemia_covid19/covid-19_y_mirada_desde_la_fibrosis_quistica.pdf
 24. Guillén López S, López Mejía L, Carrillo Nieto RI, Ibarra González I, Belmont Martínez L, Vela Amieva M. Atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 en México: importancia de la

- telemedicina. *Acta Pediatr Méx.* 2021;42(1):11-20. <https://doi.org/10.18233/APM42No1pp11-202141>
25. Andrade-Campos M, Escuder-Azuara B, de Frutos LL, Serrano-Gonzalo I, Giraldo P; GEEDL; FEETEG; AEEFEG. Direct and indirect effects of the SARS-CoV-2 pandemic on Gaucher Disease patients in Spain: Time to reconsider home-based therapies? *Blood Cells Mol Dis.* 2020 Nov;85:102478. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102478>
26. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009 May;54(5):618-27. <https://doi.org/10.4187/aarc0443>
27. Lampe C, Dionisi-Vici C, Bellettato CM, Paneghetti L, van Lingen C, Bond S, et al. The impact of COVID-19 on rare metabolic patients and healthcare providers: results from two MetabERN surveys. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Dec 3;15(1):341. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01619-x>
28. Tobór-Świątek E, Sykut-Cegielska J, Bik-Multanowski M, Walczak M, Rokicki D, Kałużny Ł, Wierzba J, Pac M, Jahnz-Różyk K, Więsik-Szewczyk E, Kieć-Wilk B. COVID-19 Pandemic and Patients with Rare Inherited Metabolic Disorders and Rare Autoinflammatory Diseases-Organizational Challenges from the Point of View of Healthcare Providers. *J Clin Med.* 2021 Oct 22;10(21):4862. <https://doi.org/10.3390/jcm10214862>
29. Chung CCY, Ng YNC, Jain R, Chung BHY. A thematic study: impact of COVID-19 pandemic on rare disease organisations and patients across ten jurisdictions in the Asia Pacific region. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Mar 5;16(1):119. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01766-9>
30. Tummolo A, Paterno G, Dicintio A, Stefanizzi P, Melpignano L, Aricò M. COVID-19 and Inherited Metabolic Disorders: One-Year Experience of a Referral Center. *Children (Basel).* 2021 Sep 6;8(9):781. <https://doi.org/10.3390/children8090781>
31. Hulley S, Rehsi P, Curnock R, Mundy H, Pierre G, Sharrard M, et al. The impact of SARS-CoV2 infection on paediatric patients with inherited metabolic diseases in the UK: the first 14 months (abstract). En: XIV International Congress of Inborn Errors of Metabolism. 2021: Sydney, Australia.
32. Ministerio de Salud de Perú. Protocolo para la vacunación contra la COVID-19 para personas mayores de 12 años, que padecen enfermedades raras y huérfanas (internet). 2021 ago 9. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/2061339-p-rotocolo-para-la-vacunacion-contra-la-covid-19-para-personas-mayores-de-12-anos-que-padecen-enfermedades-raras-y-huerfanas> 38
33. Vaccinations against COVID-19 and PKU (internet). 2021. Disponible en: <https://www.espk.org/2021/01/16/vaccinations-against-covid-19-and-pku/>
34. Kumar N, AbdulRahman A, AlAwadhi AI, AlQahtani M. Is glucose-6-phosphatase dehydrogenase deficiency associated with severe outcomes in hospitalized COVID-19 patients? *Scientific Reports.* 2021;11(1):2045-2322. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98712-3>
35. Oymak Y, Karapinar TH, Devrim İ. Why G6PD Deficiency Should Be Screened Before COVID-19 Treatment With Hydroxychloroquine? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Jan;43(1):35-6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001864>