

Infecciones respiratorias virales en pacientes con errores congénitos del metabolismo: Distribución de los patógenos y evolución clínica

Kubra Aykac¹ , Ozkan Uzunoglu², Aylin I. Kuruc¹ , Osman O. Demir¹ , Yilmaz Yildiz³ , Serap Sivri³ , Ali Dursun³ , Ali B. Cengiz¹ , Yasemin Ozsurekci¹ 

RESUMEN

Introducción. Los niños con errores congénitos del metabolismo (ECM) tienen mayor riesgo de infecciones virales graves que pueden precipitar una descompensación metabólica aguda, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y la muerte. La evolución específica según el patógeno en esta población no está bien definida. El objetivo fue evaluar la epidemiología, la etiología viral y la gravedad clínica de infecciones respiratorias virales en niños con ECM hospitalizados.

Población y métodos. Este estudio unicéntrico retrospectivo incluyó niños con ECM hospitalizados con enfermedades respiratorias agudas y detección de virus respiratorios confirmada por laboratorio, durante 2018-2024. Se evaluaron datos demográficos, diagnóstico metabólico subyacente, patógeno viral y evolución clínica.

Resultados. Se incluyeron 45 episodios infecciosos en 41 niños; la mediana de edad fue 4 años (RIC: 0,5-9,5 años) y 31 pacientes (75,6 %) fueron de sexo masculino. Las categorías más frecuentes de ECM fueron los trastornos del metabolismo de los aminoácidos (36,6 %) y los defectos del procesamiento de degradación de moléculas complejas (26,8 %). La enfermedad respiratoria fue la presentación predominante (77,8 %) seguida de gastroenteritis (8,9 %), sepsis (6,7 %) y meningoencefalitis (6,7 %). La descompensación metabólica aguda ocurrió en 11/23 (47,8 %) episodios infecciosos en pacientes metabólicamente vulnerables. El virus influenza fue el identificado con mayor frecuencia (35,6 %), seguido del rinovirus (22,2 %), el coronavirus estacional (CoVe) (13,3 %) y el virus sincicial respiratorio (11,1 %). El 13,3 % (6/45) de los casos requirieron cuidados intensivos pediátricos. La mortalidad relacionada con la infección fue del 6,7 % (n = 3) y en todos los casos había coinfección por CoVe.

Conclusión. El patógeno viral identificado con más frecuencia fue influenza, mientras que CoVe se detectó en los 3 casos de muerte relacionada con la infección. Estos resultados sugieren que las infecciones respiratorias virales pueden asociarse con mayor carga de enfermedad en niños con ECM; se resalta la importancia del monitoreo clínico estricto y el tratamiento de sostén en esta población vulnerable.

Palabras clave: errores innatos del metabolismo; infecciones del sistema respiratorio; virosis; gripe humana; coronavirus.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11121>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11121.eng>

Cómo citar: Aykac K, Uzunoglu O, Kuruc AI, Demir OO, Yildiz Y, Sivri S, et al. Infecciones respiratorias virales en pacientes con errores congénitos del metabolismo: Distribución de los patógenos y evolución clínica. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202611121. Primero en Internet 17-SEP -2026.

¹ Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas; ² Departamento de Pediatría; ³ Departamento de Metabolismo Pediátrico. Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turquía.

Correspondencia para Yasemin Ozsurekci: yas.oguz99@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-4-2026

Aceptado: 22-7-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos de metabolismo (ECM) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos genéticos en que una deficiencia en la vía metabólica es intrínseca a la fisiopatología del proceso de la enfermedad. Esta puede ocasionar acumulación, deficiencia o procesamiento deficiente de moléculas pequeñas o complejas, o interrumpir la producción de energía, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y bioquímicas.¹ Debido a su rol fundamental en el metabolismo celular, estos trastornos con frecuencia afectan a múltiples órganos y sistemas y siguen un curso clínico multisistémico. En este contexto, la estrecha relación entre la función inmunológica y el metabolismo energético celular pone a los individuos con ECM en mayor riesgo de infecciones lo cual influye en forma sustancial en el curso de la enfermedad.²

Además de su impacto clínico directo, las infecciones del sistema respiratorio se encuentran entre los disparadores más frecuentes de descompensación metabólica aguda (DMA) en pacientes con ECM, fundamentalmente por disrupción de la homeostasis metabólica e inducción de un estado de catabolismo.^{2,3} A nivel molecular las virosis respiratorias pueden reprogramar el metabolismo celular del huésped para favorecer la replicación viral, lo cual aumenta las demandas metabólicas. En pacientes con ECM, este estrés adicional puede sobrepasar las limitadas reservas metabólicas y precipitar la DMA.^{4,5}

A pesar del reconocido papel de las infecciones como disparadores principales de la DMA en pacientes con ECM, existen escasos datos sobre la epidemiología y el impacto clínico de las infecciones respiratorias virales en esta población, lo que pone de manifiesto un vacío importante en la literatura que este estudio se propone abordar. El objetivo del estudio fue evaluar la epidemiología, etiología viral y gravedad clínica de infecciones respiratorias virales en niños con ECM, con particular énfasis en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) los requerimientos de asistencia respiratoria y la evolución de la infección.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño y población

Este estudio retrospectivo observacional se realizó en un centro pediátrico de referencia de tercer nivel en Turquía. El periodo del estudio comprendió desde enero de 2018 a diciembre

de 2024. Se incluyeron los niños de 0-18 años con diagnóstico de ECM e infección respiratoria viral confirmada por laboratorio en el momento del ingreso, que presentaron síntomas de infección aguda durante la hospitalización. La elegibilidad se basó en el diagnóstico de infección respiratoria viral confirmado por laboratorio y no en el diagnóstico inicial. Se identificó a los pacientes a través del sistema de historias clínicas electrónicas del hospital y se registraron las características demográficas, enfermedades metabólicas subyacentes, presentaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, tratamientos requeridos, antecedentes de vacunación contra influenza y evoluciones clínicas.

Se excluyeron los pacientes con datos clínicos incompletos o resultados de laboratorio no concluyentes. La unidad de análisis fue el episodio infeccioso y no el paciente individual. En caso de múltiples ingresos de un mismo paciente, se incluyó en forma separada cada episodio. Las muestras duplicadas obtenidas dentro de un periodo de 2 semanas, se excluyeron para evitar que la misma infección se registre varias veces. La detección viral se interpretó en el contexto clínico de una infección aguda en el momento del ingreso. En algunos casos, en particular en niños con ECM las infecciones se presentaron como síndromes no respiratorios (por ejemplo, similar a una sepsis o con manifestaciones neurológicas); todos fueron evaluados en el contexto clínico y se consideró la detección viral como un potencial dato de interés. Las infecciones respiratorias virales en niños con ECM pueden presentarse en forma predominante como manifestaciones extrapulmonares o desencadenar una enfermedad sistémica y descompensación metabólica.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Hacettepe University Faculty of Medicine (SBA 25/2025); se eximió del requisito del consentimiento informado por su diseño retrospectivo.

Definiciones

Los ECM se clasificaron según la principal vía metabólica afectada; se incluyeron el metabolismo de los aminoácidos y carbohidratos, los trastornos mitocondriales y otras categorías relevantes.⁶ Los diagnósticos en el momento del ingreso se categorizaron como enfermedad respiratoria, gastroenteritis, sepsis o meningoencefalitis. El soporte respiratorio se definió como el requerimiento de oxígeno suplementario a través de máscara facial, y la ventilación

mecánica no invasiva o invasiva en cualquier momento durante la hospitalización. Se registró el ingreso a la UCIP cuando los pacientes requirieron monitoreo estrecho o asistencia respiratoria avanzada. La mortalidad por la infección se definió como la muerte ocurrida dentro de los primeros 30 días luego de la confirmación por laboratorio de la infección viral y fue atribuible directamente al episodio infeccioso.⁷

Para los fines de este estudio, la DMA en un paciente con ECM se definió como un episodio agudo, potencialmente mortal, caracterizado por su comienzo rápido o el deterioro del estado clínico o bioquímico directamente relacionado con el trastorno metabólico subyacente (por ejemplo, acidosis láctica en los trastornos de la gluconeogénesis o trastornos mitocondriales, cetosis o acidosis en las acidemias orgánicas por trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, síntomas agudos con elevación de la leucina en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, encefalopatía aguda en la aciduria glutárica tipo 1, etc.). Las presentaciones agudas de complicaciones crónicas de la enfermedad subyacente (p. ej., episodio convulsivo en un paciente con ECM y epilepsia, neumonía aspirativa y sepsis en un paciente con ECM e hipotonía y disfunción deglutoria, etc.) que no fueron consecuencia directa de la exacerbación aguda del defecto metabólico no se registraron como DMA.⁸⁻¹⁰

Los ECM se consideraron como de riesgo para DMA según su clasificación fisiopatológica, en la cual, los trastornos de tipo intoxicación y aquellos por deficiencia de energía predisponen a la descompensación aguda durante el estrés catabólico como son las enfermedades intercurrentes, mientras que los trastornos que afectan a las moléculas complejas no lo son.⁹ La principal categoría de ECM incluye los trastornos de los aminoácidos (p. ej., enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce), las acidemias orgánicas (p. ej., acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, aciduria glutárica tipo 1), los trastornos del ciclo de la urea (p. ej., aciduria argininosuccínica), los trastornos del metabolismo de los carbohidratos y de la gluconeogénesis (p. ej., enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo Ib, la deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa) y algunos trastornos

mitocondriales seleccionados. Los trastornos que no se asocian en forma típica con DMA como los trastornos de depósito lisosomal (p. ej., mucopolisacaridosis, enfermedad de Pompe, enfermedad de Niemann-pick) y la enfermedad de Menkes no se clasificaron como causantes de DMA. Esta clasificación se aplicó en forma retrospectiva según los diagnósticos confirmados en las historias clínicas de los pacientes.

Pruebas virológicas

Los patógenos virales respiratorios se detectaron por hisopado nasofaríngeo con RT-PCR multiplex, con paneles para influenza (IF), parainfluenza (PI), adenovirus (ADV), coronavirus estacional (CoVe), enterovirus (ENV), rinovirus (RV), bocavirus (BV), metaneumovirus (MNV) y virus sincicial respiratorio (VSR).

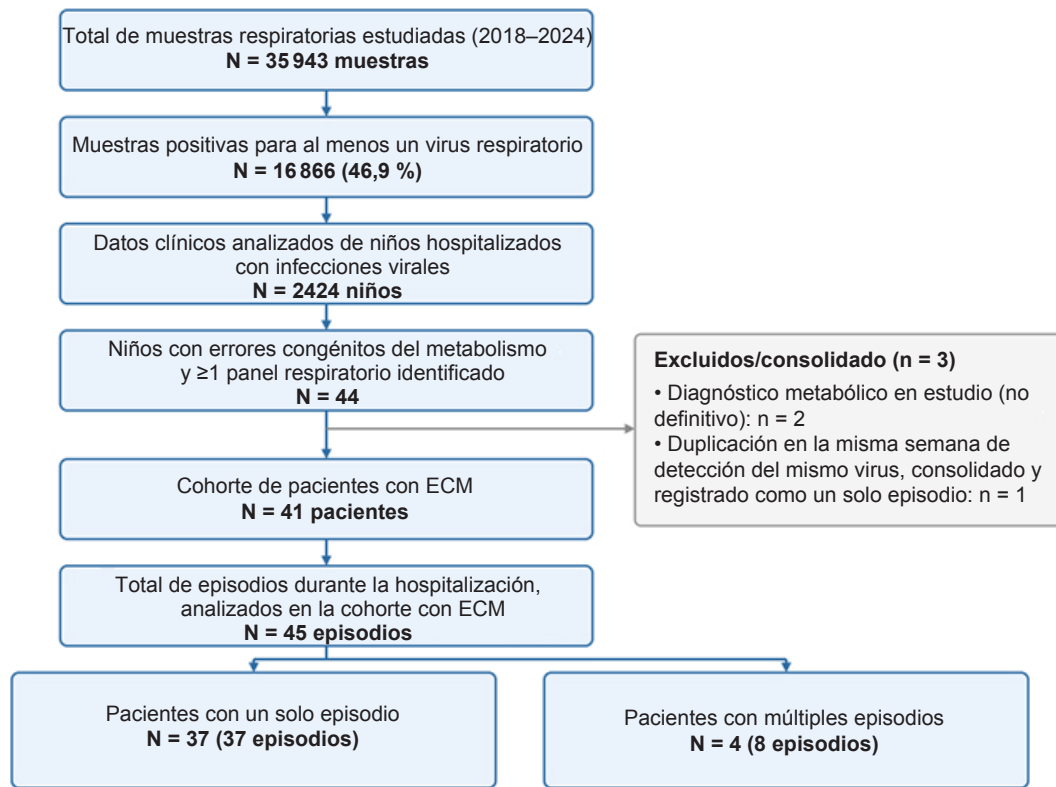
Análisis estadístico

Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS para Windows Versión 23.0 (Chicago, IL). Las variables continuas se presentan como medianas y rango intercuartílico (Q1-Q3), y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para categorizar los datos demográficos, enfermedad metabólica subyacente, presentación clínica, hallazgos de laboratorio, resultados virológicos y evolución clínica. Debido al reducido tamaño muestral, el análisis fue principalmente descriptivo. La unidad de análisis fue el episodio infeccioso. Algunos pacientes contribuyeron con más de un episodio y cada episodio se analizó como una observación independiente. Por el carácter descriptivo y el reducido tamaño muestral no se realizó ningún ajuste por grupos de pacientes.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron 45 episodios de infección viral en 41 niños con ECM (*Figura 1*). La mediana de edad fue de 4 años. Las categorías metabólicas más frecuentes fueron los trastornos del metabolismo de los aminoácidos (n = 15; 36,6 %) y los defectos en la degradación y procesamiento de moléculas complejas (n = 11; 26,8 %). La enfermedad respiratoria fue el diagnóstico principal predominante, observado

FIGURA 1. Flujo de episodios. Selección de pacientes y desglose de episodios de infección

en 35 episodios (77,8 %). Los restantes episodios cumplieron los criterios de inclusión basados en la detección del virus respiratorio confirmada por laboratorio, al margen de la presentación como síndromes de infecciones extrapulmonares. Las características basales de la cohorte se muestran en la *Tabla 1*.

Patógenos virales

El patógeno viral detectado con mayor frecuencia fue el virus influenza, identificado en 16 episodios (35,6 %), seguido por rinovirus en 10 episodios (22,2 %), CoVe en 6 episodios (13,3 %) y VSR en 5 episodios (11,1 %) (*Tabla 2*). La vacunación contra influenza no se documentó en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.

Hallazgos de laboratorio y coinfecciones

Los parámetros de laboratorio en el momento del ingreso se muestran en la *Tabla 1*. Se identificaron coinfecciones bacterianas en 7 de

45 episodios infecciosos (15,6 %); las infecciones del tracto urinario fueron las más frecuentes (n = 5/45; 11,1 %) seguidas de bacteriemia y meningitis (n = 1/45; 2,2 %). Los patrones de coinfección fueron heterogéneos. Las coinfecciones virales y bacterianas incluyeron combinaciones como ADV con PI asociados con bacteriemia por *Pseudomonas luteola*, CoVe con infección del tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae*, y rinovirus con meningitis por *Escherichia coli*. Además, las coinfecciones virales, sin coinfección bacteriana incluyeron combinaciones como rinovirus con CoVe, ADV con PI, ADV con SARS-CoV-2 y VSR con influenza.

Evolución clínica

De los 45 episodios, 23 ocurrieron en pacientes con trastornos que predisponen a la DMA. Durante el episodio infeccioso, la DMA se produjo en 11 de los 23 episodios (47,8 %); en 6 casos (13,3 %) se requirió el ingreso a la UCIP.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de niños con errores congénitos del metabolismo hospitalizados por infecciones virales

Características de los pacientes (n = 41)	
Edad, años, mediana (Q1–Q3)	4,0 (0,5-9,5)
Sexo masculino, n (%)	31 (75,6)
Trastorno metabólico, n (%)	
Metabolismo de los aminoácidos	15 (36,6)
Defectos en la degradación y procesamiento de moléculas complejas	11 (26,8)
Remodelamiento de fosfolípidos	1 (2,4)
Metabolismo de los carbohidratos	4 (9,8)
Metabolismo de los minerales/cofactores	3 (7,3)
Trastornos mitocondriales	4 (9,8)
Síntesis de proteínas	1 (2,4)
Metabolismo de los péptidos	1 (2,4)
Defectos de los neurotransmisores	1 (2,4)
Características de los episodios (n = 45)	
Diagnóstico principal, n (%)	
Enfermedad respiratoria	35 (77,8)
Gastroenteritis	4 (8,9)
Sepsis	3 (6,7)
Meningoencefalitis	3 (6,7)
Parámetros de laboratorio, mediana (Q1–Q3)	
Leucocitos, x 10 ³ /μL	6,9 (5,4-11)
Neutrófilos, x 10 ³ /μL	4,1 (2,6-6,7)
Linfocitos, x 10 ³ /μL	1,7 (1,0-3,0)
Plaquetas, x 10 ³ /μL	224 (139-376)
Proteína C-reactiva, mg/L	2,35 (0,37-11,42)
Alanina aminotransferasa, U/L	33 (18-48)
Aspartato aminotransferasa, U/L	49 (30-101)
Coinfecciones, n (%)	
Bacteriemia	1 (2,2)
Infección del tracto urinario	5 (11,1)
Meningitis	1 (2,2)
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, n (%)	6 (13,3)
Asistencia respiratoria, n (%)	
Ninguna	21 (46,7)
Oxígeno por máscara facial	14 (31,1)
Ventilación mecánica no invasiva	2 (4,4)
Ventilación mecánica invasiva	8 (17,8)
Estadía hospitalaria, días, mediana (Q1–Q3)	6 (3-14)
Mortalidad relacionada con la infección, n (%)	3 (6,7)
Mortalidad global, n (%)	8 (17,7)

TABLA 2. Requerimientos de asistencia respiratoria según el patógeno viral respiratorio

Patógeno viral respiratorio	Sin asistencia respiratoria	Oxígeno suplementario	ARM no invasiva	ARM invasiva
Influenza (n = 16)	6	8	0	2
Rinovirus (n = 10)	7	3	0	0
Coronavirus estacional (n = 6)	2	0	1	3
Virus sincicial respiratorio (n = 5)	2	2	0	1
Parainfluenza (n = 2)	0	1	1	0
Adenovirus (n = 1)	1	0	0	0
Coinfección (n = 5)	3	0	0	2
Total (n = 45) (n; %)	21 (46,7)	14 (31,1)	2 (4,4)	8 (17,8)

Los datos se presentan como número de casos para cada grupo de patógenos; ARM: asistencia respiratoria mecánica. Dado el reducido número de pacientes en algunos grupos, los valores deberían interpretarse con precaución.

La necesidad de asistencia respiratoria según el patógeno viral se muestra en la *Tabla 2*. Entre los pacientes con infección por influenza, 10 (62,5 %) requirieron asistencia respiratoria, incluso con ventilación mecánica invasiva en 2 casos. En 8 episodios (17,8 %) se utilizó asistencia respiratoria invasiva, con mayor frecuencia en pacientes con CoVe (3/6) y coinfecciones (2/5), seguidos por VSR (1/5) e influenza (2/16). Dado que algunos grupos de patógenos comprendieron muy pocos episodios, estas proporciones se presentan con propósitos descriptivos y no deben ser usadas para inferir diferencias en la gravedad según los patógenos virales.

La mediana de estadía hospitalaria fue de 6 días (Q1-Q3: 3-14). La mortalidad relacionada con la infección ocurrió en 3 episodios (6,7 %): en los 3 casos se detectó CoVe (en dos casos como episodios por CoVe y en un caso de coinfección por rinovirus y CoVe; ninguno tenía una infección bacteriana concurrente. Uno de los episodios fatales correspondió a un paciente con un trastorno predisponente a DMA que se descompensó y los otros dos a trastornos no predisponentes a DMA. Debido a que esta observación se basa en un muy limitado número de casos, podría estar influenciada por el azar.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó el impacto clínico de las infecciones respiratorias virales en niños con ECM y se mostró que estas infecciones se asocian con una carga sustancial de enfermedad, que requieren con frecuencia asistencia respiratoria y, en una notable proporción de casos, el ingreso a la UCIP. Estos hallazgos enfatizan que las infecciones virales en esta población no son eventos intercurrentes benignos.

Las infecciones respiratorias virales son cada vez más reconocidas como causantes de manifestaciones extrapulmonares, que incluyen el compromiso neurológico, cardiovascular y gastrointestinal.¹¹⁻¹³ Esto explica por qué una minoría de pacientes en esta cohorte presentaron gastroenteritis, enfermedad tipo sepsis o síndromes neurológicos a pesar de tener una infección respiratoria viral confirmada por laboratorio.

Los niños con ECM son particularmente vulnerables a las infecciones por la estrecha interdependencia entre el metabolismo energético y la función inmune.² Muchos ECM se asocian con compromiso crónico multisistémico, lo que los predispone a una depuración inefectiva de

la vía aérea y a una disminución de su reserva respiratoria.^{14,15} Por ello, estos resultados resaltan la importancia de investigar los virus respiratorios dado que estos representan una de las causas más frecuentes de infección del tracto respiratorio bajo en los niños.

Influenza fue el virus identificado con más frecuencia y se asoció a menudo con la necesidad de asistencia respiratoria, incluso con la ventilación mecánica invasiva, resaltando su potencial gravedad en niños con ECM. La fuerte respuesta inflamatoria y catabólica inducida por la influenza puede en forma rápida sobrepasar la limitada reserva metabólica de los niños con ECM y llevarlos al deterioro clínico.^{2-4,16} Esto puede ser contextualizado por el rol inmunometabólico del hígado: la activación inmune congénita desencadenada por el virus influenza puede deprimir las vías esenciales como la oxidación de los ácidos grasos y la ureogénesis, y precipitar la descompensación aguda observada en esta cohorte.^{17,18}

En un estudio nuestro previo, sobre los predictores de hospitalización y mortalidad en la influenza en niños, los ECM constituyeron el 9,1 % de las enfermedades subyacentes entre los pacientes admitidos en la UCIP con influenza. Aunque los trastornos metabólicos no son evaluados como un grupo de riesgo diferente en los análisis multivariados, los hallazgos actuales soportan estos datos al demostrar específicamente la carga clínica sustancial de la influenza en niños con ECM.¹⁹ La American Academy of Pediatrics recomienda dar prioridad a la vacunación contra influenza en individuos con enfermedades metabólicas crónicas por el alto riesgo de complicaciones.²⁰ Desafortunadamente, ninguno de los pacientes con infección por influenza en esta cohorte tenían documentada la vacunación contra influenza antes de su hospitalización. Este hallazgo es consistente con los bajos índices de vacunación reportados previamente para Turquía, tanto en la población pediátrica general como en los grupos de alto riesgo.²¹ La vacunación subóptima se refleja en datos internacionales multicéntricos y demuestra que, incluso en sistemas de salud desarrollados, la cobertura de inmunización contra influenza permanece baja en forma crítica (alrededor del 30-35 %) entre los niños de riesgo con ECM lo que los hace sumamente expuestos a crisis metabólicas prevenibles por vacunación.²²

En esta cohorte, el CoVe representó el 13,3 % de las infecciones virales detectadas y fue el

tercero aislado con más frecuencia de los virus respiratorios luego de influenza y rinovirus. Aunque la infección por CoVe es típicamente leve en niños inmunocompetentes, este virus se detectó en las tres muertes relacionadas con la infección en esta cohorte, lo que sugiere que la vulnerabilidad metabólica del huésped puede tener un rol en modificar la gravedad de la enfermedad. Es de destacar que la DMA fue documentada solo en un caso de los fatales; esto sugiere que la infección viral grave por sí misma y no solo la descompensación metabólica puede ser la causa principal de los resultados adversos en esta población. Los datos experimentales muestran que los coronavirus pueden alterar en forma significativa las vías celulares del huésped para facilitar la replicación, lo cual puede exacerbar la vulnerabilidad metabólica subyacente.⁴ Debido a los escasos datos sobre infecciones por CoVe en niños con ECM, nuestros hallazgos aportan nueva información a la literatura existente. Aunque el impacto clínico del SARS-CoV-2 en pacientes con ECM se ha descrito cada vez más,^{3,23,26} falta todavía evidencia con respecto al CoVe en esta población. Estos resultados pueden resaltar la importancia de una mayor conciencia clínica, tratamiento temprano de sostén y monitoreo estrecho metabólico y respiratorio cuando se detecta CoVe, en particular en niños con trastornos metabólicamente vulnerables. Sin embargo, por el escaso número de episodios por CoVe, esta asociación debe ser interpretada con precaución, como una observación generadora de hipótesis en lugar de considerarla como una evidencia de gravedad específica de este patógeno.

En un estudio multicéntrico prospectivo de Japón, los niños con ECM fueron incluidos dentro del grupo de enfermedades poco frecuentes como población objetivo para la profilaxis con palivizumab, por su vulnerabilidad ante las infecciones graves por VSR.²⁷ Aunque los pacientes con infecciones por VSR en nuestra cohorte (11,1 %) tuvieron una evolución relativamente favorable a corto plazo, sin mortalidad relacionada con la infección, esta vulnerabilidad respiratoria bien reconocida indica fuertemente la importancia crítica de mantener estrategias preventivas estrictas, que incluyen la inmunoprofilaxis con palivizumab para evitar las complicaciones graves del tracto respiratorio bajo en esta población de alto riesgo.

Otro hallazgo notable en nuestra cohorte fue

el predominio de pacientes de sexo masculino. Mientras que en la mayoría de los ECM no se espera una distribución específica por sexo, estudios previos sugirieron que las infecciones respiratorias virales, en particular en la primera infancia pueden ser más frecuentes o más graves en varones.⁹ Esto se atribuyó a las diferencias potenciales en la anatomía de la vía aérea y en las respuestas inmunes; sin embargo, la evidencia es inconsistente.^{28,29} Por eso, el predominio masculino observado en nuestra cohorte puede reflejar una combinación de estos factores así como el reducido tamaño muestral y las características específicas de la cohorte.

Este estudio tiene algunas limitaciones. El reducido tamaño muestral impide un análisis multivariado para cada patógeno, los datos son puramente descriptivos y la aparente agrupación de resultados fatales en los episodios por CoVe debe ser considerada como generadora de hipótesis y no como evidencia de diferencias específicas en la gravedad según el patógeno. Dado que la unidad de análisis fue el episodio infeccioso y algunos pacientes tuvieron más de un episodio, estos fueron considerados como observaciones independientes y no se pudo tener en cuenta la posible falta de independencia de las observaciones entre los pacientes. No se evaluó sistemáticamente la carga viral, los parámetros metabólicos de la DMA ni los resultados a largo plazo luego del egreso. El periodo de la pandemia por COVID-19 también pudo introducir un sesgo por los umbrales más bajos para la hospitalización de pacientes de alto riesgo, los cambios en la epidemiología viral y el mayor uso de la PCR multiplex, lo cual puede haber aumentado los índices de detección e incluso los hallazgos incidentales. Finalmente, la detección por PCR de los ácidos nucleicos virales no establece causalidad y no se puede excluir la detección incidental o la eliminación prolongada, particularmente en niños pequeños.^{30,31} A pesar de estas limitaciones, el estudio provee datos valiosos de la vida real sobre las infecciones respiratorias virales en niños con ECM, una población para la cual la evidencia sigue siendo limitada.

CONCLUSIÓN

En conclusión, las infecciones respiratorias virales en niños con ECM tienen una considerable carga clínica. Influenza fue el patógeno aislado como mayor frecuencia. Las tres muertes relacionadas con la infección ocurrieron en

episodios donde se detectó CoVe; sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral, y el diseño retrospectivo unicéntrico, esta observación sobre un patógeno específico es solo exploratoria. Estos hallazgos enfatizan que las infecciones respiratorias virales en niños con ECM no deberían considerarse eventos intercurrentes benignos. La implementación de estrategias preventivas, en particular la vacunación contra influenza, junto con la identificación temprana, el monitoreo estricto metabólico y respiratorio y el tratamiento de sostén oportuno, son esenciales para mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable. ■

REFERENCIAS

- Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases". *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(6):1003-6. doi:10.1007/s10545-015-9893-x.
- Tummolo A, Melpignano L. The Reciprocal Interplay between Infections and Inherited Metabolic Disorders. *Microorganisms*. 2023;11(10):2545. doi:10.3390/microorganisms11102545.
- Kahraman AB, Yıldız Y, Çıkkı K, Erdal I, Akar HT, Dursun A, et al. COVID-19 in inherited metabolic disorders: Clinical features and risk factors for disease severity. *Mol Genet Metab*. 2023;139(2):107607. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107607.
- Kleinehr J, Wilden JJ, Boergeling Y, Ludwig S, Hrinčius ER. Metabolic Modifications by Common Respiratory Viruses and Their Potential as New Antiviral Targets. *Viruses*. 2021;13(10):2068. doi:10.3390/v13102068.
- Camps J, Iftimie S, Jiménez-Franco A, Castro A, Joven J. Metabolic Reprogramming in Respiratory Viral Infections: A Focus on SARS-CoV-2, Influenza, and Respiratory Syncytial Virus. *Biomolecules*. 2025;15(7):1027. doi:10.3390/biom15071027.
- Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):164-77. doi:10.1002/jimd.12348.
- Kristal A, Magid A, Arad-Cohen N, Szwarcwort-Cohen M, Shachor-Meyouhas Y. Risk Factors for Severe Outcomes Among Pediatric Cancer Patients with Respiratory Viral Infection. *Microorganisms*. 2025;13(11):2628. doi:10.3390/microorganisms13112628.
- Dixon MA, Leonard J V. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child*. 1992;67(11):1387-91. doi:10.1136/adc.67.11.1387.
- Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):179-208. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.002.
- Ghosh A, Morris AAM. Acute presentations of inherited metabolic disorders: investigation and initial management. *Paediatr Child Health*. 2019;29(3):99-104. doi:10.1016/j.paed.2019.01.008.
- Gkenti D, Dimitriou G, Karatza A. Non-pulmonary manifestations of respiratory syncytial virus infection. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 33):S3815-8. doi:10.21037/jtd.2018.10.38.
- Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, et al. Occurrence of Central Nervous System Complications of Respiratory Syncytial Virus Infections: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Epidemiologia (Basel)*. 2024;5(3):421-55. doi:10.3390/epidemiologia5030031.
- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(5):372-93. doi:10.1111/irv.12470.
- İlarslan NEÇ, Gunay F, Cobanoğlu N, Karaman M, Eminoglu FT. Respiratory manifestations in inherited metabolic diseases: 6-year single-center experience. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):1190-9. doi:10.1002/ppul.24359.
- Santamaria F, Montella S, Mirra V, De Stefano S, Andria G, Parenti G. Respiratory manifestations in patients with inherited metabolic diseases. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):437-53. doi:10.1183/09059180.00008012.
- Keshavarz M, Soleymani-Mohammadi F, Namdari H, Arjeini Y, Mousavi MJ, Rezaei F. Metabolic host response and therapeutic approaches to influenza infection. *Cell Mol Biol Lett*. 2020;25:15. doi:10.1186/s11658-020-00211-2.
- Tarassenko TN, McGuire PJ. The liver is a metabolic and immunologic organ: A reconsideration of metabolic decompensation due to infection in inborn errors of metabolism (IEM). *Mol Genet Metab*. 2017;121(4):283-8. doi:10.1016/j.ymgme.2017.06.010.
- McGuire PJ, Tarassenko TN, Wang T, Levy E, Zervas PM, Moran T, et al. Acute metabolic decompensation due to influenza in a mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency. *Dis Model Mech*. 2014;7(2):205-13. doi:10.1242/dmm.013003.
- Ozsürekcı Y, Aykac K, Bal F, Bayhan C, Basaranoglu ST, Alp A, et al. Outcome predictors of influenza for hospitalization and mortality in children. *J Med Virol*. 2021;93(11):6148-54. doi:10.1002/jmv.26833.
- Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book : 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2024.
- Yakın H, Aykaç K, İçöz S, Kolukırcık H, Gerçek G, Arslan E, et al. Influenza vaccination rates in children: a multicenter nationwide study. *Turk J Pediatr*. 2026;68(2):190-209. doi:10.24953/turkjpediatr.2026.6651.
- Renous AS, Damaj L, Gorce M, Barth M, Bedu A, Sacaze E, et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in young patients with inborn errors of metabolism: a French multicentric study. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):149. doi:10.1186/s13023-025-03648-w.
- Altassan R, Sulaiman RA, Alfalah A, Alwagiat W, Megdad E, Alqasabi D, et al. COVID-19 in Unvaccinated patients with inherited metabolic disorders: A single center experience. *Eur J Med Genet*. 2022;65(11):104602. doi:10.1016/j.ejmg.2022.104602.
- Hong S, Iketani K, Sonehara S, Hanafusa H, Nambu Y, Nozu K, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Neuromuscular Disease and Inborn Errors of Metabolism: A Cross-sectional Study for a Pediatric Outpatient Referral in Japan. *Kobe J Med Sci*. 2025;70(4):E106-12. doi:10.24546/0100492945.
- Paneghetti L, Bellettato CM, Sechi A, Stepien KM, Scarpa M. One year of COVID-19: infection rates and symptoms in patients with inherited metabolic diseases followed by MetabERN. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):109. doi:10.1186/s13023-022-02247-3.
- Zubarioglu T, Hopurcuoglu D, Ahmadzada S, Uzunyayla-Inci G, Cansever MS, Kiykim E, et al. Inborn errors of metabolism and coronavirus disease 2019: Evaluation of the metabolic outcome. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14938. doi:10.1111/ped.14938.

27. Mori M, Watabe S, Taguchi T, Hasegawa H, Ishige M, Tanuma N, et al. Study protocol: a multicenter, uncontrolled, open-label study of palivizumab in neonates, infants, and preschool children at high risk of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):106. doi:10.1186/s12887-021-02567-6.
28. Deng S, Cong B, Edgoose M, De Wit F, Nair H, Li Y. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in children under 5 years: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2024;146:107125. doi:10.1016/j.ijid.2024.107125.
29. Vadakedath S, Kandi V, Mohapatra RK, Pinnelli VB, Yegurla RR, Shahapur PR, et al. Immunological aspects and gender bias during respiratory viral infections including novel Coronavirus disease-19 (COVID-19): A scoping review. *J Med Virol.* 2021;93(9):5295-309. doi:10.1002/jmv.27081.
30. Kawaguchi A, Bates A, Lee BE, Drews S, Garros D. Virus detection in critically ill children with acute respiratory disease: a new profile in view of new technology. *Acta Paediatr.* 2018;107(3):504-10. doi:10.1111/apa.14148.
31. Teoh Z, Conrey S, McNeal M, Burrell A, Burke RM, Mattison CP, et al. Factors Associated With Prolonged Respiratory Virus Detection From Polymerase Chain Reaction of Nasal Specimens Collected Longitudinally in Healthy Children in a US Birth Cohort. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(3):189-95. doi:10.1093/jpids/piae009.