



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Caracterización clínica, radiológica y electroencefalográfica de pacientes diagnosticados con acidemia orgánica: isovalérica, propiónica y metímalónica, en el Instituto Nacional de Pediatría en el período enero 1996 a diciembre 2015”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
Flores Vaquerano Karla Violeta**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

Tutores:

Dra. Matilde Ruíz García

Dra. Liliana Carmona Aparicio

Dra. Marcela Vela Amieva



Ciudad de México; 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Caracterización clínica, radiológica y electroencefalográfica de pacientes diagnosticados con acidemia orgánica: isovalérica, propiónica y metilmalónica, en el Instituto Nacional de Pediatría en el período enero 1996-diciembre 2015”

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS, DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO, JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA PROFESOR, TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA

DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA, TUTOR DE TESIS

DRA. LILIANA CARMONA APARICIO, CO-TUTOR DE TESIS

DRA. MARCELA VELA AMIEVA, CO-TUTOR DE TESIS

Agradecimientos

A Dios, Gracias por tu protección, por todas las bendiciones que cada día me das, por ser mi guía en todos mis proyectos.

A la virgencita de Guadalupe, que desde que mi mamá vino embarazada de mí, dejó mi vida marcada a regresar a este país para lograr mis metas profesionales. Gracias Morenita por cuidarme cada día.

A mis Padres, no hay palabras para agradecerles su infinito amor, el constante e incondicional apoyo en mis decisiones y los consejos en los días difíciles. Este logro está dedicado enteramente a ustedes, fui bendecida en esta vida al tenerlos como padres.

A mis hermanos, cuñadas y mis bellos sobrinos, porque a pesar del tiempo que les he robado para compartir, siempre están ahí para amarme.

A Roberto, Gracias por tu compañía en esta aventura, por siempre estar ahí para mí; con todo tu amor, por enseñarme el amor de pareja sin condiciones, por permanecer a mi lado en estos años.

A mis profesores: Gracias a todos los médicos que fueron parte de mi formación, al departamento de neurología, neurofisiología e investigación.

A mis amigas Kadie y Mónica, por su amistad y cariño, las llevo en mi corazón.

Índice

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 Historia	2
2.2. Generalidades de acidemias orgánicas	2
2.3. Epidemiología de acidemias orgánicas	3
2.4. Acidemia isovalérica	4
2.4.1. Clínica y diagnóstico	4
2.4.2. Tratamiento	4
2.5. Acidemia propiónica y metilmalónica	4
2.5.1. Clínica y diagnóstico	5
2.5.2. Tratamiento	5
2.6. Hallazgos de neuroimagen y electroencefalograma en acidemia orgánica	6
2.6.1. Datos de neuroimagen	6
2.6.2. Datos electroencefalográficos	7
2.7. Complicaciones clínicas	7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVOS	8
4.1. Objetivo general	8
4.2. Objetivos particulares	8
5. MATERIALES Y MÉTODOS	8
5.1. Clasificación de la investigación	8
5.2. Métodos	9
5.3. Criterios de inclusión	9
5.4. Criterios de eliminación	9

5.5. Variables del estudio -----	9
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO -----	13
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS -----	13
8. RESULTADOS -----	13
8.1. Distribución absoluta según tipo de acidemias orgánica-----	13
8.2. Porcentaje de presentación de variables metabólicas según tipo de acidemia orgánica-----	14
8.3. Frecuencia de variables neurológicas en pacientes con acidemia orgánica-----	15
8.4. Porcentaje de retraso en neurodesarrollo por tipo de acidemia orgánica-----	15
8.5. Porcentaje de hipotonía por tipo de acidemia orgánica-----	16
8.6. Porcentaje de coreoatetosis por tipo de acidemia orgánica-----	16
8.7. Porcentaje de ataxia por tipo de acidemia orgánica-----	17
8.8. Porcentaje de paciente con crisis convulsiva por tipo de acidemia orgánica-----	17
8.9. Tipos de crisis convulsiva-----	18
8.10. Tipo de tratamiento indicado-----	18
8.11. Fármaco antiepiléptico indicado-----	19
8.12. Frecuencia de vómito, rechazo al alimento y diarrea -----	19
8.13. Hallazgos electroencefalográficos-----	20
8.14. Hallazgos de neuroimagen-----	20
9. DISCUSIÓN -----	22
10. CONCLUSIONES -----	24
11. REFERENCIAS -----	25
12. ANEXOS -----	27
12.1. Anexo A: Hoja de Recolección de datos-----	27

Índice de cuadro

Cuadro 1: Variables estadísticas del estudio-----	10
--	----

Índice de figura

Figura 1: Metabolismo de aminoácidos-----	3
Figura 2: Tomografía axial computarizada cerebral de paciente con diagnóstico de acidemia metilmalónica -----	20
Figura 3: Resonancia magnética cerebral de paciente con diagnóstico de acidemia propiónica----	21

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribución absoluta según tipo de acidemias orgánica-----	13
Gráfico 2: Porcentaje de presentación de variables metabólicas según tipo de acidemia orgánica-----	14
Gráfico 3: Frecuencia de variables neurológicas en pacientes con acidemia orgánica-----	15
Gráfico 4: Porcentaje de retraso en neurodesarrollo por tipo de acidemia orgánica-----	15
Gráfico 5: Porcentaje de hipotonía por tipo de acidemia orgánica-----	16
Gráfico 6: Porcentaje de coreoatetosis por tipo de acidemia orgánica-----	16
Gráfico 7: Porcentaje de ataxia por tipo de acidemia orgánica-----	17
Gráfico 8: Porcentaje de paciente con crisis convulsiva según tipo de acidemia orgánica-----	17
Gráfico 9: Tipos de crisis convulsiva-----	18
Gráfico 10: Tipo de tratamiento indicado-----	18
Gráfico 11: Fármaco antiepiléptico prescrito-----	19
Gráfico 12: Frecuencia de variables gastrointestinales-----	19
Gráfico 13: Hallazgos electroencefalográficos -----	20

Abreviaturas

AMM	Acidemia metilmalónica
AO	Acidemia orgánica
AIV	Acidemia isovalérica
AP	Acidemia propiónica
EEG	Electroencefalograma
EIM	Error innato del metabolismo
INP	Instituto Nacional de Pediatría
RM	Resonancia magnética
TAC	Tomografía axial computarizada

1. RESUMEN

Introducción: Las acidemias orgánicas (AO) son enfermedades de baja prevalencia, con manifestaciones clínicas multisistémicas desde la etapa neonatal. El sistema nervioso central y periférico se involucran frecuentemente y las manifestaciones clínicas son variadas.

Justificación: La forma de presentación de las AO es inespecífica, con manifestaciones clínicas y secuelas neurológicas severas; pueden tener un curso letal si no se identifican de manera oportuna.

Objetivo: Describir las características clínicas y radiológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de acidemia propiónica (AP), acidemia metilmalónica (AMM) y acidemia isovalérica (AIV), estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), de enero 1996 a octubre 2015.

Métodos: Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal, mediante la captura de las variables de estudio con un análisis descriptivo.

Resultados: De 59 pacientes con diagnóstico de AO en el INP, durante el periodo de 1996 al 2015, 36 cumplieron los criterios de inclusión, de estos, 16 (50%) fueron masculinos; en edad neonatal (41%) y lactante menor (59%). El 70% (n=25) corresponden a la AMM, 19% AP (n=7), 11% AIV (n=4). En todos los pacientes con AMM y AP se presentó la acidosis metabólica y láctica y en 3/4 de la AIV. No se observó cetonuria, la hiperamonemia se presentó en 11/25 en AMM y 3/7 en AP, 88% presentaron vómitos y 76% rechazo al alimento.

Las manifestaciones neurológicas: retraso en el neurodesarrollo en 96% en AMM (24/25), en AP, 85% (6/7) y en AIV, 85% (3/4); hipotonía en 85% (6/7) en AP, 76% (19/25) en AMM y en AIV 25% (1/4); irritabilidad en el estado agudo de la enfermedad; movimientos coreoatetosis reportados en 3 pacientes con AMM y ataxia en 4 pacientes con AMM.

13/36 presentaron crisis convulsivas, 6/7 con AP, 6/25 con AMM y 1/4 con AIV. Los tipos de crisis fueron parciales en 10/13 pacientes, mioclónicas 3/13. 11/13 en tratamiento con monoterapia, la mitad de ellos tratados con levetiracetam. En 13/36 se realizó electroencefalograma, en 12 anormales con actividad paroxística y lentificación generalizada o focal.

En 9/36 se realizó estudio de imagen cerebral, en 3 tomografías y 6 resonancias. Los hallazgos fueron atrofia corticosubcortical, en 2 pacientes lesiones de ganglios basales (1 AP y 1AMM) y displasia de cuerpo caloso (2AP y 1AMM).

Conclusión: En las AIV, AP y AMM las manifestaciones frecuentes son de tipo metabólicas y las neurológicas son poco específicas, destacan retraso en el neurodesarrollo, hipotonía, el extrapiramidalismo y la epilepsia.

2. ANTECEDENTES

2.1. Historia

Las acidemias orgánicas (AO) fueron descritas en un inicio como síndrome de hiperamonemia congénita, un nombre genérico, que engloba una serie de errores congénitos del metabolismo que presentan como característica común concentraciones de amonio elevados en sangre y un cuadro clínico similar, fue descrito por primera vez en 1962 Por Russel Y colaboradores. (1)

Los errores congénitos del metabolismo capaces de producir un síndrome de hiperamonemia se podrían clasificar de la siguiente manera: errores congénitos del ciclo de la urea, errores congénitos del metabolismo de la lisina y errores congénitos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificados. (1)

2.2. Generalidades de las acidemias orgánicas

Los EIM son anomalías genéticas (CIE-10 E71.1), con predominio de herencia autosómica recesiva, que alteran la estructura o la cantidad que se sintetiza de una proteína.

Campistol y col. clasificaron el trastorno en el metabolismo en:

- a. Aminoácidos;
- b. Ácidos Grasos, y
- c. Carbohidratos.

Las alteraciones metabólicas relacionadas se han estratificado como:

- a. Intoxicación celular: Esta se subclasifica en acidurias amónicas y orgánicas (pequeñas moléculas) y grandes de depósito (grandes moléculas).
- b. Deficiencia de energía: Producidas por alteraciones mitocondriales y por la oxidación de ácidos grasos.
- c. Tipos Mixtos, como alteraciones peroxisomales.

Los EIM de manera individual, se han clasificado como enfermedades raras, de acuerdo a la definición internacionalmente aceptada de una frecuencia de 1 en 2,000 individuos. Las acidemias orgánicas más frecuentes son acidemia propiónica (AP), acidemia metilmalónica (AMM) y acidemia isovalérica (AIV).

Las AP, AMM y AIV corresponden a un grupo de enfermedades metabólicas de herencia autosómica recesiva encuadradas dentro de las acidurias orgánicas. Estas afectan al metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina).

Estos aminoácidos son químicamente similares y su metabolismo comienza con un primer paso de transaminación. Los alfa-cetoácidos químicamente son susceptibles a descarboxilación oxidativa, mediante un complejo multienzimático dependiente del pirofosfato de tiamina (TPP).

Los tres aminoácidos siguen vías metabólicas independientes y distintas, las deficiencias enzimáticas en los distintos pasos del metabolismo de los aminoácidos ramificados se conocen con el nombre genérico de acidurias orgánicas, y se definen como aquellos trastornos genéticos que dan lugar a un aumento de ácidos orgánicos en fluidos biológicos. (2)

AIV es producida por el déficit de la enzima *apoenzima isovaleril-CoA deshidrogenasa* (número 1 de figura 1), AP se debe al déficit de la enzima *propionil CoA carboxilasa* (número 2 de figura 1), la AMM, debida a un déficit de la enzima *metilmalonil CoA mutasa* (número 3 de figura 1).

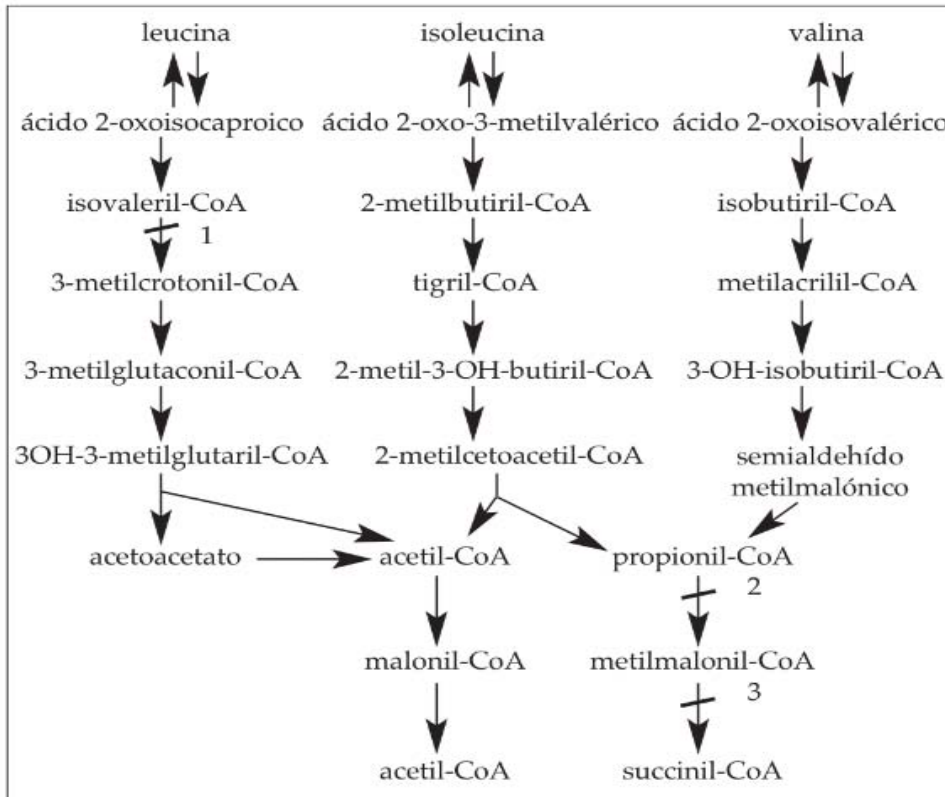


Figura 1. Metabolismo de aminoácidos leucina, isoleucina y valina. (2)

2.3. Epidemiología de acidemias orgánicas

Los EIM son raros individualmente, pero en conjunto pueden afectar entre 1:500 a 1:2500 recién nacidos. Las AO representan, en el INP, el 50% de todos los casos diagnosticados de errores innatos del metabolismo (Ibarra-Gonzales I y col.) la incidencia mundial estimada es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos. (3-4)

De forma individual, la incidencia de AMM de forma mundial es de 1:100,000 recién nacidos vivos, de AP es de 1:50.000 recién nacidos. (2) y de AIV varía entre 1/62,500 a 1/250,000 (Merino C y col.) Santillan-Aguayo E y col. reportan que las incidencias de las AO en México son desconocidas, la acidemia orgánica más frecuente es la AMM. (5-6)

2.4. Acidemia isovalérica

Es producida por el déficit de la enzima *apoenzima isovaleril-CoA deshidrogenasa* (número 1 de figura 1) una flavoproteína que transfiere electrones a la cadena respiratoria por medio de la flavoproteína transportadora de electrones que corresponde a la primera enzima en la vía metabólica de la leucina. El gen que codifica la enzima ha sido clonado en 15q14-15. (2)

2.4.1 Clínica y diagnóstico

Colombo y col. Reportan que existe una forma neonatal aguda y otras formas de aparición más tardía, pero siempre acompañadas del olor especial a *pie sudado*. La forma neonatal se caracteriza por rechazar la alimentación y presentar vómitos entre los 3 y 6 días de vida. A esto se agrega deshidratación, letargo, temblores y convulsiones. Posteriormente se presente cianosis, coma y el niño puede morir. (7)

Los exámenes de laboratorio muestran acidosis metabólica, acidosis láctica e hiperamonemia. La pancitopenia, neutropenia y trombocitopenia son frecuentes. (7)

2.4.2. Tratamiento

Durante el periodo agudo, proporcionar tratamiento nutricional intensivo y corregir la acidosis metabólica es de vital importancia. Aportar vía parenteral 120-150 kcal/kg/día (suero glucosado al 15%), los lípidos (2 a 4gr/kg/día) se agregan después de 12 horas, para descartar defectos de oxidación de ácidos grasos.

Por vía enteral agregar L-glicina (150 a 300mg/kg/día), que se une al ácido isovalérico generando el complejo no tóxico isovalerilglicina, excretado en orina. Es necesario mantener el nivel en plasma entre 200 y 400 micromoles/litro. Se debe suplementar con carnitina 100 a 300 mg/kg/día. El tratamiento nutricional crónico consiste en restringir las proteínas naturales a 1.2 a 1.5 gr/kg/día en lactantes y 1gr/kg/día en niños mayores, requiriéndose uso de fórmulas especiales sin leucina que aportan proteínas de buena calidad y disminuyen el anabolismo. (7)

2.5. Acidemia propiónica y metilmalónica

Enfermedades debidas principalmente a defectos en el catabolismo de aminoácidos principalmente valina, isoleucina, treonina y metionina. La herencia de cada una de las patologías es autosómica recesiva. La AP se debe al déficit de la enzima *propionil CoA carboxilasa*, compuesta de 2 subunidades: alfa, ubicada en el cromosoma 13q32 y beta, en el cromosoma 6p21. (7)

J. De la Heras M y col, describieron que la AMM es debida a un déficit de la enzima *metilmalonil CoA mutasa* o del sistema cofactor que es la cianocobalamina, donde el gen *MUT* ha

sido clonado en el cromosoma 6p12-p21.1. (8)

2.5.1. Clínica y diagnóstico

Desde un punto de vista clínico se reconocen tres formas de presentación:

- *Presentación neonatal aguda con grave descompensación metabólica:* los síntomas aparecen en un recién nacido de término y después de un periodo sin síntomas, que puede ser de pocas horas a días, junto a una grave cetoacidosis inexplicada. Presentan rechazo de la alimentación, vómitos, deshidratación, compromiso de conciencia progresivo hasta coma, hipotonía y convulsiones.
- *Presentación tardía crónica intermitente:* Se caracteriza por un periodo asintomático de por lo menos un año, tras el cual el niño puede presentar una crisis aguda precipitada por un cuadro catabólico como infecciones o después de la ingesta de una gran cantidad de proteínas. Lo más frecuentes son: ataques recurrentes de coma cetoácido precedido de letargo, ataxia, anorexia, vómitos, retardo del crecimiento y desarrollo e hipotonía. Se acompaña siempre de hiperamonemia como las crisis neonatales, existe hiperglicemia en AP y AMM no así en la AIV. Las manifestaciones hematológicas son frecuentes: pancitopenia, neutropenia, anemia.
- *Presentación tardía crónica progresiva con hipotonía, retardo de crecimiento y de desarrollo:* se caracteriza por anorexia persistente, retardo de crecimiento y osteoporosis. También se ha reportado un caso que debuto con convulsiones de tipo espasmos masivos a los 8 meses de edad, en este caso reportado se refiere que la resonancia magnética cerebral presentaba aumento del espacio subaracnoideo con putamen, globus pálidos y núcleo sub talámico hiperintensos. El diagnóstico se confirma con la determinación de ácidos orgánicos en la orina.

La acumulación de AO produce una serie de alteraciones metabólicas secundarias. Entre ellas se destaca su efecto inhibitorio en varios pasos del metabolismo intermediario, en el déficit de carnitina y en la síntesis de ácidos grasos anormales.

Hay inhibición de piruvato deshidrogenasa, de N-acetil-glutamato sintetasa y del sistema de clivaje de glicina. Esto explica la hipoglicemia, hiperlactatemia, hiperamonemia e hiperglicemia que pueden presentar estos pacientes. Además, la inhibición de actividad del ciclo de Krebs puede disminuir la síntesis de ATP. (7, 8)

2.5.2. Tratamiento

El defecto enzimático de la vía catabólica de los aminoácidos valina, metionina, treonina e isoleucina y de los ácidos grasos de cadena impar, desencadenan desbalances metabólicos graves,

tanto en la AP como en la AMM. Si ambas patologías no son diagnosticadas y tratadas oportunamente causan daño neurológico severo o la muerte. Durante la fase aguda es necesario suspender proteínas e iniciar terapia agresiva con el propósito de mantener funciones vitales, eliminar los metabolitos tóxicos, evitar catabolismo endógeno. Paralelamente, iniciar soporte nutricional parenteral intensivo vía central con 80 a 120 kcal/kg/día, sin proteínas o aminoácidos, suplementar con L-carnitina vía endovenosa.

La acidosis metabólica es corregida por la rehidratación y la terapia con bicarbonato solo es necesaria usarla si no se corrige el Ph. El benzoato de sodio no se utiliza ya que se asocia a aumento del catabolismo. En la actualidad se está estudiando con carbamilglutamato (50-100 mg/kg/día) con excelentes resultados. Los objetivos del tratamiento durante el periodo crónico son mantener la homeostasis bioquímica, prevenir el catabolismo, evita ayunos prolongados y mantener una adecuada hidratación. La ingesta de proteínas naturales varía entre 0.8 a 1.5 gr/kg/día (lactantes 1.2 a 1.7gr/kg/día), completando a 2.5-3.0 gr/kg/día con leche especial sin estos 4 aminoácidos. (7, 8)

2.6. Hallazgos de neuroimagen y electroencefalográficos de acidemias orgánicas

2.6.1. Datos de neuroimagen

Brismar P y col. mencionan en un estudio realizado a 107 pacientes con diagnóstico de AO, que las alteraciones evidenciadas por resonancia magnética cerebral fueron dilatación del sistema ventricular en más de dos tercios de los pacientes, dilatación opercular; los ganglios basales se observaron afectados en un 32% con aumento de intensidad en T2 especialmente en núcleo caudado y lenticular y en pacientes con AMM (4 pacientes) se reporta hiperintensidad en T2 en globo pálido. (9)

Brismar P y col, reportan que en pacientes con diagnóstico temprano de AMM y AP en la etapa neonatal, hay atenuación de sustancia blanca, sin mayores cambios ni afectación de ganglios basales o datos de atrofia cortical. (10)

No así al primer año del diagnóstico, en el cual en la AP se observa una mayor afectación, se reporta ensanchamiento de moderado a severo de las circunvoluciones, estos cambios mejoran al iniciar un tratamiento temprano y en el oportuno manejo de las recaídas metabólicas. (10) Además se reporta retraso de la mielinización de moderado a severo e hiperintensidad en T2 en ganglios basales especialmente globo pálido. (10)

Campeau P, y col. mencionan que a nivel latinoamericano no se encontraron estudios que caractericen las manifestaciones radiológicas, ni electroencefalográficas de las AO, en un reporte de caso de paciente con síndrome de West y AMM se refiere que la resonancia magnética cerebral presentaba severa atrofia cortico subcortical y el EEG con hipsarritmia. (11)

En un estudio de 63 pacientes con AMM reporta atrofia cortical bilateral (n=14), aumento

de la señal de sustancia blanca en T2 (n=12), agenesia de cuerpo calloso (n=2), hiperintensidad en ganglios basales (n= 2) y atrofia de cerebelo (n=1). (12)

2.6.2. Datos electroencefalográficos

Existen pocos artículos que refieran los patrones electroencefalográficos en los pacientes con AO. Sin embargo Pearl P, menciona que se puede encontrar desde enlentecimiento de la actividad de base de forma focal o difusa, pasando por actividad eléctrica anormal focal patrón de brote supresión o hipsarritmia, pero ninguna de los hallazgos son diagnósticos o patognomónicos, por lo que, en un paciente con actividad de base lenta para la edad se puede ser un dato sugerente de encefalopatía de origen metabólico. (13)

En un estudio realizado por Xiuwei M, en el 2011, que incluyo 63 pacientes con AMM, reportaron que 17 pacientes presentaron actividad de base lenta para la edad, descargas paroxísticas focales o multifocales (n=16), descargas paroxísticas generalizadas (n=4), hipsarritmia (n=2) y patrón de brote supresión en un paciente. (12)

Yuezhou Yu J, Pearl P reportan que en la forma severa de AP podemos encontrar encefalopatía epiléptica de tipo espasmo infantil y en el EEG se reporta hipsarritmia, y crisis epilépticas generalizadas en la infancia temprana que suelen evolucionar hacia epilepsias generalizadas refractarias. (14)

2.7. Complicaciones Clínicas

Las AMM, AP y AIV afectan provocan una afectación multisistémica, por lo que las principales complicaciones descritas son:

Neurológicas: en la AMM se encuentra necrosis sistémica del globo pálido. En la AP también se ha detectado espongiosis del mismo territorio y de las capsulas internas. (7)

Renales: en AMM se ha descrito insuficiencia renal crónica, caracterizada por una nefritis tubulointerstitial con acidosis tubular y cambios adaptativos secundarias a la reducción de la filtración glomerular. (7)

Cutáneos: descamación superficial extensa y alopecia, relacionada probablemente con la deficiencia crónica de aminoácidos esenciales o nutrientes específicos. (7)

Pancreatitis: en AIV. (7)

Cardiomiopatías: puede ser la causa de muerte en acidemia propionica y en acidemia metilmalonica. Se desarrolla como parte de la enfermedad o después de una descompensación. (7)

3. JUSTIFICACIÓN

La forma de presentación de las AO es inespecífica, con manifestaciones clínicas y secuelas neurológicas severas; pueden tener un curso letal si no se identifican de manera oportuna, el uso de la espectrometría en masa en Tandem en la detección temprana de estas patologías ha favorecido el pronóstico de estas patologías sin embargo, su uso no es generalizado, por lo que, el médico debe sospecharla ante un paciente con acidosis metabólica inexplicable o refractaria al tratamiento habitual. Describir los hallazgos radiológicos y electroencefalográficos nos ayudaran para caracterizar las alteraciones que podemos encontrar en este tipo de estudios y conocer la fisiopatogenia de la afectación a nivel del sistema nervioso central.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir las características clínicas, radiológicas y electroencefalograficas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de acidemia orgánica (propiónica, metilmalónica e isovalérica) en el Instituto Nacional de Pediatría, de enero 1996 a octubre 2015.

4.2. Objetivos particulares

En pacientes diagnosticados con acidemia orgánica propiónica, metilmalónica e isovalérica:

1. Mencionar la frecuencia de acidosis metabólica, hiperamonemia, cetosis (parámetros de alteraciones clínicas metabólicas).
2. Describir la frecuencia de vómitos, distensión abdominal, intolerancia a la vía oral, (parámetros de clínica gastrointestinal).
3. Referir la frecuencia de alteración de estado de alerta, hipotonía, retraso en neurodesarrollo, crisis convulsivas (generalizadas y parciales), síndrome extrapiramidal, ataxia (parámetros de clínica neurológica).
4. Describir los hallazgos radiológicos en resonancia magnética cerebral y tomografía axial computarizada cerebral.
5. Describir los hallazgos de la espectroscopia de las lesiones identificadas por resonancia magnética cerebral.
6. Mencionar los hallazgos electroencefalográficos.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Clasificación de la investigación

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal realizado en el INP.

5.2. Métodos

En esta investigación se diseñó una hoja de recolección de datos, que nos permitió recolectar la información correspondiente a las variables del estudio (cuadro 3). Los datos obtenidos provienen de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con AMM, AP y AIV, en el Instituto Nacional de Pediatría. La recolección de datos se realizó través por los investigadores; previamente se unificaron los criterios de recolección. Se capturó de la información en la base de datos realizada ex profeso, la cual se sometió a análisis estadístico de tipo descriptivo de la información recolectada.

5.3. Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de acidemia orgánica propiónica, metilmalónica o isovalérica en el periodo de Enero 2000 a Septiembre 2015 diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría,
2. Menores de 18 años,
3. Cualquier sexo,
4. Expediente clínico del paciente disponible en archivo clínico.

5.4. Criterios de eliminación

1. Paciente con diagnóstico de otras acidemias orgánicas
2. Diagnóstico citopatía mitocondrial, encefalomiélitis aguda infecciosa o metabólica u otra enfermedad sistémica como sepsis.

5.5. Variables del Estudio

Las variables y sus características a utilizar en el estudio son descritas en el siguiente cuadro.

Cuadro 1: Variables estadísticas del estudio			
Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Definición conceptual
Edad	Cuantitativa Contínua	Años, Meses	Años de vida al que pertenece el px.
Sexo	Cualitativa, Nominal	Femenino Masculino	Género al que pertenece el px.
Acidosis metabólica	Cuantitativa Nominal	pH <7.35 HCO ₃ <18 mEQ/L	Descenso en pH y bicarbonato de los valores ya especificados.
Amonio	Cualitativa Nominal	Mmol/L V: >50	Acumulación de amonio (NH ₄) en la sangre que resulta de un desbalance entre su producción y su eliminación. Existen diferentes técnicas para medirlo, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el valor de referencia a través del método enzimático por determinación cuantitativa de NH ₄ en plasma para hiperamonemia es mayor de 50mmol/L.
Cetonas urinarias	Cuantitativa Nominal	V: >1	Las cetonas son derivados del metabolismo proteico y excretadas en orina.
Lactato sérico	Cuantitativa Nominal	mEq/L V: >2	Producto terminal del metabolismo anaeróbico de la glucosa. Valor normal 2mEq/L o menor.
Acidemia metilmalónica	Cuantitativa Contínua	mmol/mmol creatinina <30 días: 1.1 1-6 meses: 5.2 6-12 meses: 0.8	Elevación de ácido metilmalónico, ácido propiónico, propionilcarnitina, ácido 3-hidroxi propionico, metilcitrato, y 3-hidroxiisovalérico.
Acidemia propiónica	Cuantitativa Contínua	3-hidroxi propionato (VN: 3-10mmol/mol Cr) C3(propionilcarnitina)VN: <0.33 micromoles	Elevación de ácido propiónico en sangre y en orina, así como presencia de los metabolitos propionilcarnitina, 3-hidroxi propionato y metilcitrato. Perfil de acilcarnitina que muestra elevación del ácido propiónico.
Acidemia isovalérica	Cuantitativa Contínua	AIV: VN:<10Micro moles Isovalerilglicin	Elevación de acido isovalérico. Elevación de metabolito isovalerilglicina.

		a VN:<15micro moles/día	
Hallazgos de RM cerebral o TAC cerebral	Cualitativa, Nominal	Alteración en sustancia blanca Alteración en ganglios de la base	Aumento de la intensidad en sustancia blanca y/o ganglios basales en secuencia T2.
Crisis convulsivas	Cualitativa Nominal	Parcial Generalizada	Representa un evento de inicio brusco, generalmente autolimitado, caracterizado por una actividad muscular excesiva, pudiendo ser clónica (contracción muscular intermitente y rítmica), tónica (contracción muscular sostenida) o mioclónica (contracción arrítmica de un grupo muscular).
Hipotonía	Cualitativa Ordinal	Presente No presente	Tono muscular disminuido
Alteración de estado de alerta	Cualitativa Nominal	Somnolencia Estupor Coma	Somnolencia: es el estado en el que el sujeto tiende a permanecer. Dormido, puede ser despertado con facilidad con cualquier estímulo sensorial o sensitivo. Estupor: el sujeto se encuentra dormido, no atiende a estímulos triviales, pero suele despertar por medio de estímulos vigorosos y repetidos (dolor), retornando al estado inicial una vez que cesa el estímulo. Coma: el paciente carece de respuesta a cualquier estímulo y es incapaz de percibir o responder a las inducciones externas o a las necesidades internas.
Síndrome extrapiramidal	Cualitativo Nominal	Temblor Corea Atetosis Balismo Hemibalismo	Síndrome motor asociado a rigidez, akinesia, Movimientos involuntarios y temblor. Corea y Atetosis: Corea palabra que Deriva del griego, significa danza. Son movimientos involuntarios anormales, arrítmicos, de tipo espasmódico, más o menos bruscos, rápidos y Potentes. Pueden ser simples y complejos, Hemibalismo: Son movimientos bruscos repetitivos, involuntarios y violentos, de carácter proximal, de rotación y circunducción de la extremidad. Temblor: Es el trastorno del movimiento más frecuente, y se caracteriza por una oscilación rítmica de un segmento corporal, que ocurre en Reposo durante la acción. Distonia: Es una actitud anormal persistente

			producida por la contracción de músculos agonistas y antagonistas.
Síndrome atáxico	Cualitativo Nominal	Ataxia	Síndrome de desequilibrio-inestabilidad. En la marcha. Esto provoca un aumento de la base de sustentación y en los casos más graves imposibilidad para mantener la bipedestación.
Retraso de neurodesarrollo	Cualitativa Nominal	Retraso de neurodesarrollo	Retraso en 2 o más de las áreas del desarrollo, dentro de las que se encuentran: motor fino y grueso; lenguaje y habla; funciones cognitivas; desarrollo personal social y actividades de la vida diaria.
Vómitos	Cualitativa Ordinal	Presente No presente	Expulsión violenta por la boca del contenido del estómago y de las porciones altas del duodeno provocada por un aumento de la actividad motora de la pared gastrointestinal y del Abdomen.
Rechazo al alimento	Cualitativa Nominal		Reacción de oposición al alimento en si o de rechazo a las circunstancias en que le es ofrecida la comida.

Las variables de tipo nominal referidas a tipo de crisis, dependerá de la Clasificación Internacional de crisis y síndromes epilépticos descritos desde los antecedentes.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características clínicas, radiológicas y electroencefalográficas de las AMM, AIV y AP, fueron identificadas al analizar la distribución de cada una de las variables mencionadas. Los datos obtenidos fueron analizados mediante estadística descriptiva, donde se reportó frecuencia, porcentaje obtenido en base al total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

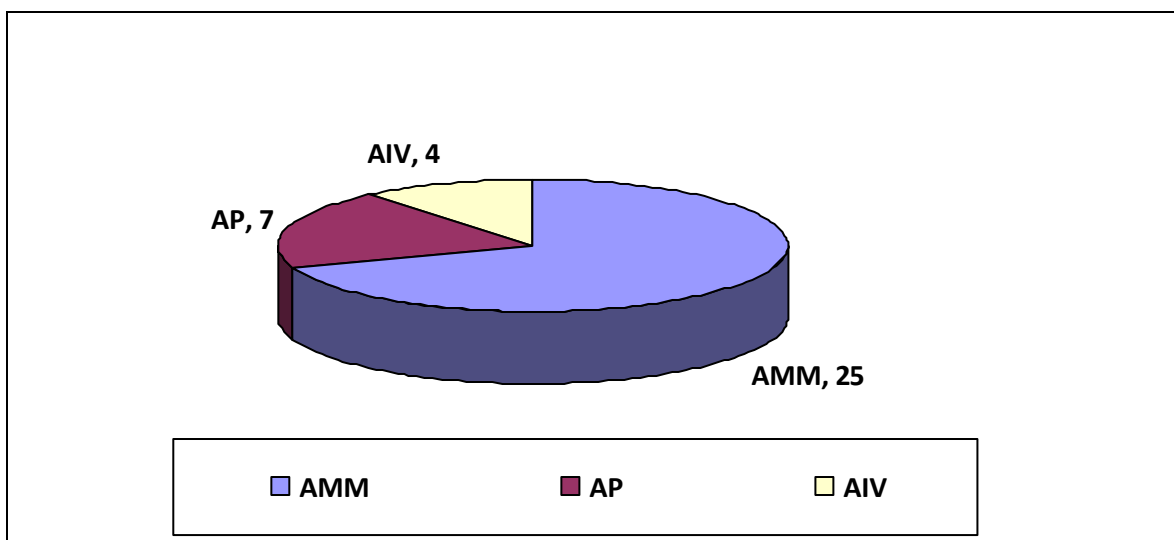
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio cuenta con la aprobación de la Dirección de Enseñanza. Los investigadores se comprometen a manejar con absoluta confidencialidad la identidad de los pacientes siguiendo las guías de buenas prácticas clínica. Los datos recolectados durante la investigación fueron estrictamente de carácter científico e informativo, manteniendo en todo momento la identidad de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

8. RESULTADOS

De 59 pacientes con diagnóstico de AO en el INP, durante el periodo de 1996 al 2015, 36 cumplieron los criterios de inclusión, de estos, 50% fueron masculinos. En edad neonatal (41%) y lactante menor (59%). Donde el 70% (n=25) corresponden a la AMM, seguida de la AP 19% (n=7) y finalmente de la AIV 11% (n=4) (Gráfico 1).

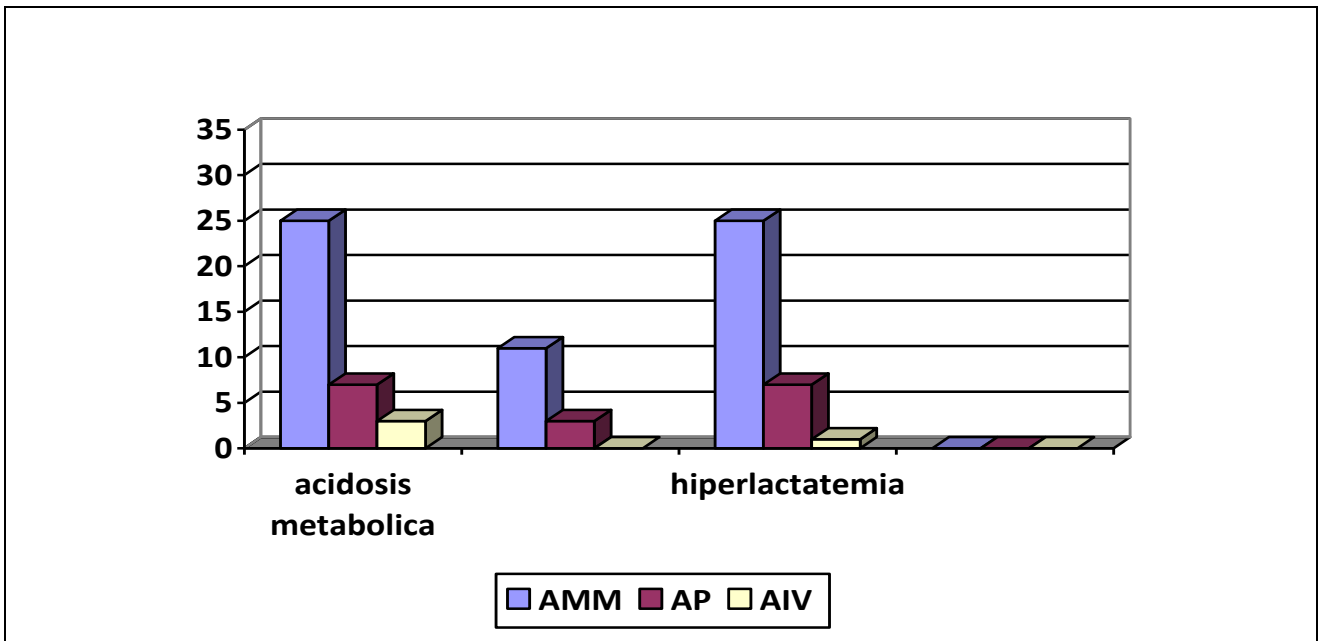
8.1. Gráfico 1: Distribución absoluta según tipo de acidemia orgánica **AMM:** acidemia metilmalónica, **AP:** acidemia propiónica, **AIV:** acidemia isovalérica.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

En todos los pacientes con AMM y AP se presento la acidosis metabólica y láctica y en 3/4 de la AIV. No se observó cetonuria, la hiperamonemia se presento en 11/25 en AMM y 3/7 en AP, (Gráfico 2).

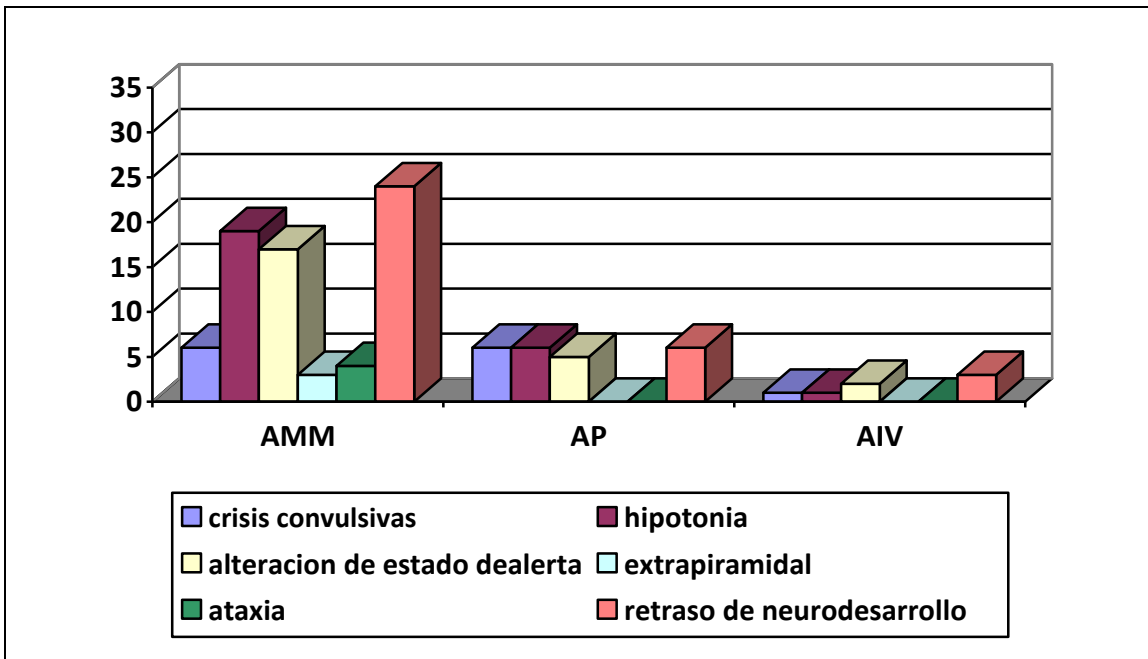
8.2. Gráfico 2: Porcentaje de presentación de variables metabólicas según tipo de acidemia orgánica.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

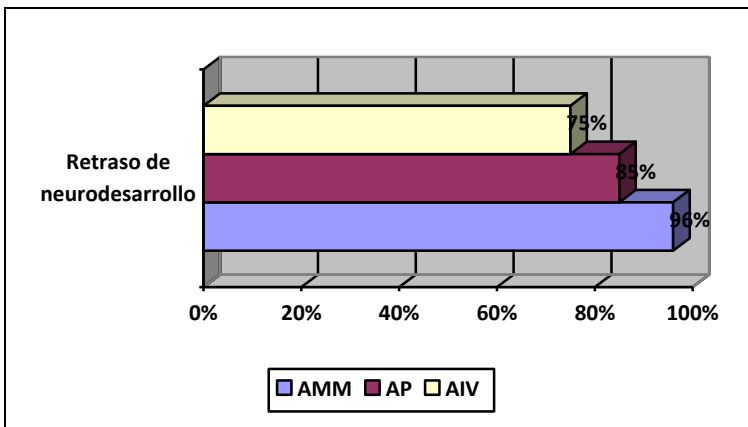
Las manifestaciones neurológicas: retraso en el neurodesarrollo en 96% en AMM (24/25), en AP, 85% (6/7) y en AIV, 85% (3/4); hipotonía en 85% (6/7) en AP, 76% (19/25) en AMM y en AIV 25% (1/4); irritabilidad en el estado agudo de la enfermedad; movimientos coreoatetósicos reportados en 3 pacientes y ataxia en 4 con AMM (Gráfico 3).

8.3. Gráfico 3: Frecuencia de variables neurológicas en pacientes con acidemia orgánica.



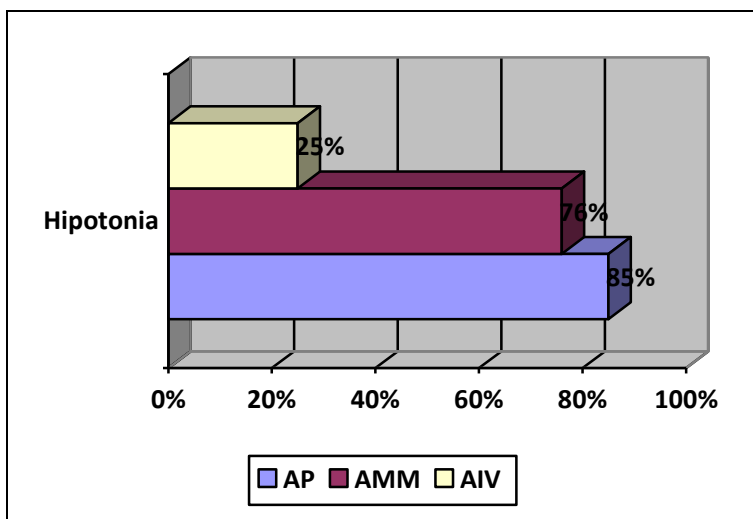
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

8.4. Gráfico 4: Porcentaje de retraso en neurodesarrollo por tipo de acidemia orgánica.



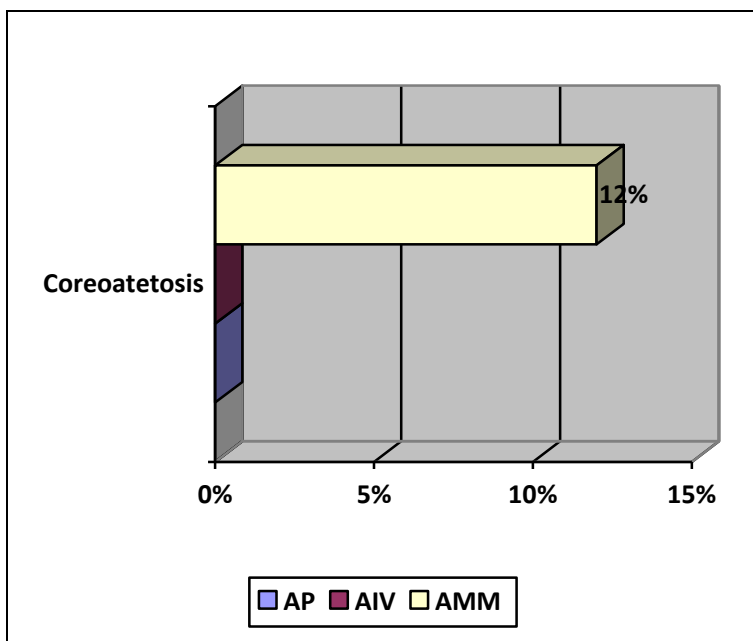
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.5. Gráfico 5: Porcentaje de hipotonía por tipo de acidemia orgánica.



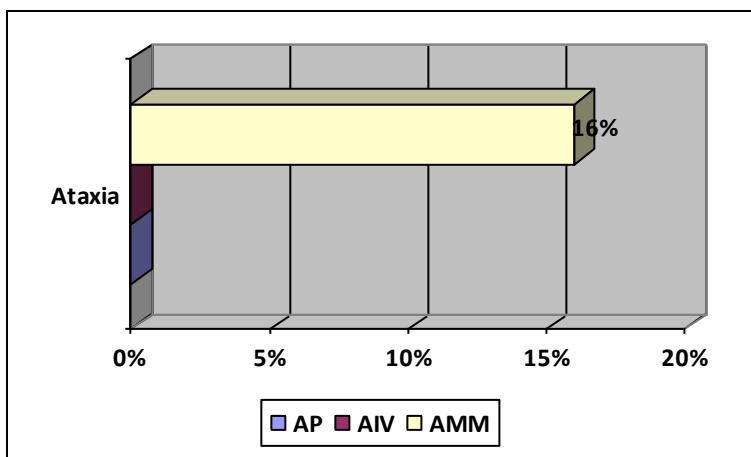
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.6. Gráfico 6: Porcentaje de coreoatetosis por tipo de acidemia orgánica.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

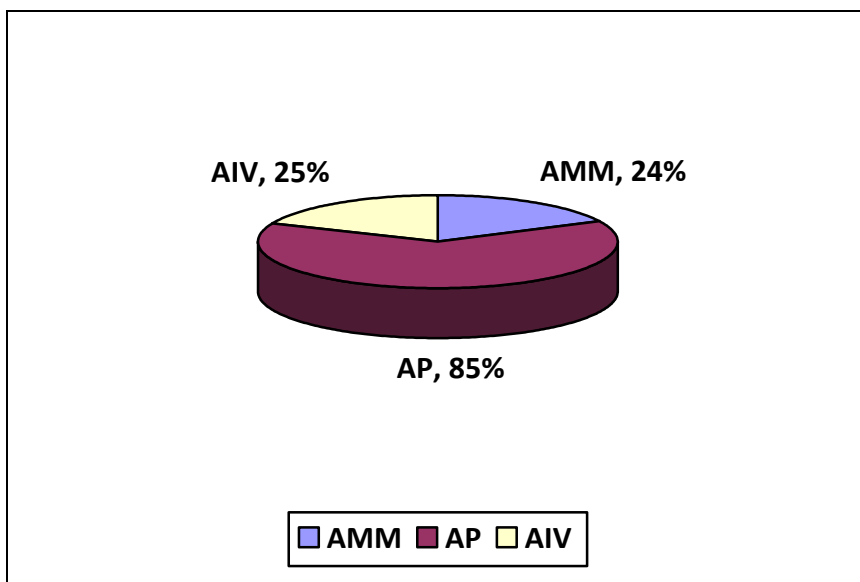
8.7. Gráfico 7: Porcentaje de ataxia por tipo de acidemia orgánica



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

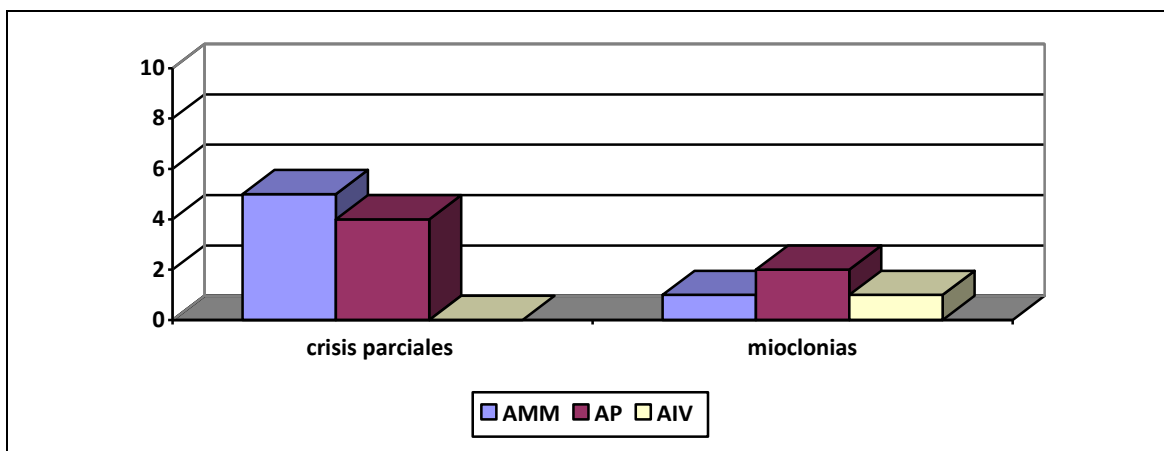
13/36 presentaron crisis convulsivas, 6/7 con AP, 6/25 con AMM y 1/4 con AIV. Los tipos de crisis fueron parciales en 10/13 pacientes mioclonicas 3 (Gráfico 8 y 9).

8.8. Gráfico 8: Porcentaje de pacientes con crisis convulsivas según el tipo de acidemia orgánica.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

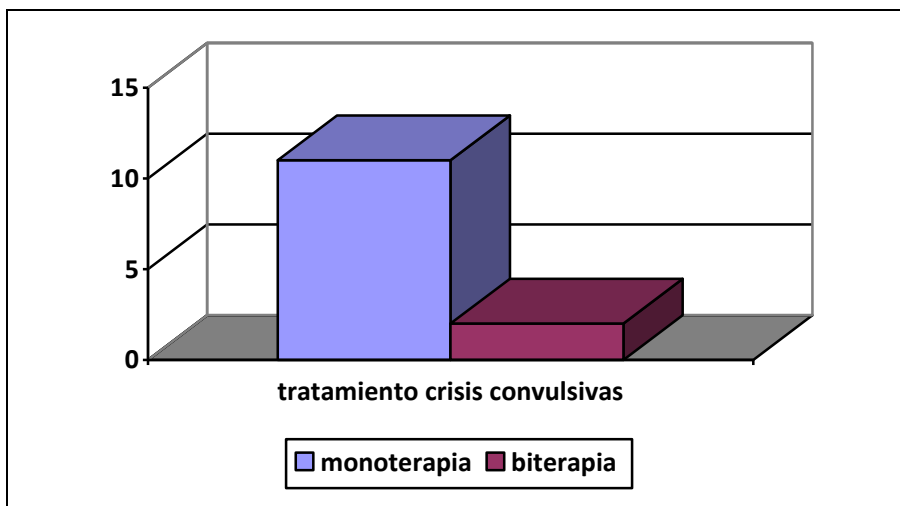
8.9. Gráfico 9: Tipo de crisis convulsiva.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

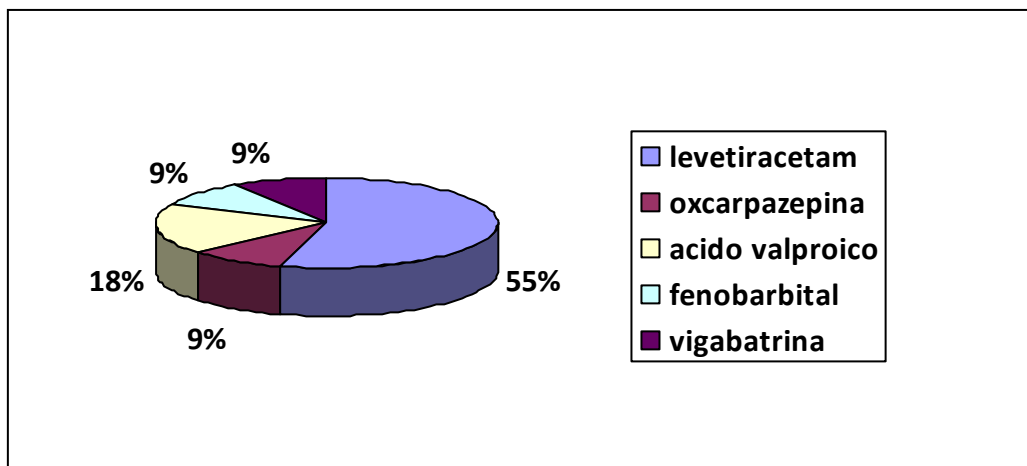
La mayoría de los pacientes 84% (n=11) se encuentran en monoterapia, el fármaco antiepiléptico indicado con mayor frecuencia en los pacientes es levetiracetam 55% (Gráfico 10 y 11).

8.10. Gráfico 10: Tipo de tratamiento indicado.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

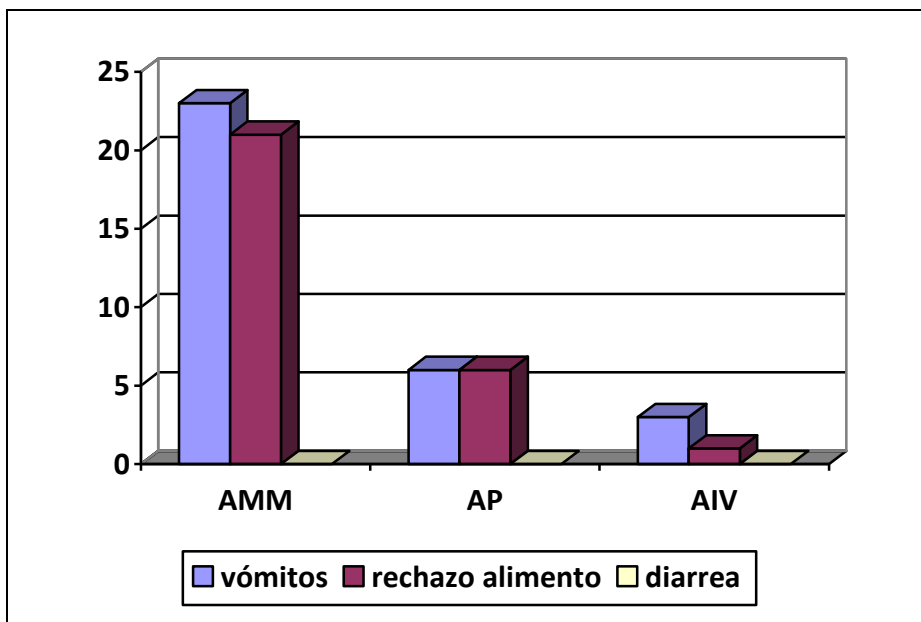
8.11. Gráfico 11: Fármacos antiepilépticos indicado.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Los vómitos se presentaron en 88% (31/36) de seguido por el rechazo al alimento en un 76% (27/36) (Gráfico 12).

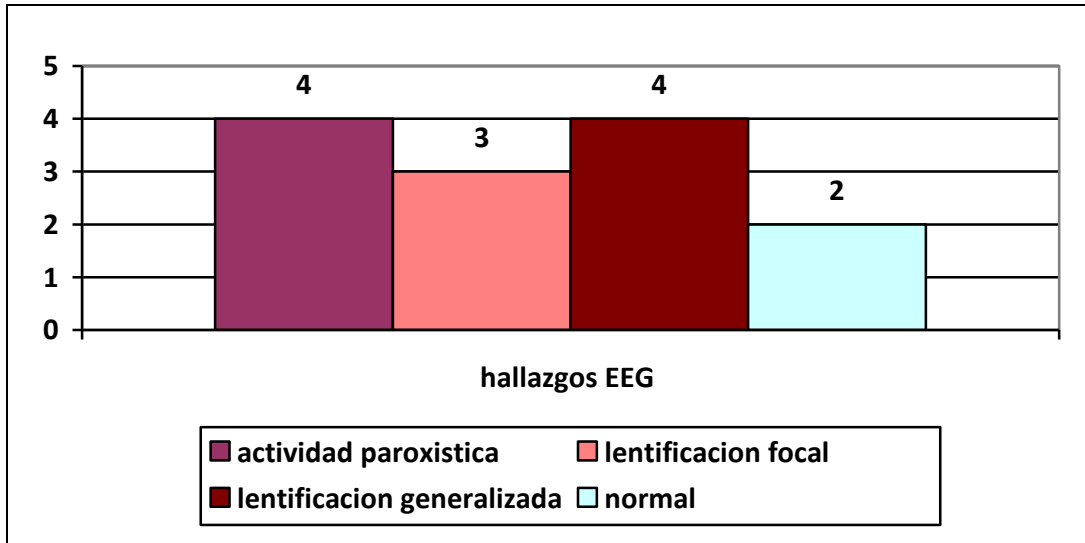
8.12. Gráfico 12: Frecuencia de vomito, rechazo al alimento y diarrea.



Fuentes: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

En 13/36 se realizó electroencefalograma, en 12 anormales con actividad paroxística y lentificación generalizada o focal (Gráfico 13).

8.13. Gráfico 13: Hallazgos electroencefalográficos.



Fuentes: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.14. Hallazgos de neuroimagen.

En 9/36 se realizó estudio de imagen cerebral en 3 tomografía y 6 resonancia. Los hallazgos fueron atrofia corticosubcortical, en 2 pacientes se reporta hiperintensidad de ganglios basales (1 AP y 1 AMM) y displasia de cuerpo caloso (2AP y 1AMM).



Figura 2: TAC cerebral en corte axial, de paciente de 13 años de edad con diagnóstico de acidemia metilmalónica en el que se observa imagen puntiforme hiperdensa en ganglios basales más evidente del lado izquierdo (flecha).

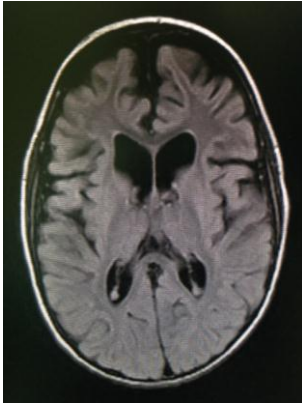


Figura 3a

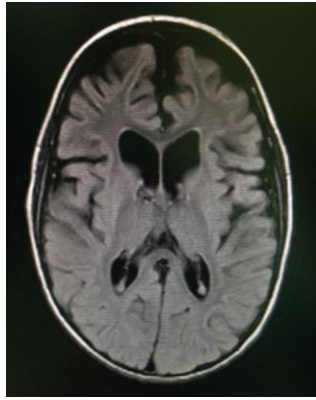


Figura 3b

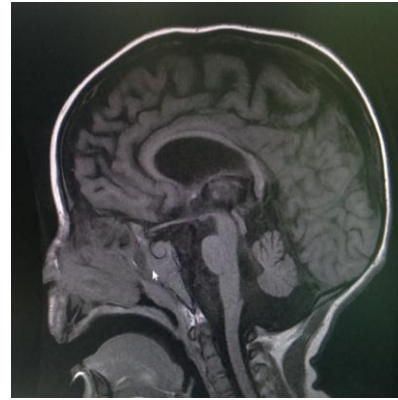


Figura 3c



Figura 3d



Figura 3e

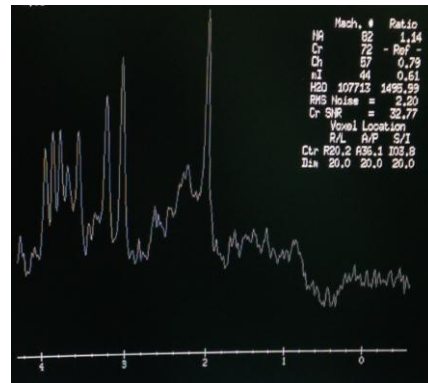


Figura 3f

Figura 3: Resonancia magnética cerebral corte axial (a y b) , secuencia T2 FLAIR, de paciente de 4 años de edad en el que se observa disminución del volumen cortico- subcortical, ventriculomegalia supratentorial frontal y (c) atrofia de cerebelo. Del mismo paciente (d,e,f) lesiones en ganglios basales de los cuales se realizó espectroscopia reflejando disminución de pico de N-acetilaspato e incremento del pico de creatina.

9. DISCUSIÓN

En la clínica de errores innatos del metabolismo del INP, se realiza el abordaje diagnóstico de los pacientes referidos de forma interna de las distintas subespecialidades del INP, así como de los pacientes que son referidos de otras instituciones médicas nacionales o privadas, convirtiéndose en un ente captador de la mayoría de los posibles casos de AO en México.

Desde el periodo de 1996 hasta la fecha se han reportado 143 casos de AO, 59 pacientes corresponden a las variedades objeto de estudio, de los cuales 36 cumplieron los criterios de inclusión, lo que corresponde al 61 %, de estos, 50% fueron masculinos.

En edad neonatal (41%) y lactante menor (59%). El 70% (n=25) corresponden a la AMM, seguida de AP 19% (n=7) y la AIV 11% (n=4), esto concuerda con la máxima frecuencia de presentación de esta patología (5) y del tipo de acidemia más frecuente. (3,7)

En todos los pacientes con AMM y AP se presentó la acidosis metabólica y láctica y en 3/4 de la AIV, este síntoma es la principal manifestación metabólica, que cuando se presenta de manera temprana y es persistente, se debe sospechar de alguna variante de AO (5). No se identificó cetonuria, la hiperamonemia se presentó en 11/25 en AMM y 3/7 en AP, la cual obliga a descartar AO, errores del ciclo de la urea o hepatopatía. 88% presentaron vómitos y 76% rechazo al alimento, las cuales son reportadas en la literatura internacional como las manifestaciones gástricas clásicas de errores innatos del metabolismo como AO y su fisiopatogenia es secundaria a signos de intoxicación metabólica. (7)

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes e inespecíficas pero severas y generan un impacto determinante en el desarrollo y la calidad de vida del paciente; el retraso psicomotor es el más común y depende de la edad de inicio, la severidad de la alteración metabólica, el inicio temprano del tratamiento dietético y las recaídas. (7). La irritabilidad y somnolencia es una de las manifestaciones más frecuentes en pacientes con AO en descompensación aguda. (3,7)

En esta serie el retraso en el neurodesarrollo se presentó en 96% en AMM (24/25), en AP, 85% (6/7) y en AIV, 85% (3/4); la hipotonía en 85% (6/7) en AP, 76% (19/25) en AMM y en AIV 25% (1/4), los movimientos coreoatetosis se presentaron en 3 y la ataxia 4 pacientes con AMM.

Estudio realizado por Gascona en 1994, en Arabia Saudita reportan que de 131 niños con trastornos del movimiento, 37% (n=49) son secundarios a una alteración bioquímica, 51% (n=25) de estos correspondieron a AO. Los tipos de movimientos extrapiramidales que se reportan son distonias, rigidez de tipo Parkinson y mioclonias. (16)

Heindenreich en 1988 describió que en 4 pacientes con AMM descompensada, desarrollaron movimientos extrapiramidales y los hallazgos en resonancia magnética fueron daño bilateral de globo pálido con compromiso variable de la capsula interna. Estas lesiones se debían a "ictus metabólico" por la acumulación de metabolitos de ácidos orgánicos tóxicos. (17).

La epilepsia es otra manifestación común en estos pacientes; 13/36 presentaron crisis convulsivas, 6/7 con AP, 6/25 con AMM y 1/4 con AIV, las crisis convulsivas en los pacientes con AO puede ser el resultado de la acumulación de metabolitos tóxicos que conllevan a edema cerebral, activación de receptores de neurotransmisores o ambos, resultando en daño cerebral. (13)

Los tipos de crisis fueron parciales en 10/13 pacientes, mioclónicas 3/13, como se ha reportado en otros estudios, como el realizado por Pearl P. (13) en el 2013, el cual refiere que la mitad de los pacientes con AP presentan este tipo de epilepsia.

En una serie de 9 de 15 pacientes con AP en los cuales los EEG presentaban actividad epileptiforme antes de haber presentado las crisis convulsivas, eventualmente todos los pacientes desarrollaron epilepsia. (13)

De los casos con epilepsia 84% (11/13) son tratados con monoterapia obteniendo un adecuado control de las crisis convulsivas.

Se realizó electroencefalograma en 13 pacientes, las alteraciones más comunes fueron lentificación de la actividad de base lo que traduce un estado de encefalopatía secundaria a la alteración metabólica, en 3 pacientes se identificó un patrón paroxístico, no sindrómico. Según Pearl P, (13) el EEG en los pacientes puede ser normal o presentar lentificación de actividad de base con actividad paroxística focal o generalizada y puede ser un marcador de mal pronóstico cuando presenta hipsarritmia o actividad paroxística continua multifocal. (13)

La resonancia magnética cerebral es considerada el estudio más sensible y específico para determinar las alteraciones estructurales en los errores innatos del metabolismo (15). En esta serie el hallazgo más común es la atrofia corticosubcortical inespecífica, únicamente 3 pacientes presentaron lesión de ganglios basales sugestiva de AO, todos ellos portadores de AMM quienes presentaban movimientos coreoatetósicos secundarios dicha alteración.

Brismar J. (9) en 1994 realizó un seguimiento de 104 pacientes con diagnóstico de AO a los cuales se les realizaron RM cerebral, encontrándose que en más de dos tercios de los pacientes había pérdida de volumen cerebral, en 25 pacientes refiere lesiones de ganglios basales principalmente caudado y lenticular. (9)

En nuestro estudio tres pacientes presentaron displasia de cuerpo calloso. La displasia de cuerpo calloso se ha descrito en acidemia glutárica tipo 1, la aciduria hidroxibutírica, hiperglicinemia no cetósica, en la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y en la epilepsia dependiente de piridoxina (16), pero a nuestro conocimiento no en AP, AMM, AIV.

La identificación temprana y el inicio del tratamiento nutricional adecuado mejora la calidad de vida, reduce las recaídas, sin embargo en el seguimiento longitudinal de estos pacientes

la morbimortalidad es elevada y las secuelas cognitivas y motoras aun son prevalentes.

10. CONCLUSIONES

En las AIV, AP y AMM las manifestaciones frecuentes son de tipo metabólicas y las neurológicas son poco específicas, destacan retraso en el neurodesarrollo, hipotonía, el extrapiramidalismo y la epilepsia. Las manifestaciones electroencefalográficas reflejan la severidad de la encefalopatía y de la disfunción corticosubcortical; la presencia de hipsarritmia o actividad paroxística focal continua, que se asocian a epilepsia de difícil control y mal pronóstico. El hallazgo en RM y TAC cerebral más frecuente es la atrofia cortico subcortical, la displasia de cuerpo calloso presente en las formas más tempranas de la enfermedad y las lesiones de ganglios basales que se manifiestan clínicamente como trastornos del movimientos de tipo coreoatetosis.

11. REFERENCIAS

1. Colombo M, Wilson J, Novoa F, Síndrome de hiperamonemia congénita. Rev. Chil. Pediatr. 1977, 48(4):19-25.
2. Asociación española para el estudio de errores congénitos del metabolismo. Protocolo de actuación diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónicas, metilmalónica e isovalérica. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. España: asociación española para el estudio de errores congénitos del metabolismo. 2016.
3. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M, Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos, Anales de pediatría 2014; 80 (5):310-316.
4. Consejo de salubridad general. Acidemia orgánica: metilmalónica y propiónica. Guía de referencia rápida. México: catálogo maestro de guías de práctica clínica; 2013 p.2-10.
5. Merino C, Pérez-Cerda S, Acidemia isovalérica. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. En Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. 4 ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 555-565.
6. Santillán-Aguayo E, Revilla-Estivil N, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Guillén –López S, Ibarra-González I, et al. Tratamiento de urgencias de la acidemia metilmalónica. Acta pediátrica 2012; 33 (1):48-51.
7. Colombo M, Cornejo E, Raiman B, Errores innatos del metabolismo en niños. 3 ed. Chile: Editorial universitaria; 2010. p.82-92.
8. Montero J. de la Heras, Andrade L, Acidemia metilmalónica y propiónica. En Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. 4 ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 543-551.
9. Brismar P, Ozand T, CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias experience from 107 patients, Brain and development 1994; 16 (3):104-124.
10. Brismar P, Ozand T, CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism, AJNR Am J Neuroradiol. 1994. 15 (8):1459-73.
11. Campeau P, Valayannopoulos V, Touati G, Bahi-Buisson N, Boddaert N, Plouin P, et al, Management of West syndrome in a patient with methylmalonic aciduria, J Child Neurol. 2010. 25 (1): 94-97.

12. Xiuwei M, Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: Electroclinical features and prognosis, *Epilepsy in Neurometabolic Diseases*, J Brain and Development. 2011. 33 (9): 790–795.
13. Pearl P, *Brain diseases metabolic inborn epilepsy*, 1 ed. NY: Demos medical; 2013. p87-94.
14. Yuezhou Yu J, Pearl P, *Metabolic Causes of Epileptic Encephalopathy*, *Epilepsy Research and Treatment* 2013. 2013: 1-20.
15. Poretti A, *Neonatal Neuroimaging Findings in Inborn Errors of Metabolism*, *J Magn Reson Imaging*. 2013. 37 (2): 294–312.
16. Gascona G, Ozanda P, Brismar P, *Movement disorders in childhood organic acidurias: Clinical, neuroimaging, and biochemical correlations*, *Brain and Development*. 1994. 16:94–103.
17. Heidenreich R, Natowicz M, Hainline B, *Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: “Metabolic stroke” involving the globus pallidus*, *The Journal of Pediatrics*. 1988. 113: 1022–1027.

12. ANEXOS

12.1. Anexo a: Hoja de Recolección de datos.

#
Fecha

Instrumento de recolección de datos

Acidemias orgánicas: caracterización clínica y radiológica de pacientes diagnosticados en el instituto nacional de pediatría de enero 2000-octubre 2015

9

Expediente	sexo	Edad actual	Tipo de academia diagnosticada	Edad al Dx

Variable metabólica	Si/No	COMENTARIOS
Acidosis metabólica		
Hiperamonemia		
Hiperlactatemia		
Cetonuria		
Variable neurologica	Si/No	
Crisis convulsivas		
Tipo de crisis		
Hipotonía		
Alteración de estado de alerta		
Sx. extrapiramidal		
ataxia		
Retraso de ND		
Variables Gastro intestinales	Si/no	
vómitos		
Rechazo al alimento		
diarrea		
Variable radiológica	Descripción de hallazgo	
RM /TAC		
Espectroscopia		