



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**HALLAZGOS CLINICOS Y BIOQUIMICOS DE ACIDEMIA
METILMALONICA EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE "CMN LA RAZA".**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. GUSTAVO ESTRADA OREGEL.

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ
MEDICO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA PEDIATRICA



CIUDAD DE MEXICO; FEBRERO 2018



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
Encargada de Dirección de la División de Educación
E Investigación en Salud.
UMAE "Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza"

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ.
Profesora Titular del Curso en Pediatría Médica
UMAE "Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza"

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ
ASESOR DE TESIS
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna Pediátrica
UMAE "Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza"

DR. GUSTAVO ESTRADA OREGEL
TESISTA
Médico Residente del tercer año de Pediatría Médica
UMAE "Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza"



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2105 con número de registro 17 CI 21 114 028 ante COFEPRIS
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA, PUEBLA

FECHA: 08/08/2017

M.E. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE ACIDEMIA METILMALÓNICA EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD UMAE "CMN LA RAZA".

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-2105-19

ATENTAMENTE


DR.(A). CARLOS FRANCISCO MORALES FLORES

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2105

IMSS

SEGURO Y SALUD PARA TODOS

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE: DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ

MATRICULA: 8297029

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO. GONZALEZ.
GARZA. CMN LA RAZA

CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA PEDIATRICA

TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23489 Y 23490

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N,

TESISTA:

NOMBRE: DR. GUSTAVO ESTRADA OREGEL.

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL: GAUDENCIO GONZALEZ.
GARZA. "CMN LA RAZA "

CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE
PEDIATRIA MÉDICA

TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23489 Y 23490

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N,

COLONIA: LA RAZA DELEGACION AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MEXICO.

CORREO: gesor10902023@gmail.com

DEDICATORIA:

A mi amada esposa Yanin Alejandra Talavera Torres por su sacrificio y esfuerzo, gracias a su apoyo incondicional, por creer en mí, en mi capacidad, Ya que aun en momentos y situaciones tormentosas siempre has estado a mi lado brindándome tu comprensión, cariño y amor.

A mi amado hijo Santiago Yahel Estrada Talavera y al pequeñito que se sigue formando en el vientre materno, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así tener las armas adecuadas para luchar y poderles ofrecer un futuro mejor.

A mis padres Dolores Oregel Ramírez, Gustavo Estrada García y a mi hermana Ruth Imelda Estrada Oregel, quienes con sus palabras de aliento y constante apoyo emocional y monetario, son benefactores de importancia inimaginable en mis circunstancias de humano, adorados padres, gracias por existir!

Gracias a la confianza puesta sobre mi persona, desde que siquiera tengo memoria. Este nuevo logro es en gran parte gracias a todos ustedes; he logrado concluir con éxito un proyecto que en un principio podría parecer tarea titánica e interminable. Quisiera dedicar mi tesis a ustedes, personas de bien, seres que ofrecen amor, bienestar, y los finos deleites de la vida.

Muchas gracias a aquellos seres queridos que siempre aguardo en mi alma.

Con Amor para todos ustedes: Gustavo Estrada Oregel.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar quiero agradecer a Dios por brindarme la oportunidad de obtener otro triunfo personal, y darme salud, sabiduría y entendimiento para ver reflejado todo esfuerzo, gracias por darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar ante los problemas que se me presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi esposa por ser siempre incondicional y darme muestras de amor, y apoyo en todo momento, gracias por tu infinita paciencia.

A mis hijos por ser inspiración para mantenerme en pie de lucha para que la vida nos depare un mejor futuro, gracias por existir.

A mis padres que siempre me han apoyado aun en circunstancias difíciles, piezas fundamentales en mi vida, que gracias a ellos me han formado como hombre de bien.

Gracias a mi hermana por sus palabras de aliento y apoyo incondicional para lograr esta meta más en mi vida.

A mi ilustre hospital CMN "La Raza" por ser parte fundamental en mi formación, así como a mis titulares académicos y profesores que han contribuido en mi enseñanza, Que gracias a su honestidad y amor por nuestra profesión son el mejor ejemplo a seguir demostrando su amor al prójimo y procurar por su salud.

A mi asesor de tesis la Dra. Ma. Eugenia Vega Ramírez las más sinceras gracias, gracias por tener fe en mi persona por su ayuda incondicional y colaboración para concluir este trabajo el cual es gracias a usted y a su esfuerzo.

A mis revisores de tesis la Dra. Miriam Sosa Arce y el Dr. Francisco Olivo Cruz por ser pieza fundamental en este proyecto y que gracias a su apoyo he podido concluir de manera satisfactoria.

A mis profesores titulares de pediatría en especial a la Dra. Silvia Graciela Moysen Ramírez, por preocuparse y estar siempre al pendiente en mi formación dándome las armas suficientes para enfrentarme a la vida y destacar en mi profesión, llevaré siempre en alto el nombre de mi casa, CMN "La Raza".

Y por último y no por eso menos importantes a mis compañeros residentes de pediatría, en especial a mis amigos (Saraí, Ayerim, Karina, Felipe Y Ulises) que desde el primer año de formación hemos sido una familia inseparable, compartiendo conocimientos y experiencias a lo largo de nuestra formación, gracias por sus consejos y formar parte en mi vida. Nunca los olvidaré.

INDICE:

1.0.- RESUMEN	
1.1.- Antecedentes.....	9
1.2.-Objetivos.....	10
1.3.- Materiales y métodos.....	10
1.4.- Conclusiones.....	10
2.0.- MARCO TEORICO	
2.1.- Antecedentes Generales.....	12
2.2.- Antecedentes Específicos.....	16
2.3.- Hallazgos clínicos.....	19
2.4.- Hallazgos bioquímicos.....	20
2.5.- Tratamiento.....	22
3.0.- Justificación.....	25
4.0.- Planteamiento Del Problema.....	26
5.0.- Pregunta de investigación.....	26
6.0.- Objetivo general.....	26
6.1.- Objetivos específicos.....	27
7.0.- Hipótesis.....	27
8.0.- MATERIALES Y MÉTODOS	
8.1.- Diseño del Estudio.....	27
8.2.- Ubicación Espacio Y Tiempo.....	27
8.3.- Criterios de selección.....	28
8.4.- Estrategias de trabajo.....	28
8.5.- Marco muestral.....	29
8.6.- Universo de trabajo.....	29
8.7.- Metodología.....	29

8.8.- Tamaño de muestra.....	30
8.9.- Variables de estudio.....	31
9.0.- Análisis Estadístico.....	40
10.- Recursos.....	40
11.- Factibilidad.....	41
12.- Difusión.....	41
13.- Descripción de Resultados.....	42
14.- Discusión.....	48
15.- conclusiones.....	50
16.- Consideraciones Éticas.....	52
17.- Bibliografía.....	53
18.- Anexos.....	58

ABREVIATURAS:

EMI: Errores innatos del metabolismo

TN: Tamiz neonatal.

AR: Autosómico recesivo.

AD: Autosómico dominante.

TM: Tamiz metabólico.

TNA: Tamiz neonatal ampliado.

TC: Tamiz cualitativo.

AO: Acidemias orgánicas.

Co A: Coenzima A.

AIV: Acidemia isovalerica.

AMM: Acidemia metilmalónica.

MCM: Metilmalonil CoA mutasa.

CPS: Tarbamil fosfato sintetasa.

MS/MS: Masas en Tandem.

AP: Acidemia propionica.

RN: Recién nacido.

UMAE: Unidad médica de alta especialidad.

CMR: Centro médico nacional la raza.

INP: Instituto nacional de pediatría.

IMSS: Instituto mexicano del seguro social.

1.- RESUMEN:

HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE ACIDEMIA METILMALÓNICA EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD UMAE “CMN LA RAZA”.

Vega Ramírez María Eugenia- Estrada Oregel Gustavo

1.1 ANTECEDENTES:

La acidemia metilmalónica pertenece a los errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas hereditarias que se manifiestan desde la edad pediátrica; son defectos enzimáticos del metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono, ácidos grasos y del metabolismo de la energía mitocondrial.

La incidencia mundial estimada de las acidemias es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos; siendo la acidemia metilmalónica la más frecuente en nuestro país lo anterior reportado por el INP correspondiendo al 52% de las acidemias orgánicas; en nuestro centro hospitalario se reportan 11 casos de acidemias de los cuales 6 corresponden a acidemia metilmalónica dando el 60% de la población, según estudio realizado en junio de 2014. Entre las características clínicas destacan encefalopatía y acidosis metabólica episódica. Las acidemias orgánicas se caracterizan por un incremento de la excreción de ácidos orgánicos en la orina debido a deficiencias enzimáticas del metabolismo mitocondrial de los ácidos carboxílicos activados por la coenzima A (CoA).

Las nuevas tecnologías como cromatografía, las técnicas electroforéticas de separación de proteínas, el desarrollo de la espectrometría de masas en tándem han constituido un avance tecnológico importante en la tamización de los trastornos del metabolismo.

Las acidemias orgánicas en especial la acidemia metilmalónica es de suma importancia desde el punto de vista de su magnitud como problema de salud, por su gravedad, por el daño severo de trastornos neurológicos, causa de muerte prematura, y en general pobre calidad de vida. La detección de estas enfermedades metabólicas hereditarias depende del índice de sospecha clínica.

1.2.- OBJETIVOS: Identificar la frecuencia de acidemia metilmalónica en una unidad médica de alta especialidad de referencia nacional, y describir el curso clínico su abordaje diagnóstico y terapéutico

1.3.- MATERIAL Y METODOS: Se incluirán a la población pediátrica de ambos géneros desde 1 mes hasta 16 años de edad, la información se obtendrá del expediente clínico correspondiente a cada paciente en el periodo comprendido de enero 2007 a enero de 2017 con diagnóstico de acidemia metilmalónica; en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza; Centro Médico Nacional La Raza.

1.4.- RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes del servicio de Medicina Interna Pediátrica del CMN La Raza en el periodo referido anteriormente, donde se encontró una muestra de 7 pacientes con diagnóstico de acidemia metilmalónica, en relación al sexo se encontró una relación 4:3 con predominio masculino.

El rango de edad en que fueron diagnosticados corresponde al 71.35% antes de los 3 meses de edad, Se reportó un caso con antecedentes de consanguinidad (tío-sobrino).

Del total de los pacientes hubo 3 defunciones por complicaciones metabólicas, cardiohemodinámicas e infecciosas.

De los 4 pacientes que continúan en vigilancia, uno de ellos tiene 10 años y no ha presentado descompensación metabólica desde hace 4 años, con buen crecimiento y desarrollo, neurológicamente sin complicaciones. Uno de los pacientes presenta daño neurológico moderado, los pacientes restantes (2) 1 de ellos no acude a seguimiento por el servicio desde hace 3 años y el otro desde hace 8 meses.

1.5.- CONCLUSIONES:

La finalidad del estudio fue la identificación de los hallazgos clínicos y bioquímicos que en primera instancia nos hacen sospechar en dicha patología, y por tal nos ayudan a determinar el diagnóstico de forma oportuna con la finalidad de evitar consecuencias fatales como lo son: coma y la muerte prematura del paciente.

En nuestro estudio los hallazgos clínicos encontrados en orden decreciente se reportan: hipotonía muscular en el 85.7%, rechazo del alimento, vomito, retraso en el desarrollo psicomotor, dificultad respiratoria, letargia, y deshidratación en el 71.50%, crisis convulsivas en el 57.15%, coma y en el 28.50%.

Dentro de los hallazgos bioquímicos se reportaron: acidosis metabólica, hiperglucemia, hiperamonemia, hipernatremia y la determinación de ácido metilmalónica en orina se encontraron en el 71.50%, en segundo lugar se encontró hipocalcemia manifestado en el 57.15%, elevación de ácido láctico en orina, y acilcarnitas (C3) por determinación sérica en el 28.50% se encontró cetonuria, determinación de Ácido 3-metilcrotonilglicina, ácido Metil citrato en orina, y anemia. Se encontró trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e hipoglucemia en 1 de 7 pacientes que corresponde al 14.3%.

2.- MARCO TEORICO:

HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE ACIDEMIA METILMALÓNICA EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD UMAE “CMN LA RAZA”.

2.1.- ANTECEDENTES GENERALES:

Los errores innatos del metabolismo (EIM) comprenden más de 1000 afecciones monogénicas producidas por la deficiencia de una enzima funcional, un transportador de membrana o una proteína o cofactor específico. El bloqueo de la ruta metabólica provoca la acumulación de los sustratos sin degradar o la deficiencia de los productos finales, anomalías que originan distintos mecanismos fisiopatológicos. (1)

Los EIM de los aminoácidos, los ácidos grasos y los ácidos orgánicos se manifiestan en los primeros años de vida mediante signos clínicos comunes, tales como letargia, falta de apetito, vómitos, taquipnea (producto de acidosis metabólica), convulsiones, trastornos del neurodesarrollo, entre otros, y pueden evolucionar hacia un cuadro clínico caracterizado por daño multisistémico grave, estupor, coma y un desenlace generalmente mortal (2).

En México se desconoce la frecuencia de EIM ya que no se cuenta con estudios epidemiológicos clínicos, sin embargo existen varios estudios en nuestro país que nos dan una idea de la situación actual de esta entidad. Un estudio realizado en el año de 1999 por el servicio de Genética y Neonatología en el Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se propone el empleo de un algoritmo clínico asociado a marcadores bioquímicos que permita a los médicos generales, pediatras, neonatólogos y genetistas aplicar un método simple de tamiz clínico y laboratorio en su práctica clínica diaria. (3)

En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó otro reporte retrospectivo de 204 expedientes de pacientes diagnosticados con EIM de enero 2000 a diciembre del 2012 por sospecha clínica, analizados antes y después de la implementación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) como herramienta de tamiz con los resultados siguientes: de los 204 casos analizados, se encontraron 25

diferentes tipos de EIM: 102 pacientes con acidemias orgánicas, de las cuales 54 AMM, 100 trastornos de aminoácidos y 2 con defectos de la beta- oxidación 15 casos de AV y 2 con defectos de la beta oxidación. Concluyeron que la introducción de la MS/MS incrementó el número de casos diagnosticados en un 50%. Los pacientes fueron enviados por 13 diferentes servicios médicos, siendo los pediatras los que remitieron más casos. El intervalo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 18 meses (4)

Recientemente, en el Hospital General del CMN La Raza del IMSS se realizó una tesis con el nombre de: "Frecuencia de errores innatos del metabolismo diagnosticados en el CMN La Raza del 2005 al 2010", con los siguientes resultados: el servicio de Genética recibió un total de 21,194 consultas incluyendo las de primera vez, subsecuente e interconsultas de las cuales 1424 (6.71%) fueron solicitadas por un probable EIM. De las 1424 solicitudes, solo 110 casos ameritaron estudio de abordaje de EIM. La frecuencia de EIM en el total de las consultas atendidas, fue de 2 por cada 1000. De los 110 casos estudiados se confirmó el diagnóstico de EIM en 53 pacientes y los 57 restantes se encuentran en estudio o sin una conclusión diagnóstica. Los padecimientos diagnosticados (3.72% del total de solicitudes de valoración por sospecha de EIM) se clasificaron en 12 grupos distintos y se identificaron 29 entidades diferentes: 20 casos de aminoacidopatías y acidemias orgánicas, 19 casos de almacenamiento lisosomal, alteraciones en los carbohidratos 4, ciclo de la urea 1, defectos de lípidos 1, defectos por acumulo de metales 1, defectos de vitamina 1, defectos en las purinas 1, desordenes de trasportadores de membrana lisosomal 1, peroxisomales 3, mitocondriopatía 1. (5)

ACIDEMIAS ORGANICAS:

Las acidemias orgánicas (AO) son un grupo de trastornos que pertenecen a los errores innatos del metabolismo (EIM). Se caracterizan por un incremento de la excreción de ácidos orgánicos en la orina. Se debe a deficiencias enzimáticas del metabolismo mitocondrial de los ácidos carboxílicos activados por la coenzima A (CoA). Estos defectos producen gran acumulación de metabolitos tóxicos primarios y secundarios que alteran la homeostasis y que son

responsables del cuadro clínico. Las acidemias orgánicas son unos de los EIM más frecuentes, por orden de frecuencia se encuentra la acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidemia isovalérica, deficiencia múltiple de carboxilasas. (6)

La incidencia mundial estimada de las acidemias es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos. En México se desconoce la frecuencia de esta enfermedad. En un estudio realizado en INP y publicado en 2013 se refiere con 53 casos en un período de 12 años, otro estudio en UMAE IMSS centro Médico la Raza en el servicio de genética en un período de 5 años se reporta 10 casos de acidemias orgánicas y una tesis realizada en 2010 en el servicio de medicina interna pediátrica se encontraron 10 casos por lo que se considera uno de los EIM más frecuentes. (3, 5)

En 2014 se realizó tesis con el título de características clínicas y epidemiológicas de las acidemias orgánicas en una unidad de alta especialidad en Centro Médico Nacional La Raza por el servicio de medicina interna pediátrica experiencia de 10 años de estudio, en el cual se reportan 11 casos de los cuales corresponden a acidemia metilmalónica 7 casos, deficiencia de biotinidasa 2 casos, y acidemia Propionica 1 caso, acidemia por deficiencia de holocarboxilasa sintetasa 1 caso. (7)

Las manifestaciones clínicas comunes: son relativamente inespecíficos y bastante comunes en todas. Varía la severidad y la edad de presentación, en relación a la naturaleza del déficit enzimático, y la existencia de circunstancias externas que pueden descompensarlas. La sintomatología de estas enfermedades es de acuerdo a la edad de presentación. (8)

Las formas de presentación temprana es inespecífica y de curso letal, obliga a mantener un nivel de sospecha alto que permita al clínico pensar en ellas. Los signos y síntomas más frecuentes son rechazo a la vía oral, vómitos, hipoglucemia, hiperglucemia, deshidratación, acidosis metabólica, hipotonía, crisis convulsivas, desnutrición, retraso mental, un olor característico en la orina, un retraso estáturo-ponderal, coma y muerte (9).

Para las acidemias orgánicas previamente referidas, podemos considerar tres formas clínicas de presentación:

- Forma neonatal de tipo intoxicación.
- Forma crónica intermitente de comienzo tardío.
- Forma crónica lentamente progresiva.

-Neonatal severa: es la más frecuente (70-80% de los casos). Se debe establecer su sospecha diagnóstica ante todo niño normal al nacimiento, que recibiendo alimentación y después de un período asintomático variable, generalmente en el curso de la primera semana, presenta un rápido deterioro del estado general (10). Los síntomas iniciales son problemas en la alimentación (succión pobre, rechazo del alimento, vómitos), y un olor especial en algunas entidades “a pies sudados” en la AIV. En fases más avanzadas, los vómitos, a veces incoercibles, junto a la cetoacidosis, pueden llevar a la deshidratación, con respiración acidótica e hipotermia. Las manifestaciones neurológicas, hipotonía axial y posteriormente tendencia al opistótonos e hipertonia de miembros, temblor y crisis generalmente de tipo mioclónico. En la fase final, la letargia evoluciona al coma, y pueden aparecer verdaderas convulsiones, desregulación neurovegetativa con distrés respiratorio, apneas, bradicardia, hipotermia y fallo multisistémica. (11)

-Crónica intermitente: (20 %) es de comienzo tardío, y menos grave que la anterior, con un período libre de síntomas generalmente mayor de un año. La desarrollan un tercio de los pacientes, y cursa con episodios agudos y recurrentes, precipitados unas veces por infecciones o excesiva ingesta proteica, y otras sin causa aparente. En las crisis, se asocian síntomas digestivos (vómitos cíclicos acetonémicos) y neurológicos (signos extrapiramidales, ataxia y letargia progresiva que puede evolucionar al coma. (12)

-Crónica lentamente progresiva: (menos del 10% de los casos), tiene un comienzo generalmente después del año, se manifiesta con síntomas persistentes: digestivos (anorexia, vómitos), deficiente desarrollo pondero-estatural, y retraso del desarrollo psicomotor. Los niños, inicialmente hipotónicos, desarrollan lentamente signos extrapiramidales y piramidales en la AP, y ataxia

en la AIV. El retraso mental no aparece como signo relevante. Algunos casos son oligosintomáticos (vértigo intermitente, ataxia truncal o trastornos de visión) y excepcionalmente asintomáticos. (13)

En todas ellas, pueden presentarse complicaciones clínicas, a pesar de un correcto tratamiento: La más habitual es el episodio de cetoacidosis, como manifestación de descompensación, la anorexia rebelde, la pancreatitis, la miocardiopatía que aparece secundaria al déficit de carnitina, lesiones cutáneas, y renales, como la nefritis túbulo-intersticial y la acidosis tubular, la osteoporosis, los déficits inmunológicos con disminución de células T y B. (14)

Las acidemias son muy importantes desde el punto de vista de su magnitud como problema de salud, por su gravedad, por el daño severo de trastornos neurológicos, causa de muerte prematura, y en general pobre calidad de vida. La detección de estas enfermedades metabólicas hereditarias depende del índice de sospecha clínica y laboratorio de diagnóstico especializado. (15)

2.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS:

ACIDEMIA METILMALONICA.

En 1967 los grupos de Oberholzer y col y Stokke y col describieron un trastorno en niños graves caracterizado por cetoacidosis metabólica profunda, retraso psicomotor, glicina elevada en sangre y acumulación de grandes cantidades de un ácido orgánico identificado como ácido metilmalónico en sangre y orina.

La acidemia metilmalónica (AMM) consiste en un trastorno genético autosómico recesivo que afectan las rutas catabólicas de los aminoácidos leucina, valina, metionina y treonina, así como ácidos grasos de cadena impar y de la cadena lateral del colesterol. No se conoce con precisión la prevalencia de este trastorno, sin embargo, mediante el tamiz metabólico se estima que ocurre en 1: 48,000 a 1: 61,000 recién nacidos. Dado que muchos de los niños con AMM fallecen en las primeras semanas de vida por cetoacidosis o hiperamonemia, la verdadera frecuencia probablemente es mayor. (16)

La AMM es un error innato del metabolismo, un defecto en la conversión de metilmalonil Co A a succinil CoA; esta reacción es catalizada por la enzima

metilmalonil Co A mutasa (MCM), la cual requiere de un cofactor que es la vitamina 5- desoxiadencobalamina (B12).

La deficiencia de la MCM provoca una acumulación de ácido metilmalónico, propiónico, 3-hidroxi propiónico, malónico y 2-metilcátrico (ácidos orgánicos), así como propionil glicina (acilglicina) y butanona (cetona). Todas estas sustancias son las responsables de la toxicidad al sistema nervioso central; son especialmente vulnerables los ganglios basales. También se pueden afectar el riñón, el páncreas y la médula ósea. (17)

La deficiencia de la enzima metilmalonil CoA mutasa (MCM), se debe a distintas mutaciones presentes en el gen mut que codifica para esta enzima de la matriz mitocondrial y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. Actualmente se tiene reportadas 49 mutaciones en el gen de la MCM. (18)

La AMM también ocurre cuando existe una falla en la síntesis de AdoCbl (adenosil cobalamina), y dependiendo del sitio del bloqueo puede presentarse. A estos fenotipos se les conoce como Cbl que van de sus formas A a la F, dependiendo del punto en la vía metabólica en que alguna enzima este deficiente.

Los defectos del metabolismo de la cobalamina que afecta la síntesis de ambos, del desoxiadencobalaminil y de la metilcobalamina (cblC y cblD), se caracterizan por cursar con acidemia metilmalónica y homocistinemia. (19)

Una característica de la AMM es que se hereda de forma autosómica recesiva.

Los pacientes con AMM aislada se clasifican en tres formas:

- a) los que presentan un defecto que ocasiona una actividad reducida de la apoenzima (mut-);
- b) los que carecen totalmente de actividad (mut 0);
- c) los que tienen un defecto en el metabolismo de la vitamina B12 (cblA o cblB)

Los pacientes con un defecto en la síntesis de B12 frecuentemente responden al tratamiento con dosis farmacológicas de hidroxicobalamina (1-2 mg/día por 2 semanas), lo que reduce la excreción de ácido metilmalónico.

Los defectos del metabolismo de la cobalamina que afectan la síntesis de ambos, del desoxiadencobalaminil y de la metilcobalamina (cblC, cblD y cblF) se caracterizan por cursar con acidemia metilmalónica y homocistinemia (20).

Los aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, la isoleucina y la valina así como la metionina, la treonina, la timina y los ácidos grasos de cadena impar,

son precursores del propionil-CoA, que es el sustrato que origina al ácido metilmalónico.

El ácido metilmalónico se produce dentro de la célula y es captado por difusión a nivel extracelular, por lo que el exceso se puede detectar en la sangre, el líquido cefalorraquídeo y la orina. (21) (ver Figura 1).

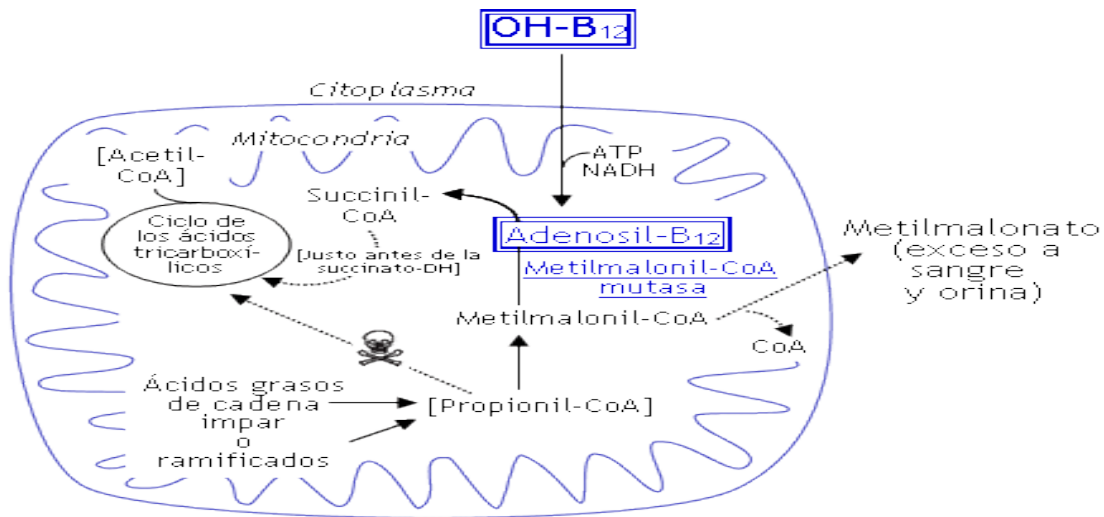


Figura 1. Muestra la deficiencia de metil malonil co A mutasa como causa de acidemia metilmalónica.

Cuando esta enfermedad se presenta en el período neonatal suele originar un fenotipo severo, generalmente catastrófico en la primera semana de vida y en una gran proporción, en el segundo día de vida. Los síntomas más frecuentes en este período son: rechazo al alimento, retraso del desarrollo, vómito recurrente, dificultad respiratoria, hipotonía muscular, letargia, hepatomegalia y deshidratación. Entre las alteraciones bioquímicas se encuentran: hipoglucemia, acidosis metabólica, hiperamonemia, hiperglicinemia y glicinuria; en la biometría hemática, leucopenia, anemia y trombocitopenia 2. (22)

2.4 DIAGNÓSTICO:

La orientación diagnóstica de esta enfermedad se basa en los antecedentes familiares, la sintomatología clínica, la analítica básica de orientación y los exámenes bioquímicos específicos (23).

1. Antecedentes familiares

Se trata de una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva y en las que es común la ausencia de antecedentes familiares. Sin embargo, una historia de antecedentes de familiares próximos fallecidos ya en período neonatal en circunstancias poco claras, de abortos repetidos, de vómitos cíclicos acetónicos o con antecedentes de consanguinidad refuerzan la sospecha clínica (24).

2.5 HALLAZGOS CLÍNICOS:

2.5.1 Forma severa neonatal (70-80% de los casos), la característica común es el inicio de los síntomas durante la primera semana de vida, después de un intervalo libre y sin una causa desencadenante.

Se trata inicialmente de síntomas inespecíficos de intoxicación con clínica de encefalopatía tóxica y que no responden a la medicación habitual: rechazo del alimento, succión débil, vómitos, pérdida de peso, distensión abdominal y síntomas de disfunción del SNC debido al acúmulo de ácidos orgánicos y amonio con letargia, hipotonía, temblor y convulsiones (25).

El neonato sin causa aparente inicia además dificultad respiratoria, bradicardia, apneas, hipotermia pudiendo llegar al coma. Muchos presentan movimientos involuntarios, generalmente episodios de hipertonia con opistótonos y movimientos de manoteo y pedaleo; otras veces predomina la hipotonía axial e hipertonia de miembros con temblores de gran amplitud y sacudidas mioclónicas, lo cual es a menudo confundido con convulsiones.

El electroencefalograma puede mostrar un patrón de salvos-supresión. Es frecuente asimismo que presenten moderada hepatomegalia y deshidratación (26).

En general las manifestaciones vienen precipitadas por cuadros infecciosos banales, por una excesiva ingesta proteica, estrés o por motivos desconocidos. La presentación es generalmente neurológica con episodios recurrentes de letargia o coma con ataxia o hepática con un cuadro de síndrome de Reye-like. (27).

2.5.2 Forma lentamente progresiva; cursa con síntomas muy insidiosos: digestivos (anorexia y vómitos), problemas cutáneos crónicos (candidiasis

mucocutánea), retardo en el desarrollo pondoestatural y psicomotor, sintomatología extrapiramidal/piramidal e incluso deterioro mental progresivo (28).

2.5.3 Forma crónica intermitente (20 %) es de comienzo tardío, y menos grave que la anterior, con un período libre de síntomas generalmente mayor de un año. La desarrollan un tercio de los pacientes, y cursa con episodios agudos y recurrentes, precipitados unas veces por infecciones o excesiva ingesta proteica, y otras sin causa aparente. En las crisis, se asocian síntomas digestivos (vómitos cíclicos acetónicos) y neurológicos (signos extrapiramidales, ataxia y letargia progresiva que puede evolucionar al coma. (12)

Algunas de estas formas son oligosintomáticas (vértigo intermitente, ataxia truncal o trastornos de visión); excepcionalmente los pacientes pueden permanecer asintomáticos.

2.6 HALLAZGOS BIOQUÍMICOS:

Puede ser normal en períodos intercríticos. Los hallazgos más frecuentes especialmente en fase de descompensación pueden ser: - Acidosis metabólica (Bicarbonato < 15). - Cetonemia/Cetonuria, Hiperamonemia, a veces muy importante (> 500 $\mu\text{mol/L}$). -. La existencia de hiperglucemia con glucosuria puede hacer pensar en una diabetes neonatal. - Lactato normal o moderadamente elevado (> 3-5 mmol/L). - Calcio normal o ligeramente disminuido. - Función hepática normal/ligero incremento de enzimas hepáticas. Ante estos datos y con una clínica más o menos compatible se debe proceder a una serie de exámenes complementarios para llegar al diagnóstico definitivo. (29)

4. Exámenes bioquímicos específicos:

Estudio de metabolitos El diagnóstico inicial se basa en la identificación de los metabolitos característicos de cada enfermedad en fluidos biológicos. En AMM se acumulan el metilmalonato y el metilcitrato, presentes siempre en la orina de estos pacientes, así como el 3-OH-propionato y propionilglicina.

En sangre se encuentra aumentada también la C3-carnitina y en algunos casos se puede detectar metilmalonilcarnitina, así como de OLCFA. En los casos de

AMM combinada con homocistinuria se produce además hiperhomocisteinemia con hipometioninemia. (30)

Estudios genéticos en AMM:

Los 3 genes identificados hasta el momento son MUT (6q21), que codifica la metilmalonil-CoA mutasa; MMAA (4q31.1-2), responsable del grupo cblA; y MMAB (12q24), responsable del grupo cblB (14, 15) en AMM con homocistinuria tipo cblC: el gen MMACHC localizado en el cromosoma 1p34.1 . Se han descrito también numerosas mutaciones causantes de enfermedad en todos estos genes (31).

El diagnóstico de certeza se hace cuantificando la actividad enzimática de la enzima metilmalonil Co A mutasa en cultivo de fibroblastos de piel o de leucocitos, así como los estudios de biología molecular que definen la mutación específica. En la actualidad el diagnóstico se puede realizar, mediante el tamiz metabólico ampliado que incluya estudio de acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem. La detección y el tratamiento oportuno y temprano de AMM pueden evitar secuelas importantes como retraso mental y la muerte. (32)

Diagnóstico prenatal:

Actualmente se utiliza la combinación de técnicas diferentes: cuantificación de los metabolitos característicos en líquido amniótico, el estudio de la vía metabólica o de la actividad enzimática afectada, y/o el análisis de mutaciones, si se han identificado éstas en el caso índice. En AMM mediante la cuantificación de metilmalonato o metilcitrato, C3-carnitina, homocisteína en líquido amniótico; la determinación de la actividad metilmalonil-CoA mutasa en vellosidad corial o amniocitos; y/o el análisis de mutaciones en los genes MUT, MMAA, MMAB, MMACHC. (33)

2.7 TRATAMIENTO DE ACIDEMIA METILMALONICA.

En presentación neonatal y durante las descompensaciones constituye una urgencia vital.

Fase aguda: El inicio del tratamiento debe ser urgente por el peligro de daño neurológico irreversible o incluso la muerte. Para la eliminación rápida del sustrato tóxico y evitar la nueva producción de sustrato y el catabolismo. (34)

1.- Estabilizar al paciente.

Siguiendo los protocolos sistémicos y sistematizados establecidos: ventilatoria (valorar intubación temprana cuando hay depresión neurológica o riesgo potencial de edema cerebral por toxicidad metabólica); hemodinámica (considerar siempre deshidratación subclínica); y neurológica (hay que descartar edema cerebral en todo paciente con hiperamonemia o que persiste soporoso a pesar de la estabilización ventilatoria y hemodinámica).

2.- Tratar enérgicamente la deshidratación.

Desde su ingreso, todo paciente con AMM e historia de baja ingestión o de pérdidas de líquidos, debe ser considerado con una deshidratación mínima del 5%, clínica o subclínica, ya que los requerimientos basales en estos pacientes son mayores.

Los requerimientos hídricos deben ser calculados en base a: 1. el déficit; 2. los requerimientos calculados a 1.5 veces los basales para la edad, excepto cuando hay edema cerebral, hiperamonemia o anemia severa (<5 g/dL); y 3. las pérdidas.

3.- Tratar la acidosis vigorosamente:

Sin hiperamonemia:

Con inestabilidad hemodinámica, depresión miocárdica, $\text{HCO}_3^- < 6$ mEq/L o $\text{pH} < 7.0$: iniciar cargas con HCO_3^- a 1 mEq/kg/dosis en dilución 1:3.

Sin datos de inestabilidad hemodinámica: corrección de HCO_3^- hasta lograr una concentración sérica de 22 mEq/L para 24-48 horas, vigilando cada 8-12 horas.

Con hiperamonemia:

Con inestabilidad hemodinámica: iniciar cargas con HCO_3^- a 1 mEq/kg/dosis en dilución 1:3.

Sin inestabilidad hemodinámica: corrección lenta para 24-48 horas hasta lograr un pH entre 7.30 y 7.33, recordando que la acidosis leve tiene ligero efecto protector a nivel cerebral en el paciente con hiperamonemia.

Electrólitos séricos a requerimiento, excepto el sodio, que debe administrarse a dosis normales altas; tomar en cuenta que el paciente con hiperamonemia puede tener edema cerebral y que la corrección hidroelectrolítica puede ser causa de hiponatremia dilucional, lo que precipita o exacerba el edema cerebral. (35)

4.- Técnicas dialíticas: mantener una buena hidratación y forzar diuresis.

Si no es suficiente se deben emplear técnicas de depuración extrarrenal como diálisis peritoneal, hemodiafiltración, hemodiálisis. La elección de una u otra técnica depende de las disponibilidades y experiencia de cada hospital.

5.- Se debe emplear carnitina como detoxificador fisiológico a dosis elevadas: 200-400mg/kg/día.

6.- La hiperamonemia se clasifica en leve-moderada y responde a los depuradores de amonio habituales: Fenilbutirato Na: 400 mg/kg/d (vía oral). Benzoato Na: 400 mg/kg/d (ev/oral). (36)

Es preferible administrar uno sólo de ellos, para evitar las alteraciones electrolíticas que pueden ocasionar. El benzoato sódico es menos aconsejado por el teórico riesgo de depleción intramitocondrial del CoA.

Si el amonio es > 400 micromoles/l considerar Carbamilglutamato (100-250 mg/kg/d) que estimula la carbamil fosfato sintetasa(CPS) activando así el ciclo de la urea y promoviendo la detoxificación del amonio.(37)

MEDIDAS NUTRICIONALES:

A.- Inicialmente suspender el aporte proteico, para evitar la producción de sustratos patológico. Superada la fase aguda, en cuanto se normalicen los niveles de amonio y desciendan los ácidos orgánicos, debe de reintroducirse (no más de 48-72horas)

B.-Mantener un aporte calórico para favorecer el anabolismo.

En las fases iniciales, la alimentación parenteral es necesaria en la mayoría de los casos, aportando 100 cal/kg/día y subiendo hasta 120-150cal/kg/día

- Inducción al anabolismo: mediante nutrición con alto aporte energético de glucosa, lípidos y exento de proteínas durante un máximo de 48 horas con

alimentación parenteral o enteral continuo. Las proteínas se reintroducirán de manera progresiva, una vez que los niveles de amonio alcancen valores $\leq 100\mu\text{mol/L}$.

C.- Evitar la hiperglucemia asociando insulina 0.05-0.2 U/kg/hr.(38)

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO:

Aporte calórico adecuado con limitación proteica, es decir la máxima cantidad de proteínas que no altera la gasometría o el amonio. Si la limitación proteica se encuentra en los mínimos proteicos imprescindibles o por debajo de ellos es necesario el empleo de un suplemento proteico exento de los aminoácidos precursores: valina, isoleucina, treonina y metionina.(39)

Empleo de cofactores y detoxificadores:

1.- Hidroxicobalamina (1-5mg/semana IM).

2.-Carnitina a 30-50mg/kg/día.

A.- Reducir los metabolitos tóxicos con aporte proteico modificado

B.- Lograr un estado nutricional correcto y un desarrollo pondo estatural y cognitivo óptimo. Se deberá evitar catabolismo.

C.- La vía oral con tomas frecuentes es la ideal, aunque al inicio hay anorexia y se recurre a la alimentación enteral nocturna. (40)

La dieta debe contener 120-140 Kcal/kg/día con un aporte de 50% de grasas, 40% de hidratos de carbono y 10% de mezcla de proteínas preferentemente naturales. El aporte energético elevado es fundamental para conseguir un adecuado incremento ponderal.

Ingesta proteica limitada con restricción de aminoácidos de cadena ramificada. Se individualiza para cada paciente, para lograr un balance nitrogenado (+) y habitualmente es entre 0.75 a 1.5 g/kg/día

Las fórmulas en la práctica son mal aceptadas por su sabor, y en su preparación se indica un adecuado aporte hídrico (0.7-0.9Kcal/ml) y osmolaridad ($<450\text{mosmol/kg}$) para evitar deshidratación (41)

3.- JUSTIFICACION:

Trascendencia, vulnerabilidad, impacto potencial, falta de conocimiento, posibles soluciones, ante pacientes con acidemia metilmalónica.

La acidemia metilmalónica es una enfermedad metabólica que pertenece al grupo de las acidemias orgánicas, las que se reportan con una incidencia mundial de 1: 48,000 a 1: 61,000 recién nacidos vivos;

En México no hay estudios que reporten su incidencia, sin embargo existen estudios que nos ayudan a afirmar que la acidemia metilmalónica es la más frecuente de las acidemias orgánicas esto avalado por el Instituto Nacional De Pediatría donde se reportaron 102 Casos de acidemias orgánicas correspondiendo 54 casos de acidemia metilmalónica dando como resultado 52% de los casos. Así también En CMN la raza se realiza estudio sobre acidemias orgánicas en julio de 2014 donde se reportan 11 casos en 2014 de los cuales el 60 % corresponde a acidemia metilmalónica.

Recordar entonces que los datos clínicos son inespecíficos por lo que es de vital importancia hacer énfasis en la sospecha diagnóstica así en cuanto a los hallazgos bioquímicos como acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, hiperamonemia, hipoglucemia, pancitopenia y eliminación de ácidos carboxílicos nos ayudan a pensar en este tipo de acidemia, por lo que es importante que los médicos pediatras de segundo y tercer nivel tengan conocimiento de dicha enfermedad, lo que evitaría retraso en el diagnóstico y complicaciones severas como daño neurológico irreversible.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La acidemia metilmalónica es la más frecuente de las acidemias orgánicas reportadas tanto a nivel internacional como en nuestro medio, es parte de los errores innatos del metabolismo que de no tener un diagnóstico oportuno conlleva a consecuencias catastróficas entre ellos coma y muerte prematura del paciente, de ahí la transcendencia de conocer su cuadro clínico inicial, predominio de sexo, relación genética, tipo de herencia, penetrancia y endogamia, de tal suerte que una vez establecido nuestra sospecha de forma clínica , se tendrán las bases para realizar una confirmación diagnóstica oportuna según los hallazgos bioquímicos. Exhortando a que el médico pediatra de primer y segundo nivel tenga en cuenta esta patología se familiarice con su forma de presentación clínica y los hallazgos bioquímicos esperados, para que se dé un tratamiento específico y oportuno, evitando así consecuencias graves del paciente o muerte prematura del mismo.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de la acidemia metilmalónica en pacientes pediátricos que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica, del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social?

6.- OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características clínicas y bioquímicas de la acidemia metilmalónica en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

6.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar el género en el que más frecuente se presenta la acidemia metilmalónica en pacientes pediátricos.
2. Determinar media de edad en el que se dan más frecuentemente las acidemia metilmalónica en pacientes pediátricos.
3. Conocer las características clínicas de la acidemia metilmalónica.
4. Conocer los datos bioquímicos de las acidemia metilmalónica al momento del diagnóstico de los pacientes pediátricos.
5. Conocer la evolución de los pacientes con y sin tratamiento.
6. Determinar la sobrevida de los pacientes con acidemia metilmalónica.

7.- HIPOTESIS

No requiere por tratarse de un estudio descriptivo, observacional y retrolectivo.

8.- MATERIALES Y METODOS

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal

Observacional

Descriptivo

Retrolectivo

8.2- UBICACIÓN ESPACIO Y TIEMPO:

Estudio unicentrico que se realizó en el servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del CMN "La Raza", se incluyó la información de los expedientes de los pacientes con diagnósticos de acidemia metilmalónica en el periodo de enero de 2007 a enero de 2017.

8.3.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

ENTRADA

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Expedientes de pacientes de 0 años a 15 años 11 meses.
2. Género masculino y femenino.
3. Diagnosticados de acidemia metilmalónica.
4. Expedientes de los Pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna pediátrica entre enero de 2007 a enero de 2017
5. Expedientes de los pacientes que firmaron consentimiento informado para uso del expediente.

CRITERIOS DE NO INCLUSION: No aplica

CRITERIOS DE EXCLUSION: Pacientes con expediente clínico incompleto, pacientes que no autorizan el uso de sus datos por medios del expediente clínico.

CRITERIOS DE ELIMINACION: No aplica.

8.4.- ESTRATEGIAS DE TRABAJO:

- Se realizó estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de pacientes con diagnóstico de acidemia metilmalónica del Hospital general, Gaudencio González Garza del Centro médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre enero de 2007 a enero de 2017.
- Se realizó la búsqueda de los expedientes de la que se recibió autorización por parte de los padres de familia. (anexo 2)
- Se llenaron las hoja de captura de datos (anexo 1)
- Se analizaron los datos
- Se presentaron los resultados por medio de gráficos.
- Se hicieron conclusiones pertinentes de la investigación.

8.5.- MARCO MUESTRAL:

8.5.1.- POBLACION; Pacientes pediátricos derechohabientes del IMSS que cumplieron con los criterios de selección.

8.5.2.- SUJETOS DE ESTUDIO: pacientes pediátricos derechohabientes del IMSS con diagnóstico de acidemia Metilmalónica en la unidad médica de alta especialidad, CMN la raza.

8.6.- UNIVERSO DE TRABAJO.

El estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad, con área de influencia en la población del norte de la Ciudad de México y los estados de México e Hidalgo. Donde se estudió a Pacientes pediátricos (0 años a 15 años 11 meses) de ambos sexos, que fueron derechohabientes del IMSS adscritos al CMR atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de enero de 2007 a enero de 2017.

8.7.- METODOLOGIA:

Para la realización del presente estudio se solicitó al servicio de Medicina Interna pediátrica el número de ingresos en los últimos 10 años de un periodo comprendido de Enero del 2007, a Enero del 2017; se dirigió una carta con atención al jefe del departamento de Archivo Clínico del Hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, solicitándole se nos permita el acceso para consultar los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de acidemia metilmalónica , en el periodo de tiempo antes mencionado, entregándole previamente una relación de los pacientes captados en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de nuestro hospital, dicha relación fue obtenida del censo de medicina interna pediátrica de pacientes con el diagnóstico de acidemia metilmalónica.

Una vez logrado el propósito se procedió a obtener los datos por medio del expediente clínico y bajo el formato 4.30.6 de consulta externa de seguimiento, así como historial de laboratorio e historia clínica pediátrica de los pacientes con

el diagnostico mencionado, se tomó en cuenta las variables que a continuación se describirán.

8.8.-TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se requiere ya que se trata de un estudio transversal, descriptivo y retrolectivo.

8.9.- VARIABLES DE ESTUDIO

No analítico

VARIABLES

INDEPENDIENTES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
EDAD	Estado de desarrollo corporal semejante al peso para a talla desde el punto de vista de los exámenes físicos y de la laboratorio a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica	Meses y/o años de los pacientes al momento del diagnóstico corroborados por datos de la historia clínica pediátrica.	cuantitativa continua	Meses y años. (42)
SEXO	Clasificación en hombre o mujer basada en características anatómicas y cromosómicas.	Determinación del género de cada paciente por características fenotípicas, la variable se obtendrá por medio del expediente clínico.	Nominal dicotómica	Masculino y femenino. (42)
PESO:	medida de fuerza gravitatoria, producida por la acción del campo gravitatorio por la unidad de masa, se representa como gramos y se expresa en newtons/kilogramo (N/kg) en el sistema	Determinación de masa corporal expresada por unidad de medida, kilogramos. Las variables serán obtenidas mediante el peso del paciente correspondiente en báscula calibrada	Cuantitativa continua.	Determinar el peso de pacientes expresado en kilogramos. (42)
TALLA.	Designa la altura de un individuo. Generalmente se expresa en centímetros y viene definida por factores genéticos y ambientales	Altura de un individuo expresada en centímetros obtenida por información del expediente clínico. Donde se utilizó técnica adecuada usando estadiómetro específico dependiendo de la edad del paciente.	cuantitativa continua	Talla en cm del paciente en estudio. (42)

DESNUTRICION	Estado patológico de distintos grados de seriedad y de distintas manifestaciones clínicas causado por la asimilación deficiente de alimentos por el organismo.	Clasificación del estado nutricional esperado según peso talla y género del paciente en base a gráficas obtenidas de la CDC, obteniendo por fórmula de Waterloo el déficit de peso esperado para edad y sexo, se englobarán como desnutrición (las clasificaciones de leve, moderado y severo) y no desnutrido.	Cualitativa nominal dicotómica	pacientes se clasificarán como desnutridos independientemente el grado y no desnutrido, si no presenta desnutrición al momento del diagnóstico (42)
LUGAR DE ORIGEN	Lugar de donde procede una persona o una cosa.	Determinación del sitio de procedencia de cada paciente obtenido mediante su ficha de identificación de la historia clínica pediátrica.	cualitativa Nominal	estados de república, municipios donde nace el paciente en estudio (42)
LUGAR DE RESIDENCIA	lugar en que la persona vive en el momento del censo, y en el que además, ha estado y tiene la intención de permanecer por algún tiempo por lo menos 12 meses.	Lugar donde una persona vive habitualmente, esta información será obtenida de la ficha de identificación de la historia clínica pediátrica	Cualitativa Nominal.	estado o municipio donde vive y se desarrolla el paciente en estudio (42)
ENDOGAMIA	Matrimonio, unión o reproducción entre individuos de ascendencia común, es decir de una misma familia, linaje o grupo.	Producto de la reproducción de padres estrechamente relacionados genéticamente. La variable se obtendrá mediante la historia clínica pediátrica.	Cualitativa Nominal dicotómica.	determinar si existe o no endogamia familiar (42)
PERFIL METABOLICO	Prueba de laboratorio confirmatoria que permite la detección oportuna de los errores innatos del metabolismo en niños recién nacidos posterior a sospecha por tamiz neonatal.	Prueba de laboratorio de carácter cualitativo que permite detectar errores innatos del metabolismo, mediante perfil metabólico ampliado de 16 elementos, los cuales se apoyarán del laboratorio de genética médica del hospital general CMN la raza.	cualitativa nominal dicotómica	Existe alteración en el perfil metabólico o no ante errores innatos del metabolismo. (42)

CONSANGUINIDAD	Parentesco que tienen dos o más personas con un antepasado próximo en común.	Dos personas que tienen un antepasado en común, la información se obtendrá mediante historia clínica pediátrica.	Nominal dicotómica	Existe o no consanguinidad de los padres del paciente en estudio (42)
RECHAZO AL ALIMENTO:	Rehúso a aceptar la alimentación.	Rehusar la ingesta de alimentos, la información se obtendrá del padecimiento actual de la historia clínica pediátrica	Nominal dicotómica	Existe o no rechazo a la alimentación al momento del diagnóstico (42)
VOMITO:	Expulsión violenta del contenido del estómago a través de la boca	Expulsión violenta del contenido del estómago a través de la boca, la información se obtendrá mediante los datos recabados en la historia clínica pediátrica.	Nominal dicotómica	presenta o no vomito al momento del diagnóstico (42)
RETRASO EN EL DESARROLLO:	Niños cuyo peso o talla yace significativamente por debajo de los valores correspondientes a otros niños de su misma edad y sexo	datos en cuenta a peso para edad, peso para talla, talla para la edad por debajo de lo esperado para niños de su misma edad y sexo, considerando también los hitos en el desarrollo, psicomotor y lenguaje esperados para la edad, la información se obtendrá mediante la historia clínica pediátrica,	Nominal dicotómica	existe o no retraso en el desarrollo del paciente al momento del diagnóstico (42)

<p>DIFICULTAD RESPIRATORIA:</p>	<p>Sensación de dificultad o incomodidad al respirar</p>	<p>Sensación de dificultad o incomodidad al respirar, evaluado mediante la clasificación de silverman Anderson estableciendo como dificultad respiratoria: desde leve a severa y como ausente si no presento manifestaciones clínicas, los datos serán obtenidos de la historia clínica pediátrica.</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Existe o no dificultad respiratoria en el paciente al momento del diagnóstico. (42)</p>
<p>HIPOTONIA MUSCULAR:</p>	<p>Disminución del tono muscular en reposo.</p>	<p>Disminución del tono muscular en reposo, se valorara mediante la escala de Oxford, correspondiendo a positividad cualquier alteración en la fuerza, y sin datos de hipotonía muscular si es se encontraba con fuerza muscular conservada., se obtendrán los datos de la historia clínica pediátrica.</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>existe o no hipotonía muscular en el paciente al momento del diagnóstico (42)</p>
<p>LETARGIA</p>	<p>Estado patológico caracterizado por la relajación muscular, la anulación de la sensibilidad y el dominio de un sueño profundo.</p>	<p>Sueño profundo y continuo, con respuesta a estímulos dolorosos, la información se obtendrá de la historia clínica pediátrica específica de cada paciente en estudio.</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Existe o no letargia en el paciente al momento del diagnóstico. (42)</p>

DESHIDRATACION	Extracción del agua que contiene una sustancia, un organismo o un tejido vivo.	Estado clínico consecutivo a la pérdida de agua y solutos donde se valoró de acuerdo a la escala de la OMS en base a las manifestaciones clínicas en leve moderada y severa, la información fue obtenida de la historia clínica pediátrica considerándola como positivo si existía deshidratación (leve, modera y severa) y sin deshidratación.	Cualitativa nominal dicotómica.	existe o no deshidratación al momento del diagnóstico (42)
CRISIS CONVULSIVAS	Descargas eléctrica neuronales anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos, y que se presentan de manera no provocada	Descarga sincrónica excesiva de un grupo neuronal, que dependiendo de su localización se manifiesta con síntomas motores, sensitivos, autonómicos, de carácter psíquico con o sin pérdida de conciencia. Utilizando como evidencia clínica la descripción de crisis convulsivas en la historia clínica o bien corroborados por estudio electroencefalográfico.	Nominal dicotómica	existe o no crisis convulsivas al momento del diagnóstico (42)
COMA	Estado grave de pérdida de conciencia que puede resultar de una gran variedad de condiciones.	Alteración grave del grado de conciencia por afectación del córtex cerebral y/o el sistema reticular ascendente valorado mediante la historia clínica pediátrica	Nominal dicotómica	existe o no coma en el paciente al momento del diagnóstico (42)

MACROCEFALIA	Alteración en la cual la circunferencia de la cabeza es más grande que el promedio correspondiente a la edad y el sexo del bebé o del niño	Perímetro o circunferencia craneal por encima de la media de esa edad y sexo en 2 desviaciones estándar o es mayor que el percentil 98. Establecido de acuerdo a tablas percentilares de la CDC de acuerdo al perímetro cefálico expresado en centímetros esperado para la edad	Nominal dicotómica	Existe o no macrocefalia en el paciente al momento del diagnóstico (42)
ACIDOSIS METABOLICA.	Trastorno ácido base caracterizado por un incremento en la acidez del plasma sanguíneo y es, por lo general, una manifestación de trastornos metabólicos en el organismo.	Reducción primaria de la concentración de HCO ₃ ⁻ menor de 16, típicamente con descenso compensador de la Pco ₂ obteniendo muestra de sangre arterial especificando datos de acidosis por pH menor de 7.35 con bicarbonato menor de 16.	Nominal dicotómica	existe o no acidosis metabólica en el paciente al momento del diagnóstico (43)
HIPERGLUCEMIA	Condición que se manifiesta por un aumento del nivel de azúcar en la sangre.	Concentración sérica de glucosa mayor a 150 mg/dl obtenido mediante determinación sérica en ayuno procesados por el laboratorio del hospital general CMN la raza bajo control de calidad	Nominal dicotómica	existe o no hiperglucemia en el paciente al momento del diagnóstico (44)
HIPOGLUCEMIA	Concentración lo suficientemente baja de glucosa plasmática como para causar síntomas y/o signos de alteración de la función cerebral.	Cifras de glucosa en sangre inferiores a 45mg/dl a cualquier edad obtenido bajo toma sérica y procesada en laboratorio de CMN la raza H.G bajo control de calidad	Nominal dicotómica	existe o no hipoglucemia al momento del diagnóstico (45)

HIPERAMONEMIA	Concentraciones elevadas de amonio en la sangre.	Se considera hiperamonemia cuando el Recién Nacido presenta valores de amonio mayores de 110 micromoles/l, en determinaciones inmediatas bajo toma de muestra por punción y procesados en laboratorio de CMN la raza HG, bajo control de calidad,	Nominal dicotómica	Existe o no hiperamonemia al momento del diagnóstico (46)
CETONURIA	Alta concentración de cuerpos cetónicos en la orina.	Alta concentración de cuerpos cetónicos en la orina, determinación por medio de examen general de orina, determinando así las cruces dependiendo los cuerpos cetónicos encontrados en orina.	Nominal dicotómica	Presencia o no de cetonas en orina. (47)
HIPERNATREMIA	concentración de sodio en sangre mayor a 145 mEq/l	Concentración de sodio sérico mayor a 145 meq/l, la información se obtendrá del expediente clínico misma que se tomó por punción de sangre periférica, y se procesó en el laboratorio del hospital general de CMN la raza bajo los estándares de calidad del laboratorio.	Nominal dicotómica	existe o no hipernatremia en el paciente al momento del diagnóstico (48)
HIPOCALCEMIA	cálcio sérico menor de 8.5 mEq /lt	cálcio sérico menor de 8.5 mEq/lt, la información se obtendrá del expediente clínico misma que se tomó por punción de sangre periférica, y se procesó en el laboratorio del hospital general de CMN la raza bajo los estándares de calidad del laboratorio.	Nominal dicotómica	existe o no hipocalcemia en el paciente al momento del diagnóstico 49)

<p>ANEMIA</p>	<p>disminución de la cantidad de hemoglobina esperada para edad y sexo,</p>	<p>Disminución de la cantidad de hemoglobina esperada para edad y sexo, la información se obtendrá del expediente clínico el estudio se tomó por punción de sangre periférica, y se procesó en el laboratorio del hospital general de CMN la raza bajo los estándares de calidad del laboratorio, los resultados se valoraran según las guías de hematología pediátrica de la asociación americana de pediátrica</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>existe o no bioquímicamente datos de anemia al momento del diagnóstico (50)</p>
<p>TROMBOCITOPENIA</p>	<p>Disminución de la cuenta plaquetaria por debajo de 150.000 en determinación sérica</p>	<p>Disminución de la cuenta plaquetaria por debajo de 150.000 en determinación sérica, la información se obtendrá del expediente clínico misma que se tomó por punción de sangre periférica, y se procesó en el laboratorio del hospital general de CMN la raza bajo los estándares de calidad del laboratorio, los resultados se valoraran según las guías de hematología pediátrica de la asociación americana de pediátrica</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>existe o no trombocitopenia en el paciente al momento del diagnóstico (51)</p>
<p>LEUCOPENIA</p>	<p>Disminución de la cantidad de leucocitos en sangre por debajo de lo normalmente esperado para la edad.</p>	<p>Disminución de la cantidad de leucocitos en sangre por debajo de 1000 leucocitos totales. la información se obtendrá del expediente clínico misma que se tomó por punción de sangre periférica, y se procesó en el laboratorio del hospital general de CMN la raza bajo los estándares de calidad del laboratorio.</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>determinar la cantidad de leucocitos en sangre del paciente en estudio (52)</p>

PANCITOPENIA	disminución de los niveles séricos en las 3 líneas celulares, (glóbulos rojos, blancos y plaquetas)	Disminución de los niveles séricos en las 3 líneas celulares, (glóbulos rojos, blancos y plaquetas) la información se obtendrá del expediente clínico misma que se tomó por punción de sangre periférica, y se procesó en el laboratorio del hospital general de CMN la raza bajo los estándares de calidad del laboratorio.	Nominal dicotómica	Tiene o no pancitopenia el paciente al momento del diagnóstico. (53)
ÁCIDO LÁCTICO	El ácido láctico se produce principalmente en las células musculares y en los glóbulos rojos. Dicho ácido se forma cuando el cuerpo descompone carbohidratos para utilizarlos como energía durante momentos de niveles bajos de oxígeno.	sustancia producida por el organismo en anaerobiosis, se determinó a nivel sérico por estudio gasométrico en sangre venosa	Nominal dicotómica	Tiene o no ácido láctico detectable el paciente al momento del diagnóstico. (42)
ÁCIDO 3-METILCROTONILGLICINA	La deficiencia de una enzima (metilcrotonil CoA carboxilasa (MCC), que da lugar al ácido 3-metilcrotonico. Este ácido se conjuga con la glicina y se elimina en orina en forma de metilcrotonilglicina.	Detección de ácido 3 metilcrotonilglicina en orina, procesado por muestra única de orina en laboratorio CVC de análisis clínicos y genéticos mismos que fueron cubiertos en el 100% por parte del IMSS.	Nominal dicotómica	tiene o no presencia de ácido 3 metilcrotonilglicina (54)
ÁCIDO 3 HIDROXIPROPIONATO	Compuesto orgánico que detectado en orina es de ayuda para el diagnóstico de acidemias orgánicas, especialmente metilmalónica. Por deficiencia de metilmalonil co A. mutasa.	Detección en orina de producto orgánico relacionado al diagnóstico de acidemia metilmalónica, procesado por muestra única de orina en laboratorio CVC de análisis clínicos y genéticos de forma subrogada cubiertos al 100% por parte de IMSS	Nominal dicotómica	Está o no presente al momento del diagnóstico el ácido 3 hidroxipropionico o al momento del diagnóstico (55)

ÁCIDO METILCITRATO;	La deficiencia de B12 o defecto de esta enzima, crea una reserva secundaria de propionil-CoA siendo sustrato y sustituido por el acetyl-CoA en la reacción del citrato sintasa para formar metil-citrato.	Presencia de ácido metilcitrato procesado por muestra única de orina en laboratorio CVC de análisis clínicos y genéticos de forma subrogada al 100% con pago por el IMSS	Nominal dicotómica	Está presente o no el ácido metilcitrato en orina al momento del diagnóstico. (55)
----------------------------	---	--	--------------------	--

9.- ANALISIS ESTADISTICO:

La estadística descriptiva se realizó con medidas de tendencia central y dispersión, observando frecuencia y porcentajes de cada una de las manifestaciones clínicas y parámetros bioquímicos obtenidos de la población en estudio. Las variables cualitativas se representaron mediante porcentaje y números absolutos. Las cuantitativas, mediante promedio y desviación estándar si presentan distribución similar a la curva normal.

10.- RECURSOS:

10.1.- RECURSOS HUMANOS: El proyecto de investigación se realizó con los recursos humanos del Hospital General Gaudencio González Garza de la UMAE CMR IMSS. Dado que se cuenta con pediatras capacitados (Investigador principal) y personal competente, así como residentes de la especialidad de Pediatría Médica, (investigador asociado).

10.2.- RECURSOS ECONOMICOS: La presente investigación se realizó con los propios recursos económicos del Hospital, ya que no requiere de financiamiento y apoyo de otras instituciones.

10.3.- RECURSOS MATERIALES: En nuestro Hospital se cuenta con un archivo clínico que proporcionó los expedientes de los pacientes incluidos en el presente estudio de investigación donde se incluyeron a los pacientes pediátricos de 0 años a 15años 11 meses años en el periodo comprendido entre enero de 2007 a enero de 2017.

11.- FACTIBILIDAD: el estudio fue factible por que se cuenta con la información de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de acidemia metilmalónica mismos que fueron vistos por el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE CMN La Raza.

12.- DIFUSIÓN: Esta investigación servirá para fines de titulación, a manera de tesis de posgrado de la especialidad de Pediatría Médica. Publicación de un artículo medico en revista médica.

13.- DESCRIPCION DE RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes clínicos del servicio de medicina interna del Hospital General “Gaudencio González Garza” Del Centro Médico Nacional La Raza; dentro del estudio se incluyeron a pacientes con diagnósticos de acidemia metilmalónica en el lapso comprendido de enero 2007 a enero de 2017.

De los cuales se encontraron 200 pacientes con el diagnóstico de EIM; dentro de nuestro estudio se reportaron 11 casos correspondientes a acidemias orgánicas; siendo 7 pacientes diagnosticados como acidemia metilmalónica (64%), 1 paciente como acidemia propionica (9%), 2 por deficiencia de biotinidasa (18%) y 1 paciente por deficiencia de holocarboxilasa sintetasa (9%).

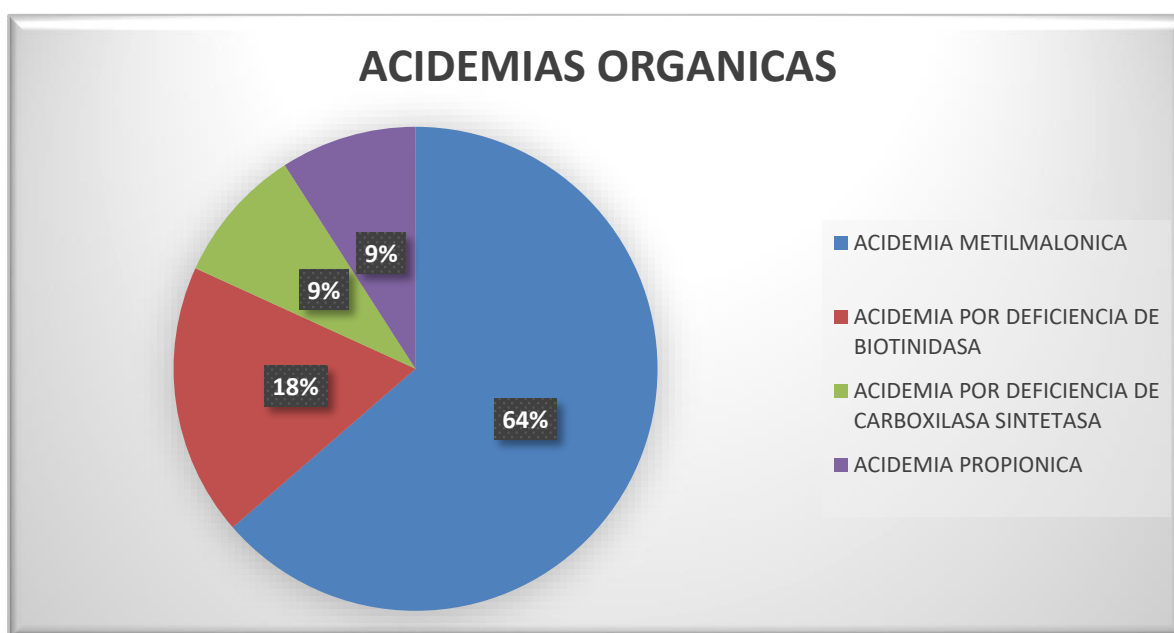


Grafico 1. Frecuencia de acidemia metilmalónica en comparación con acidemias orgánicas en “CMN La Raza”

La acidemia metilmalónica en términos generales, por distribución de género, resulta de la siguiente manera; total de pacientes 7 diagnosticados en nuestro centro hospitalario de enero 2007 a enero 2017, de los cuales 4 pacientes son masculinos y 3 pacientes del género femenino que corresponden a una relación 4 a 3.

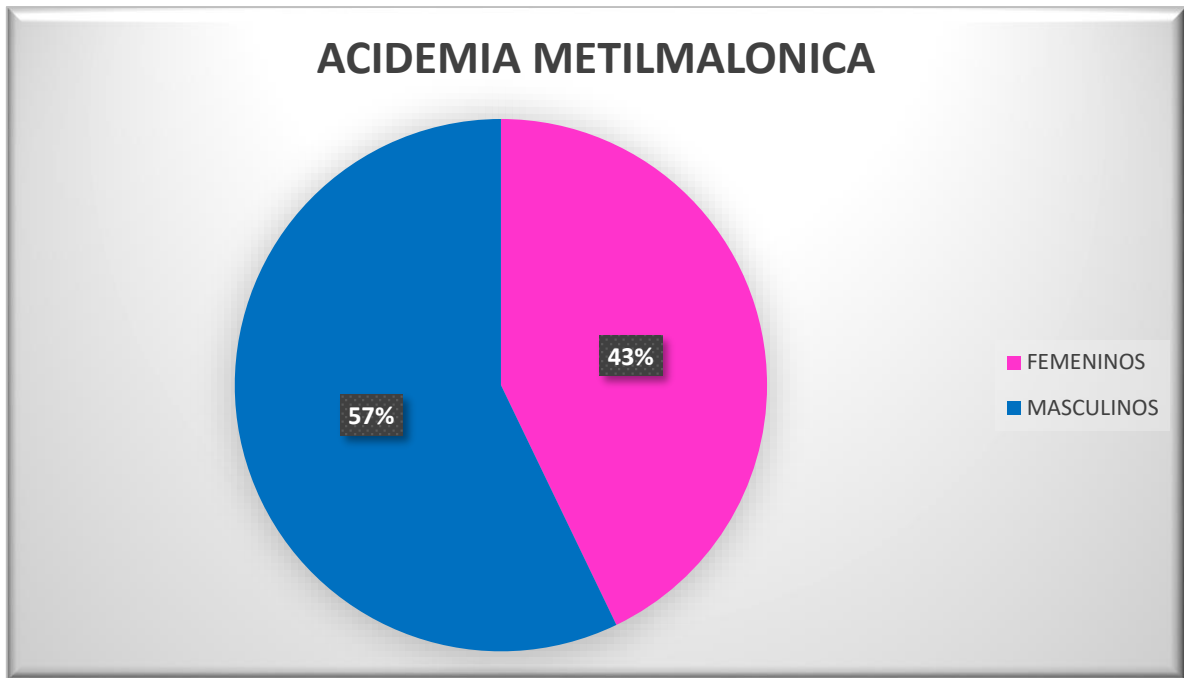


Grafico 2. Distribución por género de pacientes con diagnóstico de acidemia metilmalónica.

El rango de edad al momento del diagnóstico, para fines de estudio se clasificaron de la siguiente forma: menores de 1 mes de edad total de 2 pacientes, de 1 mes a 3 meses de edad con total de 2 pacientes, pacientes de 3 a 6 meses así como de 6 meses a 9 meses total de 0 pacientes, de 9 meses a 12 meses 1 paciente; con rango de edad de 1 a 5 años un total de 2 pacientes.

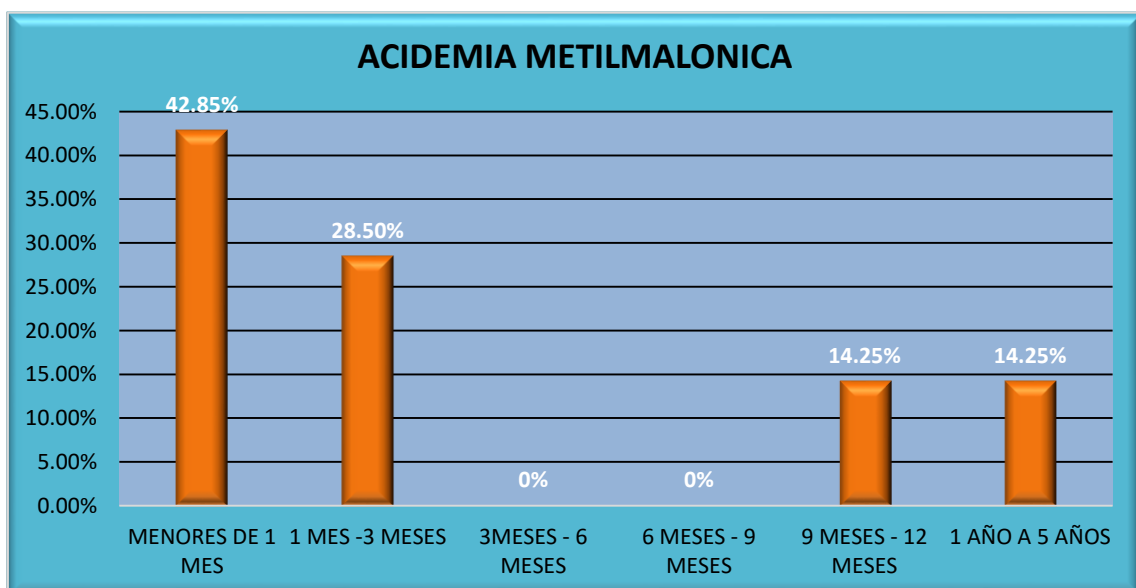


Grafico 3. Muestra la incidencia de acidemia metilmalónica por rango de edad.

Solo se encontró un caso donde existía consanguinidad (relación tío-sobrino) de los cuales uno de ellos se diagnosticó AMM a los 2 años 6 meses de edad, y en el hermano menor al mes de vida.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Dentro de los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico se encuentra que la hipotonía muscular estuvo presente en 6 de los 7 pacientes, en segunda relevancia el rechazo del alimento, vomito, retraso en el desarrollo psicomotor, dificultad respiratoria, letargia, deshidratación en 5 de 7 pacientes; quedando en tercer lugar con un hallazgo de 4 de 7 pacientes la presencia de eventos convulsivos, como cuarta estancia se encontraron coma y endogamia manifestado en 2 pacientes de 7- cabe mencionar que macrocefalia en este estudio tuvo una manifestación en 0 pacientes.

VARIABLE	POSITIVOS	PORCENTAJE
Hipotonía muscular	6	85.70%
Rechazo al alimento	5	71.50%
Vómito	5	71.50%
Retraso en el desarrollo	5	71.50%
Dificultad respiratoria	5	71.50%
Letargia	5	71.50%
Deshidratación	5	71.50%
Crisis convulsivas	4	57.15%
Endogamia	2	28.50%
Coma	2	28.50%
Macrocefalia	0	0%

Tabla 1. Hallazgos clínicos en los pacientes con acidemia metilmalónica en el CMN La Raza

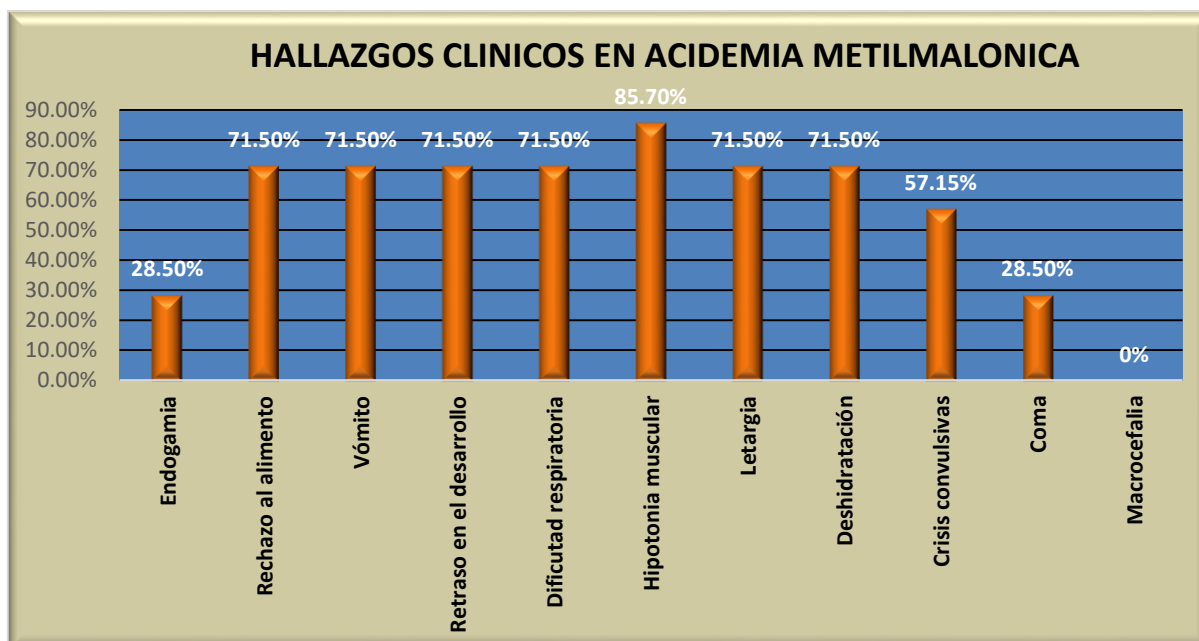


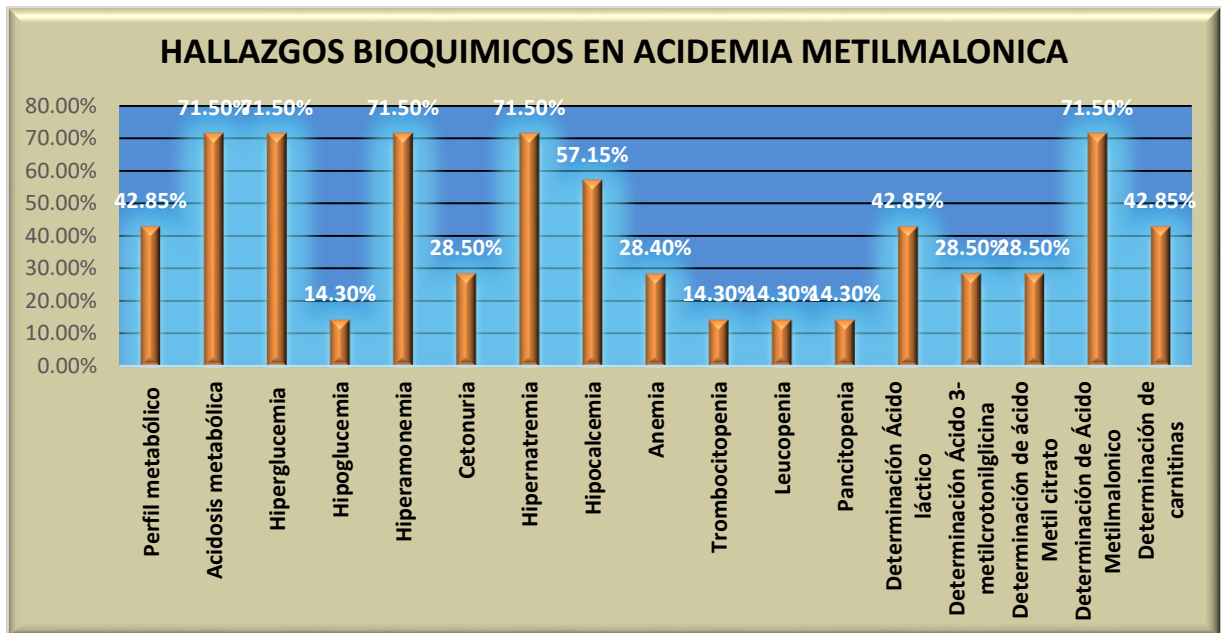
Grafico 4. Porcentaje de hallazgos clínicos al momento del diagnóstico en pacientes con acidemia metilmalónica.

MANIFESTACIONES BIOQUIMICAS:

Dentro de los hallazgos bioquímicos de acidemia metilmalónica se reporta que la acidosis metabólica, hiperglucemia, hiperamonemia, hipernatremia y la determinación de ácido metilmalónico en orina se encontraron en 5 pacientes de 7, en segundo lugar se encontró hipocalcemia manifestado en 4 de 7 pacientes, en tercer lugar en orden de frecuencia en nuestro estudio se encontró ácido láctico en muestra urinaria, y acilcarnitas (C3) por determinación sérica en 3 de 7 pacientes. Se reportó en 2 pacientes de 7 pacientes del estudio cetonuria, determinación de Ácido 3-metilcrotonilglicina, ácido Metil citrato en orina y anemia. Se encontró trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e hipoglucemia en 1 de 7 pacientes.

VARIABLE	POSITIVOS	PORCENTAJE
Hiperamonemia	5	71.50%
Acidosis metabólica	5	71.50%
Hiperglucemia	5	71.50%
Hipernatremia	5	71.50%
Determinación de Ácido Metilmalónico	5	71.50%
Hipocalcemia	4	57.15%
Determinación de acilcarnitinas (C3)	3	42.85%
Perfil metabólico	3	42.85%
Determinación Ácido láctico	3	42.85%
Cetonuria	2	28.50%
Anemia	2	28.50%
Determinación Ácido 3- metilcrotonilglicina	2	28.50%
Determinación de ácido Metil citrato	2	28.50%
Trombocitopenia	1	14.30%
Leucopenia	1	14.30%
Pancitopenia	1	14.30%
Hipoglucemia	1	14.30%

Tabla 2. Número de pacientes y porcentaje con manifestaciones bioquímicas positivas de acidemia metilmalónica en CMN La Raza



Grafica 5. Muestra el porcentaje de Hallazgos bioquímicos de pacientes con acidemia metilmalónica en CMN a Raza.

De los 7 pacientes 5 contaron con determinación de ácido metilmalónico en orina dando el diagnóstico como positivo, 1 de los pacientes contaba con diagnóstico molecular, 4 casos fueron diagnosticados en otra unidad médica, llegando a nuestro centro como referencia de los mismos para seguimiento y control de la enfermedad.

Dentro de la terapéutica empleada, durante la fase aguda o por descompensación metabólica, en 4 pacientes se requirió manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos, donde fallecieron 3 pacientes, en esta fase de tratamiento en ninguno de los pacientes se requirió terapia de sustitución renal (diálisis o hemodiálisis) en la totalidad de los pacientes que requirieron manejo en cuidados intensivos se ofreció manejo avanzado de la vía aérea con ventilación mecánica indicada en uno de ellos por estatus epiléptico y en los otros 3 por la presencia de insuficiencia respiratoria persistente, pese al manejo médico, esta secundaria a descompensación metabólica.

Dentro del manejo de la fase crónica en su totalidad fueron tratados con formula propimex (formula libre de metionina, valina y baja en isoleucina y treonina), levocarnitina, así como coenzima a base de hidroxicobalamina, biotina, benzoato de sodio y arginina; de los 7 pacientes solo 4/7 se encuentran vivos con dicho

diagnóstico, 2/7 con respuesta excelente al tratamiento, y 1/7 restante con progresión de la enfermedad, actualmente con graves secuelas neurológicas.

14.- DISCUSION:

Este trabajo nos brinda información sobre las características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas de este trastorno comprendido en el periodo de enero 2007 a enero de 2017, en la UMAE del Centro Médico Nacional, "La Raza".

Encontrándose en base a la estadística y de acuerdo a los pacientes que llevan seguimiento en nuestro centro hospitalario, se confirma que la acidemia metilmalónica es la más frecuente, apoyando lo descrito en la literatura internacional y nacional. 6,7.

En base a los resultados de este estudio se demostró que la afección hombre mujer es de 4.3 afectando más al sexo masculino.

El rango de edad al momento del diagnóstico en nuestro centro hospitalario fue en pacientes menores de 3 meses en el 70% de la población en estudio principalmente antes del primer mes de vida.

En este estudio, los datos cardinales para el diagnóstico fue la presencia de hipotonía muscular presente en el 85.7% de los pacientes, las manifestaciones de rechazo al alimento, vomito, retraso global del desarrollo, dificultad respiratoria, letargia, deshidratación y coma se manifestaron en el 71.5% de los pacientes. Este resultado es similar al reportado por Daisure Fujisawa y Col, M.P. Narayan y datos nacionales.

Los síntomas asociados fueron crisis convulsivas las cuales se reportaron en el 57.15% de los pacientes en estudio.

se pudieron consignar datos importantes como consanguinidad y endogamia encontrándose en un 28.5% de los pacientes

Macrocefalia como hallazgo clínico no se encontró en ninguno de los pacientes en estudio, la cual esta descrita en la literatura nacional e internacional.

Con relación a los datos bioquímicos, la presencia de acidosis metabólica, hiperglucemia, hiperamonemia, hipernatremia y la determinación de ácido metilmalónico en orina se presentaron en el 71.5% de los pacientes, la hipocalcemia se encontró en el 57.15% de los casos, se reportó perfil metabólico positivo de 16 elementos en 28.50% de los pacientes en estudio, así como determinación hiperlactatemia por medio de gasometría venosa, y determinación de acilcarnitinas (C3).

En el 28.5% de los pacientes se refiere cetonuria, determinación de Ácido 3-metilcrotonilglicina, ácido Metil citrato medido también en orina, anemia, según las guías de la academia americana de hematología adaptadas para edad y sexo. Y solo en el 14.3% de los pacientes, las variables de trombocitopenia, leucopenia pancitopenia e hipoglucemia.

En dos pacientes se encontró inmunodeficiencia mixta (humoral y de la fagocitosis), por lo que recibieron gammaglobulina y factor de transferencia.

Del total de los pacientes, 3 (42.85%) fallecieron, uno a los 4 meses de edad secundario a choque séptico y acidosis láctica, el segundo a los 5 años de edad por descompensación metabólica, pancitopenia y sepsis, y el ultimo finado a los 4 años de edad, por descompensación metabólica y falla orgánica múltiple. Los tres casos fueron secundarios por mal respuesta al tratamiento médico.

De los 4 pacientes que continúan en vigilancia por consulta externa, uno de ellos tiene 10 años y no ha presentado descompensación metabólica desde hace 4 años, con buen crecimiento y desarrollo, neurológicamente sin complicaciones. Uno de los pacientes presenta daño neurológico moderado, los pacientes restantes (2) 1 de ellos no acude desde hace 3 años y el otro desde hace 8 mese

15.- CONCLUSIONES:

La acidemia metilmalónica es una enfermedad rara, sin embargo la más frecuente en cuanto a la clasificación de las acidemias orgánicas, este tipo de enfermedades ameritan una sospecha oportuna para llegar a un diagnóstico temprano y proponer un tratamiento de instauración inmediata, ya que cursan con complicaciones graves que pueden conllevar a una muerte temprana, y en la mayoría de las veces sin diagnóstico específico, y sin asesoramiento genético familiar.

La acidemia metilmalónica es la acidemia orgánica más frecuente según reportes a nivel internacional y nacional, siendo la acidemia con mayor frecuencia diagnosticada en nuestro centro hospitalario.

La incidencia de las acidemias orgánicas se estipula entre 1:50,000 o 1:100,000 recién nacidos, dejando a la acidemia metilmalónica según reportes internacionales con incidencia de 1:48,000 o 1:61:000 recién nacidos vivos.

En México se desconoce la frecuencia exacta de esta enfermedad, en un estudio realizado en INP y publicado en 2013 se refiere con 53 casos en un período de 12 años, otro estudio en UMAE IMSS centro Médico la Raza en el servicio de genética en un período de 5 años se reporta 10 casos de acidemias orgánicas y una tesis realizada en 2014 en el servicio de medicina interna pediátrica se encontraron 10 casos por lo que se considera uno de los EIM más frecuentes. (3, 5)

En 2014 se realizó tesis con el título de características clínicas y epidemiológicas de las acidemias orgánicas en una unidad de alta especialidad en Centro Médico Nacional La Raza por el servicio de medicina interna pediátrica experiencia de 10 años de estudio, en el cual se reportan 11 casos de los cuales corresponden a acidemia metilmalónica 7 casos, deficiencia de biotinidasa 2 casos, y acidemia Propionica 1 caso, acidemia por deficiencia de holocarboxilasa sintetasa 1 caso. Corroborando en base a evidencia nacional que la acidemia metilmalónica es la más frecuente en nuestro medio.

En nuestro estudio se reportaron 7 casos de acidemia metilmalónica en el periodo comprendido de enero 2007 a enero de 2017 de los cuales 4 corresponden al sexo masculino y 3 al sexo femenino. Quedando relación de 4.3 siendo el más frecuente afectado el género masculino.

Se establecieron como síntoma principal en nuestro estudio la hipotonía muscular presente en el 85.7% de los pacientes, las manifestaciones de rechazo al alimento, vomito, retraso global del desarrollo, dificultad respiratoria, letargia, deshidratación y coma que se manifestaron en el 71.5% de los pacientes que corresponden a 5 de 7 pacientes involucrados en nuestro estudio quedo en segundo lugar de expresión en nuestro estudio, cabe mencionar que existía consanguinidad en 2 de los pacientes en estudio que pudo ser prevenible sin embargo no se contó con asesoramiento genético por lo que se afectó el segundo embarazo de la pareja referida.

Dentro de las manifestaciones bioquímicas se encontraron acidosis metabólica, hiperglucemia, hiperamonemia, hipernatremia y la determinación de ácido metilmalónico en orina se presentaron en el 71.5% de los pacientes, la hipocalcemia se encontró en el 57.15% de los casos, se reportó tamiz metabólico positivo de 16 elementos en 28.50% de los pacientes en estudio, así como determinación de ácido láctico por medio de gasometría venosa, y determinación de carnitinas.

En el 28.5% de los pacientes se refiere cetonuria por medio de determinación en orina, determinación de Ácido 3-metilcrotonilglicina, ácido Metil citrato y anemia. Solo en el 14.3% de los pacientes se encontró trombocitopenia, leucopenia pancitopenia e hipoglucemia. Esto involucra la aidez del clínico en sospechar en la posibilidad diagnóstica, ya que como vemos se corresponden a hallazgos bioquímicos de acidemias.

Es importante la medición de ácidos orgánicos en orina para establecer el diagnóstico de forma oportuna ante la sospecha de esta enfermedad, ya que el tiempo de retraso en el inicio de tratamiento predice su futuro en la salud del menor. Presentando descompensación metabólica grave en breve que incluso comprometen la vida del paciente.

Por lo anterior es importante sospechar en esta patología, en las primeras manifestaciones clínicas: que fueron las que se corroboraron en nuestro estudio,

hipotonía muscular, rechazo de alimento, vomito, crisis convulsivas, retraso global del desarrollo, al encontrar dichos hallazgos en todo recién nacido es imperativo la búsqueda intencionada de acidosis metabólica e hiperamonemia como hallazgos paraclínicos de forma práctica de rutina ante la sospecha de acidemia orgánica, corroborando de forma directa el diagnostico específico una vez instaurado el tratamiento en la clasificación de la misma.

16.- CONSIDERACIONES ETICAS:

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos de la investigación científica en seres humanos, establecido en la Asamblea Médica Mundial de la declaración de Helsinki en Finlandia junio de 1964, y enmendada por la 29 asamblea medica Mundial de Tokio Japón octubre de 1975; 35va asamblea Medica Mundial de Venecia, Italia en octubre de 1983 y 41va asamblea Medica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989, Ni en la última revisión de la 48va asamblea de Somerset West, sudafrica, octubre de 1996, y la 52va asamblea general de Edimburgo, escocia; octubre de 2000.

Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington del 2002. Nota de clarificación párrafo 30, agregada por la asamblea de la AMM, Tokio 2004, y la 59 asamblea general, Seúl, korea en octubre del 2008, así como la ley general de Salud de la República Mexicana.

Por otra parte la investigación se apega a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud publicada DOF 27-01-2017; y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Esta investigación no trasgrede, el principio del respeto a las personas, de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica, ya que se apegara a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos , en materia de investigación para la salud (Título quinto) y las normad dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro social para este mismo fin.

18. – BIBLIOGRAFÍA:

1. Garg U, Dasouki M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders: Clinical and laboratory aspects. Clin Biochem. 2006; 39(4):315–320.
2. Pérez C, Cerdá SB, Merinero CM. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas”. En P. Sanjurjo y A. Baldellou (eds.) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 2006, 2ª ed., ISBN: 84-8473-478-1: 393-406.
3. Rodriguez C, Young SA. Acidemia metilmalónica: diagnóstico temprano y oportuno: Presentación de un caso; Acta de Pediatría de México Vol 27 No 5 Septiembre-Octubre 2006
- 4- Ibarra GI, Fernandez LC, Belmont MI. Características de los Errores Innatos Del Metabolismo Intermedio En pacientes mexicanos, México Elsevier 2013.
- 5.- Santana Velez X, Ruiz D. Frecuencia de errores innatos del metabolismo diagnosticados en el CMN La Raza del 2005 al 2010”, [tesis de posgrado para obtener el título de genética médica]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2010. [Citada en octubre de 2010] 66 p.
6. Scriver CH, Beaudet MD, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. Editorial McGraw-Hill, New York, 8th Edition 2011, 2165-2194
- 7.- Ruiz Velez JA, Vega Ramírez ME. Características clínicas y epidemiológicas de acidemias orgánicas en una unidad de alta especialidad, en CMN la raza 2005 a 2010 [tesis de posgrado para obtener el título de médico pediatra]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2010 [citada en septiembre de 2010] 69p.
8. Vela AM, Ibarra GI, Olivares SZ, et al. Características clínicas y bioquímicas de pacientes mexicanos con acidemia metilmalónica. Bol Med Hosp Infant 2010; 60: 380-7
9. Colombo M, Cornejo M, Raimann E. Errores Innatos del metabolismo. Segunda edición actualizada. 2010. Editorial Universitaria. Capítulo 3. pag. 92-98.
10. Fernandez J, Saudubray JM, Van den Berghe G, et al. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment, 4 Ed. Germany: Springer; 2008. p. 245-62.

11. Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, 2011: 1327-1403.
12. Sweetman, L; Williams, JC. Branched Chain Organic Acidurias. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, 2011; 8th ed: 2125-2164.
13. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, et al. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2010; 28:415-23.
14. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, et al . Propionic acidemia revisited workshop report. *Clin Pediatr* 2014; 43:837-843.
15. Boulat O, Gradwohl M, Matos V, et al. Organic acids in the second morning urine in a healthy Swiss paediatric population. *Clin Chem Lab Med* 2013; 41: 1642-58.
16. Willard HF, Rosenberg LE. Inherited deficiencies of human methylmalonil CoA mutase activity: reduce affinity of mutant apoenzyme for adenosylcobalamin. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 78:927-934.
17. Martinez MA, Rincon A, Desviat LR, et al. Genetic analysis of three genes causing isolated methylmalonic acidemia: identification of 21 novel allelic variants. *Mol Genet Metab* 2010; 84:317-325.
18. Acquaviva C, Benoist JF, Pereira S, et al. Molecular Basics of Methylmalonyl CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut (o) and mut (-) forms of methylmalonic acidemia: identification of 29 novel mutations in the MUT gene. *Hum Mutat* 2010; 25:167-176.
19. Haas M, Chaplin M, Joy P, et al. Healthcare use and costs of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: screening versus no screening. *J Pediatr*. 2010; 151(2):121–6.
20. Goddard P. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) in the UK. *J Fam Health Care*. 2014; 14(4):90–2.
21. Oerton J, Downing M, Andresen BS, et al. Predictive value, clinical status and genotype of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) ascertained by screening at one week of age using electrospray tandem mass spectrometry of underivatized blood spots: findings from a UK multicenter. 2014; 14(4):90–2.

22. Deodato F, Boenzi S, Santorelli F, et al. Methylmalonic and Propionic Aciduria. *Am J Med Gen Part C*2010; 142C:104-22.
23. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, 2001: 1327- 1403.
- 24-Pampols T, Ribes, A. Enfermedades genético-metabólicas. En: González Sastre F (ed). *Bioquímica Clínica. Semiología y diagnóstico: interpretación de los datos de laboratorio*. Barcanova, 1994: 579-631.
25. Rogido M, Sola A. *Cuidados Especiales del Feto y del Recién Nacido*. Científica Interamericana, Buenos Aires, Argentina, 2002;pp1601-13.
26. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, et al. Methylmalonic and propionic acidemia: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:415-23
27. Berry GT. Inborn Errors of Carbohydrate, Ammonia, Amino Acid and Organic Acid Metabolism. En: Taeusch H, Ballard R, Gleason C.(eds): *Avery 's Diseases of the Newborn*. 8va ed. Elsevier Saunders, Pennsylvania, 2004;p217.
28. Nicolaidis P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998;78:508-1
29. Horster F, Hoffmann GF. Pathology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria - recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1071-1074.
30. Narayanan MP, Vaidyanathan K, Vinayan KP, et al. Diagnosis of Major Organic Acidurias in Children: Two Years Experience at a Tertiary Care Centre. *Ind J Clin Biochem* (Oct-Dec 2011) 26(4):347–353
31. Mahoney MJ, Bick D. Recent advances in the inherited methylmalonic acidemias. *Acta Paediatr Scand* 2007;76:689-96
- 32 Melo DR, Kowaltowski AJ, Wajner M, et al. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. *J Bioenerg Biomembr* 2011; 43(1):39-46
33. Acosta PB, Ryan AS. Functions of dietitians providing nutrition support to patients with inherited metabolic disorders. *J Am Diet Assoc* 1997, 97:783-6. 23.

34. Blau N, Hoffmann LJ, Clarke JTR. Physician's Guide to the treatment and Follow-up of Metabolic Diseases. Springer-Verlag, Berlin, 2006.
35. Blau N, Hoffmann, LJ, Clarke JTR. Physician's Guide to the treatment and Follow-up of Metabolic Diseases. Springer-Verlag, Berlin, 2010.
36. Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, y Valle, D (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York, 2001; 8th ed: 2165-2194.
37. Leonard JV, Walter JH, McKiernan PJ. The management of organic acidurias: the role of transplantation. *J Inher Metab Dis* 2010; 24:309-11.
38. Thomson GN, Chalmers RA, Walter JH, et al. The use of metronidazole to reduce plasma propionate concentration and urinary excretion of propionate metabolites in methylmalonic and propionic acidemia. *Eur J Pediatric*, 2010; 194:792-796.
39. Dobson CM, Wai T, Leclerc D, Wilson A, et al. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15554-15559
40. Owain M, Freehauf C, Bersntein L, et al. Growth hormone deficiency associated with methylmalonic aciduria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 17: 239-243
41. Yannicelli S. Nutrition management of patients with inherited disorders of organic acid metabolism. En: Acosta P, Nutrition management of patients with inherited Metabolic Disorders.
42. Dorland Diccionario Enciclopedia Ilustrado de Medicina, 28^a ed. Madrid. McGrawhill, interamericana; 2007
43. Delgado A, Arí stegui J. Deshidratación aguda. Principales trastornos del equilibrio ácido-base. EN: Cruz M. Tratado de Pediatría a.7ed. Barcelona: Espraxs; 2014 p.731-42
44. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373(9677):1798-807
45. Pérez MV, López-Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en la infancia. *Endocrinología y Nutrición*. 2016; 53: 493-509.

46. Clay A, Hainline B. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007; 132: 1368-78.
47. Chiasson JL, Jilwan N, Belanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2013; 168 (7): 859-66.
48. Adroque, HJ, Madias, NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1493. Lindner, G, Funk, GC, Schwarz, C, et al. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2009; 50:952
- 49 Yeates, KE, Singer, M, Morton, AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2009; 170:365.
50. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. *Tratado de Pediatría*. 18ª edición. McGraw-Hill-Interamericana; 2009
51. Kaushansky K, Roth GJ. Megakaryocytes and platelets. In *Wintrobe's clinical hematology*, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F and Glader B. 11th Edition, Lipincott Williams & Wilkins; Philadelphia. 2010; 486-526
- 52, Díaz C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *AnPediatr Contin* 2014; 2: 291-6
53. Sánchez MI, . Leucopenia, trombopenia, pancitopenia. En: *Manual de protocolos y actuación en urgencias*. Complejo hospitalario de Toledo.
54. Dantas MF, Suormala T, Randolph A, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newbornscreening. *Hum Mutat*. 2005;26:164
55. Bibi H, Gelman KZ, Baumgartner ER, et al. Transcobalamin II deficiency with methylmalonic aciduria in three sisters. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 765-772

19.- ANEXOS

19.1.- ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE ACIDEMIA METILMALÓNICA EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD UMAE "CMN LA RAZA".

Nombre _____
Cédula _____
Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: _____
Originario _____
Lugar de Residencia _____
Consanguinidad _____ Edad: _____

VARIABLE	SI	NO	OBSERVACIONES.
1. Endogamia			
2. Perfil metabólico			
3. Rechazo al alimento			
4. Vómito			
5. Retraso en el desarrollo			
6. Dificultad respiratoria			
7. Hipotonía muscular			
8. Letargia			
9. Deshidratación			
10. Crisis convulsivas			
11. Coma			
12. Macrocefalia			
13. Acidosis metabólica			
14. Hiperglucemia			
15. Hipoglucemia			
16. Hiperamonemia			
17. Acetonúria			
18. Hipernatremia			
19. Hipocalcemia			

20. Anemia			
21. Trombocitopenia			
22. Leucopenia			
23. Pancitopenia			
24. Determinación Ácido láctico			
25. Determinación Ácido 3- metilcrotonilglicina			
26. Determinación de ácido Metil citrato			



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE ACIDEMIA METIL MALÓNICA EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD UMAE "CMN LA RAZA".						
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA						
Lugar y fecha:	CIUDAD DE MEXICO; 2017						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	Esta enfermedad es un trastorno por el cual el cuerpo no puede descomponer ciertas proteínas y grasas. Provocando la acumulación de una sustancia llamada ácido metilmalónico en la sangre. Que de no tener un diagnóstico oportuno conlleva a complicaciones fatales entre ellos coma y muerte prematura del paciente, El objetivo del estudio es el de conocer su cuadro clínico inicial, así como encontrar los hallazgos de estudios de laboratorio más frecuentes para realizar una confirmación diagnóstica oportuna. Por consiguiente iniciar tratamiento específico para evitar las consecuencias graves de los pacientes y muerte prematura de los mismos.						
Procedimientos:	Se tomará la información de la historia clínica e historial de laboratorio que se encuentra en el expediente clínico individual.						
Posibles riesgos y molestias:	Su hijo no tendrá ningún riesgo o molestia, al tomar la información se garantizará el uso adecuado de sus datos.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Su hijo no tendrá beneficios directos, sin embargo contribuirá al diagnóstico y tratamiento oportuno de acidemia metilmalónica en el paciente pediátrico.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará posteriormente al termino del estudio						
Participación o retiro:	Estoy informado de que puedo cancelar la participación de mi hijo(a) en cualquier momento sin que eso afecte la atención medica de mi hijo(a)						
Privacidad y confidencialidad:	El investigador principal me ha dado seguridad de que los datos proporcionados en el cuestionario serán manejados en forma confidencial.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="0"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	NO APLICA						
Beneficios al término del estudio:	Contribuir en avances en investigación educativa.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dra. María Eugenia Vega Ramírez. email: maaruu_29_13@yahoo.com.mx Tel: 5574184521						
Colaboradores:	Dr. Gustavo Estrada Oregel. email: gesor10902023@gmail.com.mx cel: 44432077611						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx						

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

DR. GUSTAVO ESTRADA OREGEL R3 PEDIATRIA
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio. **Clave: 2810-009-013**