

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (UMAE)
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

**DEFICIENCIA DE CARBOXILASAS EN UNA UNIDAD DE ALTA
ESPECIALIDAD**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA:

MARIA DANIELA ENRIQUETA MUÑOZ TERRONES.

CIUDAD DE MEXICO, 2017



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.

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE: DRA MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ
MARICULA: 8297029
ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G. 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, COLONIA LA RAZA
DELEGACION AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MEXICO.
CORREO:

ALUMNO:

NOMBRE: MARIA DANIELA ENRIQUETA MUÑOZ TERRONES
MARICULA: 98317362
ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G. CMN LA RAZA
CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE DE 3 ER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23489 Y 23490
DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N, COLONIA LA RAZA
DELEGACION AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MEXICO.
CORREO: DANETERRONES@GMAIL.COM

SERVICIOS PARTICIPANTES
MEDICINA INTERNA PEDIATRICA
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

INDICE

Resumen	5
Marco Teórico	8
Justificación	16
Planteamiento del Problema	16
Objetivos	17
Hipótesis	17
Material y Métodos	17
Universo de Trabajo	18
Variables	19
Criterios de Inclusión/Exclusión y Eliminación	18
Organización de la Investigación	34
Consideraciones éticas y Factibilidad del estudio	36
Resultados	37
Discusión	40
Conclusiones	42
Bibliografía	43
Cronograma	49
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos	51

ABREVIATURAS

EMI	Error Innato del Metabolismo
TN	Tamiz Neonatal
AR	Autosómica Recesivo
AD	Tamiz metabólico
RLX	Tamiz neonatal ampliado
TM	Tamiz cualitativo
AO	Acidemias orgánicas
CoA	Coenzima A
RN	Recién nacido
AIV	Ácido Hidroxi- isovàlerico
CMN	Centro Médico Nacional
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
AMM	Academia metil malónica
AV	Academia isovàlerica
MS/MS	Espectometria de masas en tándem

DEFICIENCIA DE CARBOXILASAS EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD

RESUMEN.

Los errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas hereditarias, son defectos enzimáticos del metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono, ácidos grasos y del metabolismo de la energía mitocondrial dando lugar al funcionamiento inadecuado de una vía metabólica específica. Esta interferencia tiene varias consecuencias, entre las que se encuentran la deficiencia de un producto final específico o el acumulo excesivo de un substrato que puede ser tóxico. La mayoría de estas enfermedades son autosómicas recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómica dominante o ligada al cromosoma X; la base molecular es conocida en la mayoría de ellas y pueden, por tanto, ser susceptibles de diagnóstico prenatal para poblaciones en riesgo y de diagnóstico neonatal para el conjunto de la población. Los errores innatos del metabolismo (EIM) de manera aislada se podrían considerar como poco frecuentes, sin embargo, en conjunto, son tan comunes que representan un problema de Salud Pública. La investigación de la variabilidad genética ha contribuido al avance en los conocimientos de vías metabólicas. Las nuevas tecnologías como cromatografía, las técnicas electroforéticas de separación de proteínas, el desarrollo de la espectrometría de masas en tándem utilizando gotas de sangre en papel de filtro ha constituido un avance tecnológico muy importante en el tamizaje de los trastornos del metabolismo, la enzimología y técnicas de cultivos celulares han ayudado a detectar nuevos errores innatos del metabolismo. Se han descrito 1000 enfermedades metabólicas congénitas. La mayoría de los EIM se manifiestan en la edad pediátrica. Las acidemias orgánicas (AO) son un grupo de trastornos que pertenecen a los 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). La incidencia mundial estimada de las acidemias es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos. Se estima que la

deficiencia de holocarboxilasa es menor a 1: 200,000 recién nacidos vivos. 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

El presente trabajo se realizará en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS. Identificar la frecuencia de deficiencia de carboxilasa en una unidad de alta especialidad.

MATERIAL Y METODOS. Población: Expedientes de pacientes de ambos géneros de edad de recién nacidos hasta 16 años de edad con diagnóstico de deficiencia de carboxilasa en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza en un periodo comprendido de 10 años: de Enero del 2007, a Enero del 2017.

RESULTADOS: Se revisaron los expedientes clínicos del Servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, en un lapso comprendido de Enero del 2007 a Enero del 2017, encontrándose 4 casos de deficiencia de carboxilasas, donde se observa que el 50% de los casos corresponde al género masculino y el otro 50% al género femenino. El rango de edad que predominó al momento del diagnóstico fue de 0 a 1 año de edad en un 75% de los casos, y sólo una presentación tardía que representa el 25% del total. El retraso psicomotor fue el dato clínico que predominó reportándose en el 75% de los casos en el resto de las manifestaciones clínicas: se reporta su presentación en sólo un 25% entre las que se encuentran: vómito, rechazo a la vía oral, dificultad respiratoria, hipotonía, letargia, deshidratación, crisis convulsivas, coma. Dentro de los hallazgos encontrados en el laboratorio, se reportó en un 50% de los casos la presencia de acidosis metabólica, hiperamonemia, así como anemia, un 25% presentaron hiperglicemia, cetonuria,

así como anomalías en los niveles de ácido láctico. En el 100% de los pacientes se realizó determinación de ácido 3-metilcrotonilglicina así como determinación de ácido metilcitrato como prueba diagnóstica definitiva.

CONCLUSIONES: La deficiencia de carboxilasas pertenecen al grupo de enfermedades de errores innatos del metabolismo, que pueden ser detectadas mediante el tamiz neonatal ampliado. La edad de presentación más frecuente se encuentra entre los 0 a las 12 meses de edad. Las manifestaciones clínicas son variadas, inespecíficas y se requiere de un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico. La determinación de ácidos orgánicos en orina es indispensable en todo los pacientes con sospecha de deficiencia de carboxilasas para realizar el diagnóstico. Se trata de una enfermedad neurometabólica que dispone de un tratamiento sustitutivo eficaz y definitivo, cuyo diagnóstico temprano tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente, por lo que los médicos pediatras deben conocerla para la instauración de un tratamiento oportuno a fin de evitar secuelas neurológicas irreversibles o incluso la muerte.

MARCO TEORICO

DEFICIENCIA DE CARBOXILASAS EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son un grupo de trastornos genéticos hereditarios que afectan al metabolismo intermedio de los aminoácidos, los hidratos de carbono, los ácidos grasos y el metabolismo energético mitocondrial o del tráfico intracelular, dando lugar al funcionamiento inadecuado de una vía metabólica específica. Esta interferencia tiene varias consecuencias, entre las que se encuentran la deficiencia de un producto final específico o el acumulo excesivo de un substrato que puede ser tóxico. La mayoría de estas enfermedades son autosómicas recesivas, con un número limitado de portadores asintomáticos, pero también las hay regidas por una herencia de carácter autosómica dominante o ligada al cromosoma X; la base molecular es conocida en la mayoría de ellas y pueden, por tanto, ser susceptibles de diagnóstico prenatal para poblaciones en riesgo y de diagnóstico neonatal para el conjunto de la población. Los EIM de manera aislada se podrían considerar como poco frecuentes, sin embargo, en conjunto, son tan comunes que representan un problema de Salud Pública.

En 1908 Garrot estableció el término de EIM, e intuyó que un bloqueo metabólico podía ser el defecto primario que determinara las alteraciones clínicas de estos padecimientos.

El primer programa de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica en 1963 a partir de este año se extendió por los países de Europa, Oceanía, Asia y América latina. En 1973 se estableció el primer programa de tamiz para hipotiroidismo congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por Estados Unidos en 1977. ^{1,2}

En México el tamiz neonatal se realizó por primera vez en 1973, inicialmente estaba dirigido para fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia, este programa fue cancelado en 1977 a pesar que se demostró su factibilidad y tuvo como resultado el descubrimiento oportuno de tratamiento a estas enfermedades.^{3,4}

Se estableció un nuevo programa en 1986 esta vez dirigido a la detección del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. A partir de 1988, la Secretaria de salud emitió la norma para la prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos y quedo incorporada con carácter obligatorio, en la Norma Oficial Mexicana en 1995. Las enfermedades metabólicas congénitas representan una de las principales causas de retraso mental, prevenible o de muerte, motivo por el cual la dirección de prestaciones médicas del IMSS(IMSS) , a partir del 2005 amplió el tamiz neonatal para la identificación, diagnóstico, tratamiento oportuno, y seguimiento de los casos de enfermedades metabólicas congénitas; lo que permite la identificación de caso.⁵

El tamizaje neonatal de la deficiencia de biotinidasa se justifica por el hecho de que el diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para evitar un daño irreversible del sistema nervioso central y la muerte provocada por la acidosis metabólica, por lo que también es importante considerar el diagnóstico de la enfermedad en casos con una presentación clínica compatible. También se ha considerado la asociación del síndrome de muerte súbita del lactante con la deficiencia de biotinidasa.^{4,6}

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. 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 acidurias 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. ⁷

DEFICIENCIA DE CARBOXILASAS.

Las carboxilasas pertenecen al grupo de acidemias orgánicas (AO) que 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. La incidencia mundial estimada de las acidemias es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos. Se estima que la deficiencia de holocarboxilasa es menor a 1: 200,000 recién nacidos vivos. ⁸ En México se desconoce la frecuencia de esta enfermedad. ⁹

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.¹⁰

La forma 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 en la estatura y peso, coma y muerte.

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.

-La forma neonatal severa es la más frecuente. 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, de causa no claramente definida, y que no responde al tratamiento sintomático habitual. La sospecha aumenta si existen antecedentes en la familia de enfermedades metabólicas, o en la familia se refiere algún recién nacido fallecido de forma tormentosa, sin diagnóstico etiológico claro. La consanguinidad entre los padres es factor de riesgo.¹¹

Los síntomas iniciales son problemas en la alimentación (succión pobre, rechazo del alimento, vómitos). 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 hipertonía de miembros, temblor y crisis generalmente

de tipo mioclónico. En la fase final, la letargia evoluciona al coma, y pueden aparecer verdaderas convulsiones, disregulación neurovegetativa con distrés respiratorio, apneas, bradicardia, hipotermia y fallo multisistémica.¹²

-La forma crónica intermitente 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).¹³

-La forma crónica lentamente progresiva, con 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 oligo sintomáticos (vértigo intermitente, ataxia truncal o trastornos de visión) y excepcionalmente asintomáticos.¹⁴

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.^{15,16,17}

Las acidemias son muy importantes por el daño severo de trastornos neurológicos, causa de muerte prematura, y en general pobre calidad de vida que pueden ocasionar de no realizar un diagnóstico y tratamiento temprano. La detección de estas enfermedades metabólicas hereditarias depende del índice de sospecha clínica y laboratorio de diagnóstico especializado.¹⁸

CARBOXILASAS: DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA

La biotinidasa es la enzima encargada del reciclaje de la biotina a partir de la biocitina o de los pequeños péptidos biotinilados, también es responsable de la liberación de la biotina unida a las proteínas de la dieta, llevándolas a una forma biológicamente viable. Si existe un defecto en la actividad de la enzima ocurre una deficiencia secundaria de biotina, pues no se puede obtener la vitamina libre a partir de las proteínas de la dieta ni se puede reutilizar la biotina endógena, provocando trastornos en la formación de las holocarboxilasas activas. ¹⁹

Por lo tanto la biotinidasa es una enzima que cataliza la liberación de biotina a partir de biocitina y tiene un importante papel tanto el reciclaje de la biotina endógena como en la utilización de la biotina dietética. ²⁰

La deficiencia de biotinidasa es una irregularidad metabólica autosómica recesiva, que es reconocida como el defecto primario en la deficiencia múltiple de carboxilasas, en la cual el organismo no puede procesar de manera correcta la biotina exógena y endógena. La enfermedad se clasifica en deficiencia total (para pacientes con actividad hidrolítica inferior al 10 %) y en deficiencia parcial (10-30 % de actividad). ^{21,22}

Se han descrito más de 30 mutaciones que provocan deficiencia de biotinidasa, de ellas las más comunes en pacientes con la deficiencia total son la mutación *G98d7i3*, una delección/inserción en la secuencia guía que resulta en un cambio en el marco de lectura y la terminación temprana en la síntesis de la enzima y la mutación *R538C* que provoca la sustitución de *Arg538* por una Cys en el exón D del gen. Se ha reportado que la principal causa de deficiencia parcial es la mutación *D444H* en un alelo del gen asociado con la presencia de una mutación para deficiencia total en el otro alelo. Estas mutaciones en el gen que codifica la síntesis de la biotinidasa pueden originar distintos niveles de actividad de la enzima. Pacientes con los niveles más bajos de la actividad enzimática son los que usualmente presentan manifestaciones clínicas más severas. ²³

Existe una gran variabilidad en la edad de aparición de los síntomas clínicos. Usualmente aparecen durante los primeros meses de vida (entre los 2 y los 6 meses de edad).²⁴

Las manifestaciones iniciales suelen estar relacionadas con el sistema nervioso y pueden incluir hipotonía muscular, crisis convulsivas tónico-clónicas y mioclónicas. Otros síntomas tempranos muy comunes son la presencia de problemas respiratorios como la taquipnea, hiperventilación, estridor y apnea, también puede presentarse dermatitis seborreica o atópica, alopecia parcial o total y conjuntivitis.²⁵ La aparición de ataxia y retardo en el desarrollo suele ocurrir en fases más avanzadas de la enfermedad. Desde el punto bioquímico se ha reportado en algunos pacientes la acumulación de metabolitos en la orina (aciduria orgánica) y en la sangre (acidosis cetoláctica), conjuntamente con un incremento en la concentración de amoníaco. Los niños con deficiencia de biotinidasa que no son tratados pueden desarrollar un coma y finalmente morir.²⁶

Diagnóstico: En todos los recién nacidos que hayan sido detectados, como casos probables para deficiencia de biotinidasa, a través de la aplicación de la prueba de escrutinio neonatal, o lactantes de cualquier edad, que presenten datos clínicos sugestivos, de deficiencia de biotina, es necesario realizar el proceso diagnóstico para fundamentar el diagnóstico de certeza, cuantificación de la actividad de biotinidasa, por radioinmunoanálisis.⁵

El método más empleado para determinar la actividad de la enzima biotinidasa, tanto para el tamizaje neonatal de la enfermedad como para el diagnóstico de niños con síntomas clínicos, es el que emplea el sustrato biotinil-p-aminobenzoico. Es un método colorimétrico sencillo que se basa en la determinación de los niveles de ácido p-aminobenzoico liberado, producto de la acción hidrolítica de la enzima y empleando diferentes modificaciones de este método ha podido determinarse cualitativa y cuantitativamente la actividad de la enzima biotinidasa.^{27,28}

Solicitar determinación de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases, con acoplamiento de masa o espectrometría de masas. Se puede detectar los ácidos 3 hidroxí-isovalérico, láctico, 3-metilcrotonilglisina, 3 hidroxipropionato, propionato, y metilcitrato. Este estudio es considerado el específico para fundamentar el diagnóstico.^{3,5}

El tratamiento de la enfermedad con dosis de biotina entre 5 y 20 mg/día, puede resolver y revertir muchos de los síntomas clínicos.²⁹

La incidencia de la deficiencia profunda, obtenida a partir de los resultados de los programas de tamizaje neonatal ha sido estimada en 1:110 000. La incidencia teniendo en cuenta los casos de deficiencia parcial es de 1:60000.^{8,10}

DEFICIENCIA DE HOLOCARBOXILASA SINTETASA

La holocarboxilasa sintetasa (HLCS) es una enzima que cataliza la unión covalente de biotina a las isoformas de la acetil-CoA carboxilasa citosólica implicadas en la síntesis de ácidos grasos y de las 3 carboxilasas mitocondriales: piruvato carboxilasa (PC), enzima clave de la gluconeogénesis, propionil-CoA carboxilasa, y la β metilcrotonil CoA carboxilasa, enzimas implicadas en el catabolismo de aminoácidos.³⁰

La deficiencia de HLCS es un trastorno de herencia autosómica recesiva, que conlleva un déficit múltiple de las carboxilasas indicadas, con una incidencia estimada menor de 1 cada 200,000 recién nacidos vivos.^{31, 32,33}

Los pacientes con dicho trastorno se presentan normalmente en el periodo neonatal o en la época del lactante, con acidosis metabólica, hiperamonemia, exantema, alopecia, hipotonía, convulsiones, rechazo de la vía oral, hipoglicemia, letargia o coma. La historia natural de la enfermedad conlleva en la gran mayoría de los casos discapacidad intelectual, con hospitalizaciones frecuentes debido a acidosis metabólica severa y puede cursar con inmunosupresión, sin tratamiento el desenlace es siempre fatal.³⁴

JUSTIFICACION

La deficiencia múltiple de carboxilasas (deficiencia de biotinidasa o deficiencia de holocarboxilasa sintetasa) es de las pocas enfermedades neurometabólicas que dispone de un tratamiento sustitutivo, eficaz y definitivo, a la vez que fácil de administrar. La incidencia mundial estimada de las acidemias es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos. Se estima que la deficiencia de holocarboxilasa es menor a 1: 200,000 recién nacidos vivos.⁸ En México se desconoce la frecuencia de esta enfermedad.⁹Ciertamente, no son entidades frecuentes pero es importante identificarlas. En el período neonatal fallecen algunos pacientes etiquetados falsamente de muerte neonatal por sepsis, dificultad respiratoria o paro cardiorrespiratorio. Una sospecha diagnóstica temprana y un tratamiento precoz pueden evitar esta situación y resultar, por ello, mucho más efectivos que el establecimiento de programas de detección masiva.

El hecho de que la deficiencia resulta en anormalidades neurológicas irreversibles, la existencia de métodos de diagnóstico simples (como la determinación de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases, con acoplamiento de masa o espectrometría de masas) y de que exista un tratamiento rápido y efectivo, hace que la deficiencia de biotinidasa una patología que debe ser detectada de manera temprana para la instauración de un tratamiento oportuno que permita disminuir al máximo secuelas neurológicas.^{3,5,34}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas de la deficiencia de carboxilasas 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?

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas, bioquímicas de las deficiencias de carboxilasas 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?

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar el género en el que son más frecuentes las deficiencias de carboxilasas en pacientes pediátricos.
2. Determinar la edad en el que se dan más frecuentemente las deficiencias de carboxilasas en pacientes pediátricos
3. Conocer las características clínicos y paraclínicos de las deficiencias de carboxilasas al momento del diagnóstico de los pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza, del centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del seguro Social. En un periodo comprendido de enero del 2007 a enero del 2017.

HIPOTESIS

No requiere por tratarse de un estudio descriptivo, retrospectivo, y transversal

MATERIAL Y METODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal

Observacional

Descriptivo

Retrospectivo

2.- UNIVERSO DE TRABAJO. El estudio se realizará 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 estudiarán a Pacientes pediátricos de ambos géneros, que sean derechohabientes del IMSS adscritos al CMR atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de enero de 2007 a enero de 2017.

3.- METODOLOGIA

Para la realización del presente estudio se solicitará 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; y se dirigirá una carta con atención al jefe del departamento de Archivo Clínico del Hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, solicitándole de la manera más atenta se nos permita el acceso para consultar los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de deficiencia de carboxilasas, 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 con el diagnóstico mencionado obtenida de la relación de pacientes del censo de medicina interna pediátrica con el diagnóstico de deficiencia de carboxilasas, una vez logrado el propósito se procederá a obtener los datos por medio del expediente clínico y bajo el formato 4.30.6 de consulta externa de seguimiento de los pacientes con el diagnóstico mencionado, tomándose en cuenta las variables que a continuación se describirán.

4.-CRITERIOS DE SELECCIÓN

ENTRADA

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes de 1 mes a 15 años 11 meses

2. Género masculino y femenino
3. Diagnosticados de deficiencia de carboxilasas.
4. Pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna pediátrica entre enero de 2007 a enero de 2017.

CRITERIOS DE NO INCLUSION: No aplica

CRITERIOS DE EXCLUSION: No aplica

CRITERIOS DE ELIMINACION: No aplica

5.- VARIABLES DE ESTUDIO: No analítica

VARIABLES DE ESTUDIO

INDEPENDIENTES:

a) EDAD

DEFINICION CONCEPTUAL: Estado de desarrollo corporal semejante al peso para a talla desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL; Meses y/o años de los pacientes al momento del diagnóstico corroborados por datos de la historia clínica pediátrica.

TIPO DE VARIABLE; cuantitativa continua

INDICADORES; Meses y años

b) GÉNERO

DEFINICION CONCEPTUAL; Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios entre ellos las características anatómicas y cromosómicas. Lo que permite se nos asigne un género.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL; Determinación del género de cada paciente por características fenotípicas

TIPO DE VARIABLE; Nominal dicotómica

INDICADORES; Masculino y femenino.

c) PESO:

DEFINICION CONCEPTUAL : Medida de fuerza gravitatoria, producida por la acción del campo gravitatorio por la unidad de masa del cuerpo que estudian, se representa como gramos y se expresa en newtons/kilogramo (N/kg) en el sistema.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL: determinación de masa corporal expresada por unidad de medida, kilogramos. Las variables serán obtenidas mediante el peso del paciente correspondiente en báscula calibrada.

TIPO DE VARIABLE; cuantitativa continua.

INDICADORES: determinar el peso de pacientes expresado en kilogramos.

d) TALLA.

DEFINICION CONCEPTUAL: designa la altura de un individuo. Generalmente se expresa en centímetros y viene definida por factores genéticos y ambientales.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL: altura de un individuo expresada en centímetros obtenida por medio de técnica adecuada usando estadiómetro específico dependiendo de la edad del paciente.

TIPO DE VARIABLE; cuantitativa continua

INDICADORES. Talla en cm del paciente en estudio.

e) GRADO DE DESNUTRICION

DEFINICION CONCEPTUAL. Estado patológico de distintos grados de seriedad y de distintas manifestaciones clínicas causado por la asimilación deficiente de alimentos por el organismo.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL; clasificación del estado nutricional esperado según peso talla y género del paciente en base a graficas obtenidas de la CDC, obteniendo por formula de Waterlow el déficit de peso esperado para edad y sexo

TIPO DE VARIABLE. Cualitativa nominal ordinal

INDICADORES: englobar a los pacientes en el grado de desnutrición correspondiente en leve moderada y severa.

f) LUGAR DE ORIGEN

DEFINICION CONCEPTUAL; Lugar de donde procede una persona o una cosa.

DEFINICION OPERACIONAL; Determinación del sitio de procedencia de cada paciente obtenido mediante su ficha de identificación de la historia clínica pediátrica, o bien mediante la evaluación de trabajo social.³⁵

TIPO DE VARIABLE; cualitativa Nominal

INDICADORES: estados de república, municipios donde nace el paciente en estudio.

g) LUGAR DE RESIDENCIA

DEFINICION CONCEPTUAL; Se entiende por residencia habitual el 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.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL; Lugar donde una persona vive habitualmente. La información será obtenida de la ficha de identificación de la historia clínica pediátrica

TIPO DE VARIABLE; cualitativa Nominal.

INDICADORES, estado o municipio donde vive y se desarrolla el paciente en estudio.

h) ENDOGAMIA

DEFINICION CONCEPTUAL; Matrimonio, unión o reproducción entre individuos de ascendencia común, es decir de una misma familia, linaje o grupo.³⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL; Producto de la reproducción de padres estrechamente relacionados genéticamente. La variable se obtendrá mediante la historia clínica pediátrica.

TIPO DE VARIABLE: cualitativa Nominal dicotómica.

INDICADOR: determinar si existe o no endogamia familiar

i) TAMIZ METÀBOLICO;

DEFINICION CONCEPTUAL: Es la prueba de laboratorio que permite la detección oportuna de los errores innatos del metabolismo en niños recién nacidos aparentemente sanos, con el objetivo de evitar el retraso físico, mental o una inadecuada asignación sexual o la muerte.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL: prueba de laboratorio de carácter cualitativo que permite detectar errores innatos del metabolismo, mediante tamiz metabólico ampliado de 66 elementos, solicitado por el servicio de Genética Médica del hospital general CMN la Raza y se subroga a un laboratorio particular para su realización.

TIPO DE VARIABLE: cualitativa nominal dicotómica

INDICADOR, determinar si el tamiz neonatal es positivo o no ante errores innatos del metabolismo.

j) CONSANGUINIDAD

DEFINICION CONCEPTUAL; Parentesco que tienen dos o más personas con un antepasado próximo en común.³⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL; Dos personas que tienen un antepasado en común, la información se obtendrá mediante historia clínica pediátrica.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADOR: Existe o no consanguinidad.

k) RECHAZO AL ALIMENTO:

DEFINICION CONCEPTUAL; Rehúso a aceptar la alimentación.³⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL; Rehusar la ingesta de alimentos, la información se obtendrá del padecimiento actual de la historia clínica pediátrica

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADOR. Existe o no rechazo a la alimentación al momento del diagnóstico.

l) VOMITO:

DEFINICION CONCEPTUAL; Expulsión violenta del contenido del estómago a través de la boca.³⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL; Expulsión violenta del contenido del estómago a través de la boca, la información se obtendrá mediante los datos recabados en la historia clínica pediátrica.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADOR: presenta o no vomito al momento del diagnóstico

m) RETRASO EN EL DESARROLLO:

DEFINICION CONCEPTUAL: Niños cuyo peso o talla yace significativamente por debajo de los valores correspondientes a otros niños de su misma edad y sexo.³⁶

DEFINICION OPERACIONAL; 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, la información se obtendrá mediante la historia clínica pediátrica, considerando los hitos en el desarrollo, psicomotor esperados para la edad, dependiendo de la edad cronológica del paciente en estudio.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADORES: existe o no retraso en el desarrollo del paciente al momento del diagnóstico.

n) DIFICULTAD RESPIRATORIA:

DEFINICION CONCEPTUAL; Sensación de dificultad o incomodidad al respirar.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL; Sensación de dificultad o incomodidad al respirar o la sensación de no estar recibiendo suficiente aire evaluado mediante la clasificación de Silverman Anderson estableciendo como dificultad respiratoria: desde la clasificación leve a severa y como ausente si no presento manifestaciones clínicas, los datos serán obtenidos de la historia clínica pediátrica.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADORES: existe o no dificultad respiratoria en el paciente al momento del diagnóstico.

o) HIPOTONÍA MUSCULAR:

DEFINICION CONCEPTUAL; Disminución del tono muscular en reposo.³⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL; 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.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica.

INDICADORES: existe o no hipotonía muscular en el paciente al momento del diagnóstico.

p) LETARGIA

DEFINICION CONCEPTUAL; Estado patológico caracterizado por un sueño profundo y prolongado propio de algunas enfermedades nerviosas, infecciosas o tóxicas.³⁷

DEFINICION OPERACIONAL; Sueño profundo y continuo, con respuesta a estímulos dolorosos, la información se obtendrá de la historia clínica pediátrica específica de cada paciente en estudio.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADOR: existe o no letargia en el paciente al momento del diagnóstico.

q) DESHIDRATACION

DEFINICION CONCEPTUAL; Extracción del agua que contiene una sustancia, un organismo o un tejido vivo.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL; 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 se clasifico en leve moderada y severa, la información fue obtenida de la historia clínica pediátrica.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal ordinal.

INDICADORES: existe o no deshidratación al momento del diagnóstico clasificándola en leve moderada y severa.

r) CRISIS CONVULSIVAS

DEFINICION CONCEPTUAL; 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.³⁸

DEFINICION OPERACIONAL; 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.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADORES: existe o no crisis convulsivas al momento del diagnóstico.

s) COMA

DEFINICION CONCEPTUAL; Estado grave de pérdida de conciencia que puede resultar de una gran variedad de condiciones.³⁵

DEFINICION OPERACIONAL; Alteración grave del grado de conciencia por afectación del córtex cerebral y/o el sistema reticular ascendente valorado mediante la historia clínica pediátrica

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADORES: existe o no coma en el paciente al momento del diagnóstico.

t) MACROCEFALIA

DEFINICION CONCEPTUAL; 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. ³⁹

DEFINICIÓN OPERACIONAL; Perímetro o circunferencia craneal está 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

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INDICADORES: Existe o no macrocefalia en el paciente al momento del diagnóstico.

u) ACIDOSIS METABOLICA.

DEFINICION CONCEPTUAL; Trastorno acido base caracterizado por un incremento en la acidez del plasma sanguíneo y es, por lo general, una manifestación de trastornos metabólicos en el organismo.⁴⁰

DEFINICIÓN OPERACIONAL; reducción primaria de la concentración de HCO₃⁻ menor de 16, típicamente con descenso compensador de la Pco₂ obteniendo muestra de sangra arterial especificando datos de acidosis por Ph menor de 7.35 con bicarbonato menor de 16.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal dicotómica

INDICADORES: existe o no acidosis metabólica en el paciente al momento del diagnóstico.

v) HIPERGLUCEMIA.

DEFINICION CONCEPTUAL; Condición que se manifiesta por un aumento del nivel de azúcar en la sangre.⁴¹

DEFINICION OPERACIONAL; 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.

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa continua

INDICADORES: determinar los mg por decilitro de la concentración de glucosa en sangre.

w) HIPOGLUCEMIA.

DEFINICION CONCEPTUAL; Concentración lo suficientemente baja de glucosa plasmática como para causar síntomas y/o signos de alteración de la función cerebral.⁴²

DEFINICION OPERACIONAL; 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

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa continua

INDICADORES: determinar los mg/ dl de glucosa en sangre para estadificar el grado de hipoglucemia.

x) HIPERAMONEMIA

DEFINICION CONCEPTUAL; Concentraciones elevadas de amonio en la sangre.⁴³

DEFINICION OPERACIONAL; 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,

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa continua

INDICADORES. Medir la cantidad de amonio sérica expresada en micromoles / lt.

y) CETONURIA

DEFINICION CONCEPTUAL; Alta concentración de cuerpos cetónicos en la orina.⁴⁴

DEFINICION OPERACIONAL; 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.

TIPO DE VARIABLE NOMINAL DICOTOMICA

INDICADORES. Presencia o no de cetonas en orina.

z) HIPERNATREMIA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Concentración de sodio en sangre mayor a 145 mEq/l. ⁴⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Concentración de sodio sérico mayor a 145 meq/lt, se tomara mediante muestra por punción de sangre periférica, y se processará en el hospital general de CMN la Raza bajo los estándares de calidad del laboratorio.

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa continúa

INDICADORES: determinar la concentración de sodio en sangre expresada en mEq/lt

Aa) HIPOCALCEMIA

DEFINICION CONCEPTUAL: cálcio sérico menor de 8.5 mEq /lt.³⁷

DEFINICION OPERACIONAL: cálcio sérico menor de 8.5 mEq/lit, se determinara por muestra sérica periférica y se procesará en el hospital general de CMN la Raza con determinación de calidad del mismo laboratorio.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

INDICADORES: Determinar la concentración de cálcio sérico expresada en mEq/lts.

Ab) ANEMIA

DEFICION CONCEPTUAL: disminución de la cantidad de hemoglobina esperada para edad y sexo.⁴⁶

DEFINICION OPERACIONAL. Disminución de la cantidad de hemoglobina esperada para edad y sexo se tomara bajo punción periférica, y se procesara en el laboratorio del CMN la Raza, obteniendo los resultados se graficaran según las guías de hematología pediátrica de la asociación americana de pediatría

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua

INDICADORES: determinar la cantidad de hemoglobina sérica en él paciente en estudio.

Ac) TROMBOCITOPENIA

DEFINICION CONCEPTUAL disminución de la cuenta plaquetaria por debajo de 150.000 en determinación sérica.⁴⁷

DEFINICION OPERACIONAL: disminución de la cuenta plaquetaria por debajo de 150.000 en determinación sérica, se tomara bajo punción periférica, y se procesará en él laboratorio del CMN la Raza, obteniendo los resultados se graficarán según las guías de hematología pediátrica de la asociación americana de pediatría

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa continua

INDICADORES; determinar el conteo plaquetario sérico en el paciente en estudio.

Ad) LEUCOPENIA

DEFINICION CONCEPTUAL: Disminución de la cantidad de leucócitos en sangre por debajo de lo normal esperado para la edad. ⁴⁸

DEFINICION OPERACIONAL: Disminución de la cantidad de leucócitos em sangre por debajo de lo normal esperado para la edad. Se tomará bajo punción periférica, y se procesará en el laboratorio del CMN la raza, obteniendo los resultados se graficarán según las guías de hematología pediátrica de la asociación americana de pediatría

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa continua.

INTERPRETACION: determinar la cantidad de leucócitos en sangre del paciente en estudio.

Ae) PANCITOPENIA

DEFICION CONCEPTUAL: disminución de los niveles séricos en las 3 líneas celulares, (glóbulos rojos, blancos y plaquetas).⁴⁸

DEFINICION OPERACIONAL disminución de los niveles séricos en las 3 líneas celulares, (glóbulos rojos, blancos y plaquetas). Se tomara bajo punción periférica, y se processará en el laboratorio del CMN la Raza, obteniendo los resultados se graficarán según las guías de hematología pediátrica de la asociación americana de pediatría, corroborando la disminución de los parâmetros establecidos en las 3 líneas celulares descritas,

TIPO DE VARIABLE, nominal dicotómica

INTERPRETACION. Tiene o no pancitopenia el paciente al momento del diagnóstico.

Af) ÁCIDO LÁCTICO,

DEFINICION CONCEPTUAL: 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. ³⁷

DEFINICION OPERACIONAL: sustancia producida por el organismo en anaerobiosis, se determinó a nivel sérico por estudio gasométrico en sangre venosa, en el laboratorio del centro Médico Nacional la Raza.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

INTERPRETACION: tiene o no ácido láctico detectable el paciente al momento del diagnóstico.

Ag) ÀCIDO 3-METILCROTONILGLICINA

DEFINICION CONCEPTUAL: La deficiencia de una enzima (metilcrotonil CoA carboxilasa (MCC) causa la causa la acumulación de 3-me-tilcrotonil-CoA, que da lugar al ácido 3-metilcrotónico y otros compuestos potencialmente tóxicos derivados de él. El ácido 3-metilcrotónico se conjuga con la glicina y se elimina en orina en forma de metilcrotonilglicina.

DEFINICION OPERACIONAL: detección de ácido 3 metilcrotonilglicina en orina, procesado por muestra única de orina en laboratorio CVC de análisis clínicos y genéticos de forma subrogada

TIPO DE VARIABLE: NOMINAL DICOTOMICA.⁴⁹

INTERPRETACION: tiene o no presencia de ácido 3 metilcrotonilglicina.

Ah) ÁCIDO 3 HIDROXIPROPIONATO

DEFINICION CONCEPTUAL: compuesto orgánico que detectado en orina es de ayuda para el diagnóstico de acidemias orgánicas, especialmente metilmalónica. Por deficiencia de metilmalonil co A. mutasa.⁵⁰

DIFINICION OPERACIONAL. Detección en orina de producto orgánico relacionado al diagnóstico de academia metilmalónica, procesado por muestra única de orina en laboratorio CVC de análisis clínicos y genéticos de forma subrogada.

TIPO DE VARIABLE: nominal dicotómica.

INTERPRETACION Está o no presente al momento del diagnóstico el ácido 3 hidroxipropiónico al momento del diagnóstico.

Ai) ÁCIDO METILCITRATO;

DEFINICION CONCEPTUAL La aciduria metilmalónica, debido a una deficiencia de B₁₂ o a un defecto específico de esta enzima, crea una reserva secundaria de *propionil-CoA*. El propionil-CoA, a elevadas concentraciones, podría ser sustituido por el acetil-CoA en la reacción del citrato sintasa para formar *metil-citrato*.⁵¹

DEFINICION OPERACIONAL. Presencia de compuesto orgánico obtenido por la reacción de propionil coA y acetil coa resultando por la acción de citrato sintetasa, procesado por muestra única de orina en laboratorio CVC de análisis clínicos y genéticos de forma subrogada

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica.

INTERPRETACION. Está presente al momento del diagnóstico el ácido metilcitrato en orina.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se requiere ya que se trata de un estudio de serie de casos.

RECURSOS

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

RECURSOS ECONOMICOS: La presente investigación se realizará con los propios recursos económicos del Hospital, ya que no requiere de financiamiento.

RECURSOS MATERIALES: En nuestro Hospital se cuenta con un archivo clínico que proporcionara los expedientes de los pacientes incluidos en el presente estudio de investigación.

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 1964, ni las revisiones hechas por la misma asamblea en Tokio en 1972, Venecia 1983 y Hong Kong en 1989. Ni en la última revisión del 5 de mayo de 2015.

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.

RESULTADOS

Características generales.

Se revisaron los expedientes clínicos del Servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, en un lapso comprendido de Enero del 2007 a Enero del 2017, donde se encontraron 4 expedientes de pacientes con el diagnóstico de deficiencia de carboxilasas, el 50% corresponde al género masculino (n=2) y el 50% restante al género femenino (n=2). (Gráfico 1).



Gráfico 1. Distribución de la deficiencia de carboxilasas por género.

El rango de edad que predominó al momento del diagnóstico fue de 0 a 1 año de edad con un 75% de los casos (n=3), y un paciente de 5 años 6 meses de edad, que representa el 25% de los casos (n=1) (Gráfico 2).

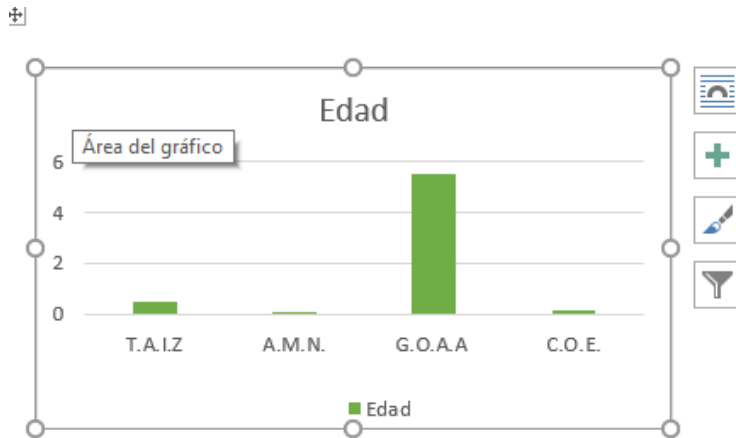


Gráfico 2.
Distribución
por edad.

Manifestaciones Clínicas:

El retraso psicomotor fue el dato que predominó reportándose en el 75% de los casos (n=3), vómito, rechazo a la vía oral, dificultad respiratoria, hipotonía, letargia, deshidratación, crisis convulsivas, coma. (n=1, 25%) (Tabla 1).

Retraso Psicomotor	75%
Vómito	25%
Rechazo a la vía oral	25%
Dificultad respiratoria	25%
Hipotonía	25%
Letargia	25%
Deshidratación	25%
Crisis convulsivas	25%
Coma	25%

Tabla 1. Porcentaje de los síntomas encontrados en este estudio.

Dentro de los datos de laboratorio, se reportó en un (n=2) 50% acidosis metabólica, hiperamonemia, y anemia, un 25% presentaron hiperglicemia, cetonuria, elevación de niveles de ácido láctico. En el 100% de los pacientes se realizó determinación de ácido 3-metilcrotonilglicina así como determinación de ácido metilcitrato como prueba diagnóstica definitiva. (Tabla 2).

Acidosis metabólica	50%
Anemia	50
Hiperamonemia	50%
hiperglucemia	50%
Hiperglicemia	25%
Ácido láctico elevado	25%
Determinación de Acido 3 hidroxipropionato	100%
Determinación de ácido metilcitrato	100%

Tabla 2. Hallazgos reportados por laboratorio

DISCUSION

La deficiencia de carboxilasas se encuentra dentro del grupo de las enfermedades de los errores innatos del metabolismo que si bien de manera aislada son poco frecuentes, en conjunto son tan frecuentes que representan un problema de salud pública. Este trabajo brinda la información sobre las características clínicas, paraclínicas, y la epidemiología de esta entidad, durante el período comprendido de enero del 2007 a enero del 2017, en el servicio de medicina interna de pediatría en la UMAE del Centro Médico Nacional La Raza.

Se observa que en cuanto al género no existe predominio de uno u otro, lo que concuerda con la bibliografía internacional, que no menciona de manera puntual el género predominante. En cuanto a la edad de inicio de la sintomatología se observa que la mayoría de los casos se presentó durante el 1er año de vida, que concuerda con la literatura internacional, que reporta una gran variabilidad en la edad de aparición de los síntomas clínicos, usualmente durante los primeros meses de vida (entre los 2 y 6 meses) según Wiltink RC y col.²⁴

Así mismo se presentó un caso con inicio tardío (5 años 6 meses) similar al estudio realizado por Li H. y col.¹³

En cuanto a las manifestaciones clínicas se observa en la mayoría de los casos retraso en el desarrollo psicomotor, seguido de otros datos clínicos inespecíficos como rechazo a la vía oral, vómito, dificultad respiratoria, hipotonía, letargia, deshidratación, crisis convulsivas y coma, que concuerda con lo publicado en la literatura internacional donde refiere que las manifestaciones clínicas son relativamente inespecíficas y bastante comunes en todas..¹²

En los hallazgos bioquímicos la presencia de acidosis metabólica, hiperamonemia, así como anemia, fueron los parámetros de laboratorio encontrados con mayor frecuencia, en contraste con la hiperglucemia, cetonuria, y alteraciones en el ácido láctico que se presentaron de manera inespecífica y no en todos los pacientes, información acorde a las publicaciones internacionales.^{10,11}

Por lo anterior la sospecha diagnòstica es importante ante un paciente pediàtrico que curse con rechazo a la vìa oral, vòmito, dificultad respiratoria, hipotonía, letargia, deshidratación, crisis convulsivas, coma y en etapa tardìa retraso en el desarrollo psicomotor, deberá buscarse de manera intencionada acidosis metabòlica, hiperamonemia, como hallazgos paraclínicos ante la sospecha de esta entidad.

Debido a que se trata de una patologìa que puede cursar con daño neurològico irreversible, que incluso puede llegar a tener un desenlace fatal, es necesario que el mèdico pediatría conozca el cuadro de presentación así como las pruebas diagnòsticas complementarias para instaurar un tratamiento efectivo a la brevedad que permitan evitar las secuelas y mejorar la sobrevida del paciente que cursa con esta enfermedad que aunque poco frecuente, puede repercutir de manera transcendental en su desarrollo.

Aunado a todo lo anterior consideramos que dicha informaciòn serà de gran utilidad en los diferentes niveles de atenciòn para la detecciòn y referencia oportuna de los niños que la padecen, para favorecer el inicio de un tratamiento oportuno, y evitar posibles complicaciones asociadas a esta enfermedad, y por lo tanto disminuir costos hospitalarios.

CONCLUSIONES.

- La deficiencia de carboxilasas pertenecen al grupo de enfermedades de errores innatos del metabolismo, que pueden ser detectadas mediante el tamiz neonatal ampliado.
- En nuestro estudio se encontraron cuatro casos en el período comprendido entre de enero del 2007 a Enero del 2017, de los cuales 2 casos correspondieron al género femenino y 2 al género masculino.
- La edad de presentación se encuentra entre los 0 a las 12 meses de edad, Los síntomas principales fueron rechazo a la vía oral, vómito, letargia, hipotonía, crisis convulsivas, coma, dificultad respiratoria y retraso en el desarrollo. Así como alteraciones bioquímicas entre las que se mencionan principalmente: acidosis metabólica hiperanomenia, anemia, hiperglucemia cetonuria son manifestaciones clínicas y paraclínicas de una deficiencia de carboxilasas.
- Las manifestaciones clínicas son variadas, inespecíficas y se requiere de un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico.
- El cuadro clínico varía de acuerdo a la cantidad de la deficiencia enzimática.
- La determinación de ácidos orgánicos en orina es indispensable en todo los pacientes con sospecha de deficiencia de carboxilasas para realizar el diagnóstico.
- Se trata de una enfermedad neurometabólica que dispone de un tratamiento sustitutivo eficaz y definitivo, cuyo diagnóstico temprano tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente, por lo que los médicos pediatras deben tener conocimiento de esta enfermedad se inicie un tratamiento oportuno a fin de evitar secuelas neurológicas irreversibles o incluso la muerte.

Bibliografía:

- 1.- González-Lamuño D, Couce M, Amor Bueno M, Aldámiz-Echevarría L. SERIE/ ENFERMEDADES RARAS: Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. *Atencion Primaria* [serial on the Internet]. (2009, Jan 1), [cited April 14, 2017]; 41:221-226. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656709001206>
- 2.- Manmohan K. Abordaje clínico del diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *PediatrClin N Am* (2008), [cited May 14, 2017]; 11:13-1127
- 3.- Velazquez A, Vela-Amieva M, Ciceron-Arellano I, Ibarra-González I, Perez-Andrade ME, Olivares-Sandoval Z, et al. Diagnosis of Inborn Errors of metabolism. *Arch Medic Research* (2000), [cited April 14, 2017]; 31:145-150.
- 4.- Velázquez A, Vela-Amieva M, Naylor EW, Chace DH. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *RevMexPediatr* (2000); 67:206-213.
- 5.- Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de prestaciones.
- 6.-Vega ME, Chavez R. Algoritmo clínico-biológico para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo en neonatos enfermos. *Revista Mexicana de Pediatría*. (1999, mar-apr), [cited May 14, 2017]; 66(2):64-70.
- 7.- Vela- Armieva M, Ibarra González I. Características clínicas y bioquímicas de pacientes mexicanos con academia metilmalómica. *Bol Med HIM*. (2003, jul-aug), [cited August May, 2017]; 60:380-387
- 8.- Orphanet. Holocarboxylase synthetase deficiency. Orphanet. (2011), [cited May 14, 2017]; Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79242
- 9.-Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Armieva M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *Anales de Pediatría*. (2014, May), [cited May 14, 2017]; 5:310-316. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403313003809>
- 10.-Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genetics In Medicine* [serial on the Internet]. (n.d.), [cited May 15, 2017]; 14(6): 565-575. Available from: <http://www.nature.com/gim/journal/v14/n6/abs/gim20116a.html?foxtrotcallback=true>

- 11.-Nyhan W L. Inborn errors of biotin metabolism. Archives of dermatology. (1987),123(12):1696-1698.
- 12.- Saudubray J, Nassogne M, De Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: An overview. Seminars In Neonatology [serial on the Internet]. (2002, Jan 1), [cited May 15, 2017]; 7(1): 3-15. Available from: Scopus®.
- 13.-Li H, Spencer L, Nahhas F, Miller J, Fribley A, Wolf B, et al. Novel mutations causing biotinidase deficiency in individuals identified by newborn screening in Michigan including an unique intronic mutation that alters mRNA expression of the biotinidase gene. Molecular Genetics and Metabolism [serial on the Internet]. (2014), [cited August 15, 2017]; (3): 242. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719214001279>
- 14.- Jay A, Conway R, Feldman G, Spencer L, Nahhas F, Wolf B. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. Genetics In Medicine [serial on the Internet]. (2015, Mar 1), [cited May 15, 2017]; 17(3): 205-209. Available from: <https://www.nature.com/gim/journal/v17/n3/full/gim2014104a.html>
- 15.-Pérez-Cerdá C, Merinero B, Alteraciones del metabolismo de la biotina.En: Sanjurjo P., Baldellou A., editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias .3.a ed. Madrid. Ed. Ergon, 2010. P. 1061-1069.
- 16.-Seymons K, De Moor A, De Raeve H, Lambert J. Dermatologic signs of biotin deficiency leading to the diagnosis of multiple carboxylase deficiency. Pediatr Dermatol. (2004), [cited August 15, 2017]; 21:231-235.
- 17.-Morrone A, Malvagia S, Donati M. A, Funghini, S, Ciani, F, Pela, I, & Zammarchi, E. (2002). Clinical findings and biochemical and molecular analysis of four patients with holocarboxylase synthetase deficiency. American Journal of Medical Genetics Part A. (2002), [cited April 15, 2017]; 111(1):10-18. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.10532/full>
- 18.- Vitoria-Miñana I, Rausell-Félix D, Lahuerta-Cervera S, Sánchez-Zahonero S, Dalmau-Serra J. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal. (Spanish). Acta Pediátrica Española [serial on the Internet]. (2013, Feb), [cited May15, 2017]; 71(2): 47-53. Available from: <https://search.proquest.com/openview/bd625986ec01614ba531719b904492f4/1?q-origsite=gscholar&cbl=31418>
- 19.- González-Reyes E, Marrero-González N. Deficiencia de Biotinidasa: artículo de revisión. Bioquímica. (2002), [cited May 15, 2017]; 27(3):80-86. Available from: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2002/bq023d.pdf>

- 20.- Marino-Arango J, Texider-Loriz L. Deficiencia de biotinidasa, Rev Biomed. (2005), [cited April 15, 2017]; 16:185-191. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2005/bio053f.pdf>
- 21.-Campistol J, Vilaseca MA, Ribes A, Riudor E. Déficit de biotinidasa: Forma de presentación y respuesta al tratamiento. An Esp Pediatr. (1996), [cited May 15, 2017]; 44:389-92
- 22.- Suormala T, Fowler B, Jakobs C, Duran M, Lehnert W, Baumgartner E, et al. Late-onset holocarboxylase synthetase-deficiency: pre- and post-natal diagnosis and evaluation of effectiveness of antenatal biotin therapy. European Journal Of Pediatrics [serial on the Internet]. (1998, July), [cited May 15, 2017]; 157(7): 570. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004310050881?LI=true>
- 23.- Bay Luisa B., de Pinho Silvina, Eiroa Hernán D., Otegui Inés, Rodríguez Romina. La importancia de una ley a tiempo: presentación de un caso de deficiencia de biotinidasa no diagnosticado por pesquisa neonatal. Arch. argent. pediatr. [Internet]. (2010, Feb), [cited 2017 May 15]; 108(1):13-16. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752010000100017&lng=es.
- 24.-Wiltink RC, Kruijshaar ME, Minkelen RV, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, et al. Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: consequences and considerations.European. Journal of Human Genetics advance online publication [Internet].(2016, June) [cited 2017 May 15]; 1-6. Available from: <http://www.nature.com/ejhg>
- 25.- Rahman S, Standing S, Dalton R, Pike M. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. Developmental Medicine And Child Neurology [serial on the Internet]. (1997, Jan 1), [cited May 15, 2017]; 39(12): 830-831. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07552.x/full>
- 26.-Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman, SI, Kien CL, Parker WD, Hurst DL. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. The Journal of pediatrics. (1983), [cited May 15, 2017]; 103(2): 233-237. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347683803515>
- 27.- Wastell HJ, Bartlett K, Dale G, Shein A. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. Archives of disease in childhood. (1988), [cited May 15, 2017]; 63(10): 1244-1249. Available from: <http://adc.bmj.com/content/63/10/1244.short>
- 28.- Heard GS, McVoy JS, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. Clinical chemistry. (1984), [cited May 15, 2017]; 30(1):125-127. Available from: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/30/1/125.short>

- 29.- Van Hove JL, Josefsberg S, Freehauf C, Thomas JA, Barshop BA, Woontner M, Cervantes-Roldán, R. Management of a patient with holocarboxylase synthetase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. (2008), [cited May 15, 2017]; 95(4): 201-205. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109671920800231X>
- 30.- Yokoi K, Ito T, Maeda Y, Nakajima Y, Kurono Y, Sugiyama N, Togari H. A case of holocarboxylase synthetase deficiency with insufficient response to prenatal biotin therapy. *Brain and Development*. (2009), [cited April 15, 2017]; 31(10):775-778. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760408002957>
- 31.- Bandaralage S, Farnaghi S, Dulhunty J, Kothari A. Antenatal and postnatal radiologic diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency: a systematic review. *Pediatric Radiology [serial on the Internet]*. (2016), [cited May 16, 2017]; (3): 357. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-015-3492-8>
- 32.- Donti T.R., Blackburn P.R., Atwal P.S. Holocarboxylase sintetasa deficieny pre and post ne wborn findings. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. (2016), [cited May16, 2017]; 7:40-44.
- 33.- Vittoria I, Rausell D, González I, Pérez-Cerdà C, Dalmau J. Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa de presentación tardía con actividad piruvato carboxilasa normal. *An Pediatr Barc*. (2014), [cited May 16, 2017]; 80(3):184-186. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403313002671>
- 34.- Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. (1991), [cited May 16, 2017]; 14(6):923-927. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01800475?LI=true>
- 35.- Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Twenty thirteen edition. Madrid, España: Asociación de Academias de la Lengua Española. 2017. Available from: <http://dle.rae.es/?w=diccionario>
- 36.- Narbona J, Schlumberger E. Retraso psicomotor. In: Delgado Rubio A editor. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. México: Neurología Pediátrica; 2008. p. 151.
- 37.-Organización Panamericana de la Salud. DeCs: Descriptores en ciencias de la Salud. OMS: BIREME; (Updated 2017 May, cited April, 16, 2017). Available from: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>
- 38.-Izquierdo AY. Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. *Emergencias*. (2005), [cited April 16, 2017]; 17(5):68-573. Available from: http://sid.usal.es/idocs/F8/ART12206/crisis_convulsivas.pdf

- 39.- Marti M, López JC. Macro y microcefalia: trastornos del crecimiento craneal. Protocolos Diagnostico Terapéuticos de la AEP. (2008), [cited April 16, 2017]; Available from: www.aeped.es/protocolos/
- 40.- Isabel V. H, Vivian R. M, Bárbara F, Maia H, Wendolin A. R. Acidosis metabólica: un reto para los intensivistas / Metabolic acidosis: a challenge for intensive care specialists. Revista Cubana De Pediatría [serial on the Internet]. (2005), [cited April 16, 2017]; 77(2):. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000200008.
- 41.- Dungan K, Braithwaite S, Preiser J. Stress hyperglycaemia. Lancet [serial on the Internet]. (n.d.), [cited April 16, 2017]; 373(9677): 1798-1807. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609605535>
- 42.- Borrás-Pérez MV, Siguero, JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. Endocrinología y Nutrición. (2006), [cited August 16, 2017]; 53(8):493-509. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092206711391>.
- 43.- Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. CHEST Journal. (2007), [cited August 16, 2017]; 132(4):1368-1378
- 44.- Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé JM, Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Canadian Medical Association Journal. (2003), [cited August 16, 2017]; 168(7):859-866. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/168/7/859.short>
- 45.- Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss, B, Druml W. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. American Journal of Kidney Diseases. (2007), [cited April 16, 2017]; 50(6):952-957. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638607012371>
- 46.- Anemia ferropénica: Guía de diagnóstico y tratamiento / Iron deficiency anemia: Guideline for diagnosis and treatment. Archivos Argentinos De Pediatría [serial on the Internet]. (2009), [cited April 16, 2017]; (4): 353. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000400014
- 47.- 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
- 48.- Díaz de Heredia C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. An Pediatr Contin. (2004), [cited August 16, 2017]; 2(5):291-6

49.- Garg U, Dasouki M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: Clinical and laboratory aspects. Clinical Biochemistry [serial on the Internet]. (2006), [cited April 16, 2017]; (4): 315. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000991200600049X>

50.- Chace D, Kalas T, Naylor E. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. Clinical Chemistry [serial on the Internet]. (2003), [cited April 16, 2017]; (11): 1797. Available from: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/49/11/1797.short>

51.- The Biology Project Department of Biochemistry and Molecular Biophysics The University of Arizona January 31, 2000. (Actualizado 2000, January 31; consultado 2017 Mayo 7). Disponible en <http://www.biology.arizona.edu>.

CRONOGRAMA:
DEFICIENCIA DE CARBOXILASAS EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD

MESES	MARZO/ ABRIL	MAY O	JUN IO	JULI O	AG OST O	SEPTI EMBR E	OCT UBR E	NO VI EM BR E	DI CI EM BR E
Revisión de artículos médicos y fichas bibliográficas Elaboración de protocolo de investigación	X	X	X	X					
Revisión de protocolo e ingreso al SIRELCIS					X				
Identificación y recolección de datos de expedientes clínicos						X			
Análisis estadístico de datos obtenidos.							X		
Resultados, conclusiones y discusión de la investigación								X	
Presentación de resultados									X

en foros y congresos de investigación									
Envío para Publicación de resultados en revista médica indexada									X

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

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

VARIABLE	SI	NO	OBSERVACIONES.
1. Endogamia			
2. Tamiz 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. Cetonuria			
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			