

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOQUIMICAS DE LOS
PACIENTES CON ACIDEMIA METILMALÓNICA AL MOMENTO
DEL DIAGNÓSTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. RODRIGUEZ MARRUFO ERIK ALEJANDRO

Tutor

Dra. Marcela Beatriz Vela Amieva

Cotutores

M. en C. Cynthia Fernández Lainez

Dra. Patricia Cravioto Quintana,

Fis. Mat. Fernando Galván Castillo.

Ciudad de México, 2019



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.

INDICE

I.	Resumen	4
II.	Antecedentes	5
III.	Planteamiento del problema	12
IV.	Justificación	13
V.	Objetivos	14
VI.	Material y metodos	15
VII.	Tamaño de la muestra	15
VIII.	Analisis estadistico	16
IX.	Resultados	28
X.	Discusion de resultados	32
XI.	Conclusiones	34
XII.	Bibliografia	35

I. RESUMEN DEL PROTOCOLO PARA EL COMITÉ DE ENSEÑANZA

<i>Componentes de la tesis</i>	<i>Descripción</i>
<i>Título de tesis</i>	Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acidemia metilmalónica al momento del diagnóstico en el Instituto Nacional de Pediatría
<i>Autor y tutor</i>	Autor: Dr. Erik Alejandro Rodríguez Marrufo. Tutora: Dra. Marcela Beatriz Vela Amieva.
<i>Introducción</i>	Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son enfermedades producidas por trastornos genéticos que alteran la función metabólica normal. Aunque son relativamente infrecuentes en la población pediátrica, son colectivamente comunes y pueden afectar hasta 1:2,000 nacidos vivos
<i>Justificación</i>	En nuestro país la detección de acidemia metilmalónica (AMM) de manera temprana no se lleva a cabo de rutina, existen programas de tamiz neonatal (TN) que dependen en parte de los programas de los servicios de salud, pero principalmente la gran mayoría de los errores congénitos del metabolismo no son abarcados por estos programas públicos de TN y deben ser diagnosticados por la sospecha clínica del pediatra cuando el paciente ya presenta signos y síntomas graves. El pediatra debe ser capaz de reconocer los datos clínicos y los parámetros bioquímicos más frecuentes para realizar un correcto abordaje y un diagnóstico certero.
<i>Planteamiento del problema</i>	Es de vital importancia que el pediatra sospeche este tipo de enfermedades ya que el diagnóstico oportuno y el inicio de tratamiento en edades tempranas favorecen la calidad de vida de los pacientes. Lo que nos lleva a responder la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas que han presentado los pacientes con AMM al momento del diagnóstico en el Instituto Nacional de Pediatría (INP)
<i>Objetivo general y específicos</i>	General: Describir las características clínicas y bioquímicas más comunes al diagnóstico de los pacientes con AMM en el INP. Específicos: Identificar los síntomas clínicos iniciales que hagan sospechar una AMM. Identificar los estudios bioquímicos que se alteran en pacientes con AMM. Estimar la edad promedio al diagnóstico de AMM en los pacientes del INP. Estimar el número de hospitalizaciones por complicaciones en pacientes con AMM.
<i>Tipo de estudio</i>	Estudio retrospectivo y analítico de pacientes diagnosticados en el INP.
<i>Criterios de selección</i>	Se realizará un registro completo de todos los expedientes del INP del servicio de Errores Innatos del Metabolismo (EIM) de aquellos pacientes que fueron diagnosticados con AMM.
<i>Análisis estadístico</i>	Se realizará una base de datos en el programa Excel, que incluya todas las variables seleccionadas para el estudio. Posteriormente, esta base se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21; con el cual se realizará el análisis descriptivo según tipo de variable, los resultados se presentarán en gráficos y tablas.

II. ANTECEDENTES

INTRODUCCION

La historia natural de una enfermedad se define como la serie de consecuencias de un proceso patológico, con especial énfasis en la secuencia de eventos en el tiempo, los cuales incluyen la edad de inicio de signos y síntomas, las características clínicas, el orden secuencial de aparición de las manifestaciones clínicas, la esperanza de vida, la efectividad de las diversas opciones terapéuticas, las implicaciones psicosociales, así como la influencia de la etnicidad y los factores ambientales, entre otros. El entendimiento de la historia natural de las enfermedades es complejo; sin embargo, permite identificar las oportunidades de intervención médica para evitar el deterioro de la salud, ya sea a nivel preventivo o terapéutico. Probablemente, el mayor reto en su estudio sea encontrar una correlación con los mecanismos patogénicos que producen las manifestaciones clínicas, lo cual, representa un nicho de oportunidad para los investigadores en ciencia básica (1).

La historia natural de las enfermedades genéticas, es decir, de aquellas que son causadas por cambios en el DNA, es particularmente interesante debido a la gran heterogeneidad existente entre las diferentes poblaciones y su conocimiento es necesario para generar modelos de atención integrales para los pacientes(1).

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son enfermedades producidas por trastornos genéticos que alteran la función metabólica normal. Aunque son relativamente infrecuentes en la población pediátrica, son colectivamente numerosos y pueden afectar hasta 1:2,000 nacidos vivos(2). Estos trastornos han adquirido importancia creciente debido a que tienen una elevada morbi-mortalidad y son generadores de discapacidad. Los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento han mejorado sustancialmente el pronóstico de estos trastornos. Los EIM pueden presentarse como una enfermedad aguda, o con síntomas de comienzo tardío o intermitentes o tratarse de cuadros clínicos crónicos o progresivos, algunas de sus manifestaciones clínicas son muy similares a otras enfermedades y mantienen una clasificación dependiendo del sustrato alterado (Tabla 1) (3).

En 1967, Oberholzer y colaboradores describieron a dos pacientes con cetoacidosis metabólica persistente y profunda, los cuales iniciaron con manifestaciones clínicas en edades muy tempranas y que presentaron retraso psicomotor. En ambos casos, los autores describieron la presencia de un metabolito intermediario, elevado en sangre y orina y que ahora es conocido como ácido metilmalónico(4). Rosenberg, Lindblad y colaboradores describieron algunos casos similares a los de Oberholzer pero cuya excreción urinaria de ácido metilmalónico respondía dramáticamente a cantidades farmacológicas de vitamina B12(5).

Tabla 1: Clasificación de los errores innatos del metabolismo(3).

A. DESÓRDENES DE PEQUEÑAS MOLECULAS	B. DESÓRDENES DE ORGANELOS
Metabolismo de Carbohidratos: Mucopolisacaridosis, galactosemia	Trastornos lisosomales: esfingolipidosis, glicoproteinosis, mucopolisacaridosis, gangliosidosis.
Metabolismo de aminoácidos: fenilcetonuria, enfermedad de orina de jarabe de maple, atrofia de retina, cistinosis, homocistinuria, tirosinemia, acidemia metilmalónica, defectos del ciclo de la urea.	Trastornos mitocondriales: , enfermedad de Leigh, , defectos del ciclo del ácido cítrico, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, neuropatía óptica hereditaria de Leber.
Metabolismo de ácidos grasos: trastornos de la beta-oxidación y del glicerol	Desórdenes de peroxisomas: síndrome de Zwellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, punctata condroplasia rizomelica, academia hiperpipecólica.
Metabolismo de los acidos nucleicos: síndrome de Lesch – Nyhan	
Metabolismo de las porfirinas: porfirias.	
Metabolismo de los metales: enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, hemocromatosis.	

ETIOLOGÍA

La acidemia metilmalónica (AMM) comprende un grupo heterogéneo de padecimientos genéticos de herencia autosómica recesiva que resultan de un bloqueo de la vía del propionato (Figura 1). La causa más común de AMM es la deficiencia total o parcial de la enzima mitocondrial metilmalonil CoA mutasa (MCM, EC 5.4.99.2) misma que está involucrada en la degradación de algunos aminoácidos tales como valina, isoleucina, treonina y metionina, pero también puede deberse a defectos de la captación, transporte o síntesis de la 5-dexosiadenosil-cobalamina la cual actúa como cofactor de la MCM (6,7).

Los estudios *in vitro* de Morrow y colaboradores fueron los primeros en demostrar las anomalías en la apoenzima y la heterogeneidad bioquímica entre las AMM(8). Las deficiencias de MCM causadas por mutaciones en el locus apomutasa que se encuentra en el gen *MUT* el cual se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p12-p21.2); se subdividen en defectos sin actividad residual (mut0) y defectos con actividad residual (mut-), los primeros representan el 60% de los casos. Algunos casos, la actividad de MCM puede reestablecerse con dosis farmacológicas de su cofactor, la adenosilcobalamina, la cual se forma a partir de la vitamina B12. El gen *MUT* contiene 13 exones, abarca más de 35 kb de ADN, y este transcribe en el núcleo 2.8kb de mRNA (7). Hasta la actualidad han sido reportadas 250 mutaciones en *MUT* en diferentes poblaciones (9).

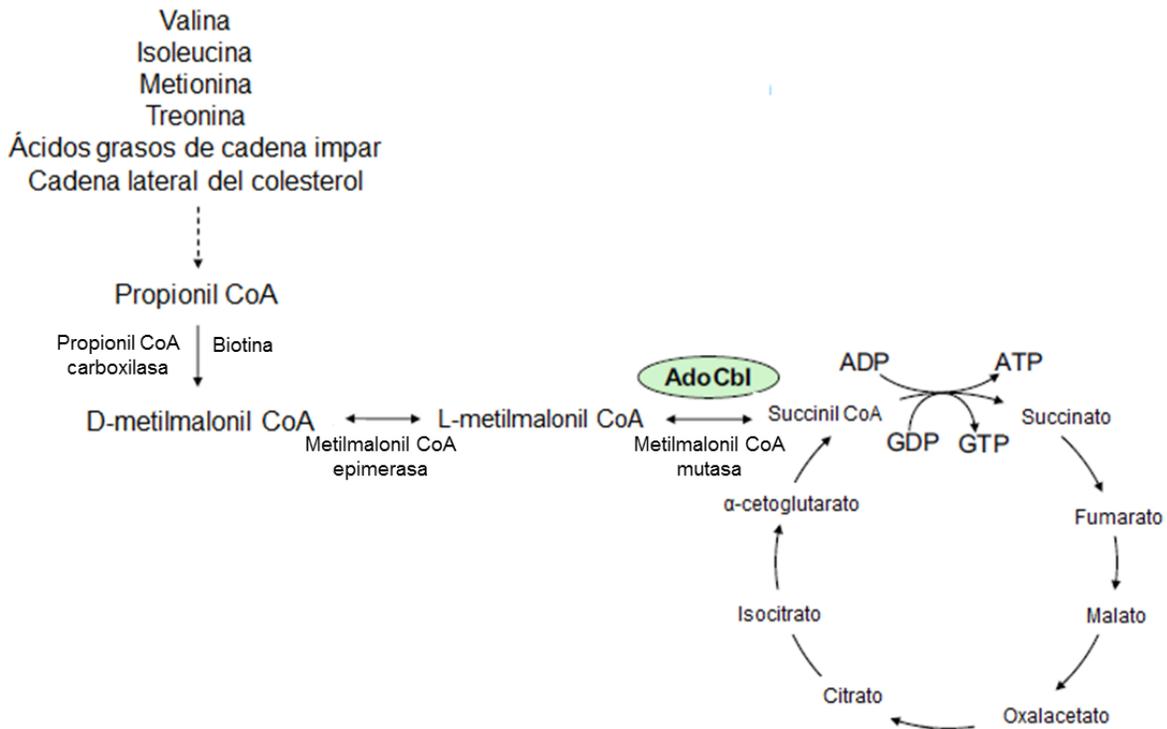


Figura. 1. Ruta catabólica del propionil CoA. El succinil CoA, producto final de la vía es un intermediario del ciclo de Krebs (modificado de Fowler *et al.*, 2008).

Se han reportado informes de mutaciones específicas entre varios grupos étnicos o “hotspots” como p.G717V en afroamericanos y p.E117X en pacientes japoneses. Seis mutaciones p.L494X, p.R93H, p.E117X, p.R369H, p.G648D y c.385-5G fueron identificados en otra población japonesa. La mutación p.N219Y fue identificada en cinco familias no relacionadas de ascendencia francesa y turca, así como en otras poblaciones y el cambio p.R108C ha sido identificado en individuos hispanos. La mutación p.R369C ocurre en diversas poblaciones. Una mutación en el sitio de empalme IVS83AG recurre en la población árabe musulmana (7).

Los defectos en el metabolismo de la cobalamina (*Cbl*) se clasifican en ocho diferentes tipos, denominados como *CblA*, *CblB*, *CblC*, *CblD*, *CblE*, *CblF*, *CblG*, *CblH* y *CblJ*. Los defectos en los primeros pasos de la ruta bioquímica de la *Cbl* causan AMM combinada con homocistinuria (*CblC*, *CblD*, *CblF* y *CblJ*), mientras que los defectos en los últimos pasos de la vía, causan solo AMM (deficiencia de *AdoCbl*, *CblA*; *CblB*, *CblD* variante 2 y *CblH*) (Figura 2) (10).

Figura 2. Metabolismo de la cobalamina (Tomado de Gherasim *et al.*, 2013).
R: Grupo sustituyente axial (OH, CN, etc), HC: Haptocorrina, IF: Factor intrínseco,
TC: Trans cobalamina, TRC: Receptor de transcobalamina.

EPIDEMIOLOGÍA

Fentón y colaboradores aseveran que es difícil saber con certeza la prevalencia de estos desórdenes en la población general debido que muchos pacientes mueren durante la primera semana de vida con cetoacidosis o hiperamonemia, sin haber sido diagnosticados (5, 11).

Por otro lado, Horster y Coulombe junto con sus respectivos grupos, encontraron mediante el tamiz neonatal realizado a población estadounidense, que la enfermedad se presenta en 1 de cada 50,000 a 80,000 recién nacidos (4, 10), mientras que la frecuencia en Italia es de 1:115,000 y en Alemania de 1:169,000 (12). En china se ha encontrado una incidencia de 1: 50 000 a 1: 80 000 nacidos vivos(9).

En México, la prevalencia de la enfermedad no es conocida, pero en el INP la AMM ocupa el primer lugar dentro de las acidemias orgánicas que a través de los años se han diagnosticado y tratado (5).

En 2013 Ibarra González y cols, publicaron un estudio retrospectivo en el que analizaron 204 casos documentados con EIM en el INP de los cuales 97 fueron mujeres y 107 varones, se reportaron 25 diferentes tipos: 102 pacientes con acidurias orgánicas, 100 con aminoacidopatías y 2 con defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos. Dentro de las Acidemias orgánicas la que mostró un mayor número de pacientes fue la metilmalónica con 54 casos reportados seguidos por la academia propiónica con 15 casos reportados (13).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La AMM es un desorden genético cuyas formas más severas se caracterizan por la presencia de crisis de cetoacidosis grave en los primeros días de vida que pueden ser fatales; los sobrevivientes presentan daños irreversibles en diversos aparatos y sistemas tales como el nervioso central, renal y hematopoyético, lo cual suele dejar como secuela retraso mental, insuficiencia renal, anemia crónica y leucopenia, entre otras (14).

Aunque la etiología de las acidurias metilmalónicas es heterogénea, la presentación clínica de los pacientes es similar. En las formas neonatales graves suele presentarse en la primer semana de vida y estos pacientes se encuentran con vomito recurrente, deshidratación, rechazo al alimento, hepatomegalia, dificultad respiratoria, hipotonía, alteración progresiva del estado de conciencia y finalmente coma profundo y muerte (5)(12).

Cuando la deficiencia es parcial se presentan en edades más tardías, con algunos síntomas similares pero además se agregan falla de crecimiento y retraso del neurodesarrollo, letargia y los vómitos suelen estar precipitados por alguna enfermedad viral o ingesta rica en proteínas.

Se han descrito pacientes con alteraciones oftalmológicas como son cataratas, pérdida de la visión, atrofia óptica mayormente en la adolescencia o después y neuropatía óptica severa (2).

Existen también hallazgos de laboratorio como cetoacidosis diabética severa con hiperglucemia pero también pueden presentarse como normo o hipoglucemia, neutropenia e hiperamonemia como los hallazgos más frecuentes de laboratorio.

La hiperamonemia ocurre en muchos de los errores innatos del metabolismo, especialmente en los defectos del ciclo de la urea; también puede deberse a situaciones adquiridas como la insuficiencia hepática grave o durante el tratamiento con algunos agentes antineoplásicos (Tabla 3). No se sabe con certeza la frecuencia con la que ocurre este fenómeno bioquímico en pediatría; sin embargo, todos los centros hospitalarios, deberían contar con la determinación de NH_4 y los médicos deben estar capacitados para su diagnóstico diferencial y manejo apropiado (15).

Tabla 2. Causas de Hiperamonemia (15)

1. Hiperamonemia genética primaria: ^{1,11}
 - a) Defectos en enzimas del ciclo de la urea:
 - Deficiencia de carbamilfosfato sintetasa (CPS)
 - Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)
 - Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)
 - Deficiencia de argininosuccinato sintetasa (AS) (Citrulinemia)
 - Deficiencia de arginosuccinasa (AL) (aciduria arginosuccinica)
 - Deficiencia de arginasa (argininemia)
 - b) Defectos de transporte de intermediarios del ciclo de la urea:
 - Intolerancia a la proteína lisinúrica (IPL)
 - Síndrome de hiperornitinemias-homocitrulinuria-hiperamonemia (HHH)
 2. Hiperamonemia genética secundaria: ^{1,11}

Acidemias orgánicas:

 - Acidemia isovalérica
 - 3-metilcrotonilglicinuria
 - Aciduria 3-metilglutacónica
 - Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
 - Aciduria 2-metil acetoacética
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (incluidos defectos del metabolismo de la cobalamina)
 - Aciduria piroglutámica
 - Aciduria glutárica tipo II
 - Deficiencia sistémica de carnitina
 - Defecto múltiple de acil-CoA deshidrogenasa
 - Deficiencia de piruvato carboxilasa
 - Deficiencia múltiple de carboxilasas:
 - Defectos de biotinidasas
 - Defectos de holocarboxilasa sintetasa
 3. Hiperamonemia adquirida: ^{1,11}
 - a) Por medicamentos (ácido valpróico, haloperidol, corticoesteroides, agentes antineoplásicos)
 - b) Insuficiencia hepática (malformaciones, cirrosis)
 - c) Aporte insuficiente de arginina (desnutrición)
 4. Hiperamonemia de origen no determinado: ^{1,11}
 - a) Hiperamonemia transitoria del prematuro o recién nacido
 - b) Síndrome de Reye
-
- Modificado de Pintos y cols.1997.⁶

COMPLICACIONES

En la AMM, las principales secuelas que se observan en estos pacientes, son de tipo neurológico y renal, y su patogénesis todavía no está bien clarificada (6).

PRONÓSTICO

Con el diagnóstico precoz a través del tamiz neonatal y la mejora de la atención pediátrica, las mujeres con EIM están alcanzando la edad reproductiva con mayor frecuencia y están lo suficientemente bien como para contemplar un embarazo(16).

Entre las mujeres con AMM y trastornos relacionados, existen nueve casos publicados de embarazo en mujeres con AMM materna aislada con resultados poco claros sobre su afección fetal (16).

Está claro que con los avances terapéuticos en la AMM se ha logrado que los pacientes alcancen edad reproductiva y así mismo estas mujeres busquen desarrollar su fertilidad pero aún no se conoce bien los efectos en los productos de estas pacientes, por lo que se debe continuar con el estudio de éstos para valorar su pronóstico y asesoramiento genético.

III. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La AMM representa una enfermedad con alta mortalidad en los pacientes que la presentan y aunque de las acidemias orgánicas ésta representa la más frecuente, su incidencia es baja ya que no se sospecha de manera frecuente y no se cuenta con el recurso para diagnosticarla de manera oportuna en múltiples países, pero si representa un problema de salud ya que las complicaciones y manifestaciones clínicas tardías son irreversibles y con alto costo para los servicios de salud en los que son tratados.

Es de vital importancia que el Pediatra sospeche este tipo de enfermedades ya que el diagnóstico oportuno y el inicio de tratamiento en edades tempranas favorecen la calidad de vida de estos pacientes. Lo que nos lleva a responder la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas que han presentado los pacientes con AMM al momento del diagnóstico en el INP?

IV. JUSTIFICACION

La AMM es la aciduria orgánica más frecuente (1:506) en la población de pacientes con EIM que se atienden en el INP(13), tiene una mortalidad elevada y es generadora de discapacidad intelectual grave, insuficiencia renal y falla del sistema hematopoyético en los niños (17) (18); por lo tanto, su estudio constituye una prioridad. En nuestro país la detección de acidemia metil malónica no se lleva a cabo de rutina, existen programas de tamizaje para detección que dependen en parte de los programas de los servicios de salud (deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria y galactosemia) pero principalmente la gran mayoría de los errores congénitos del metabolismo no son abarcados por los programas de tamizaje y deben ser diagnosticados por la sospecha clínica del pediatra. El pediatra debe ser capaz de reconocer los datos clínicos y los parámetros bioquímicos más frecuentes para realizar un correcto abordaje y un diagnóstico certero. En el presente trabajo se pretende abordar las características clínicas y bioquímicas más frecuentes de los pacientes con AMM tratados en el INP, con el fin de dar a conocer a los médicos, pediatras y personal de salud, para que se sospeche la enfermedad, tomen las muestras más efectivas para reconocer la enfermedad y tratarla con oportunidad de evitar secuelas.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características clínicas y bioquímicas más comunes al diagnóstico en pacientes con AMM en el INP.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar los síntomas clínicos iniciales que hagan sospechar en AMM.
- Identificar los estudios bioquímicos que se alteran en pacientes con AMM.
- Estimar la edad promedio al diagnóstico de AMM en los pacientes del INP.
- Estimar el número de hospitalizaciones por complicaciones en pacientes con AMM.

VI. MATERIAL Y METODOS

Será un estudio retrospectivo y analítico, en el INP de todos los pacientes que han sido diagnosticados.

El material se basará en la revisión de los niños con edades comprendidas entre 1 día y 18 años de vida con diagnóstico de AMM. Se incluirán a todos los pacientes diagnosticados con los siguientes factores demográficos: edad, sexo, localidad, y los síntomas con los que debuta el cuadro clínico que hacen sospechar del diagnóstico actual, además se tomarán los parámetros bioquímicos más frecuentes asociados a esta entidad. Se revisarán los expedientes de dichos pacientes en donde se llenará la hoja de recolección de datos. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas, mediante media \pm desviación estándar o mediana, según siguieran o no una distribución normal.

VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un registro completo de todos los expedientes del INP del servicio de EIM de aquellos pacientes que fueron diagnosticados con AMM. Con base en los criterios de selección y exclusión se obtendrá el total de sujetos a estudiar.

VIII. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará una base de datos en el programa Excel que incluya todas las variables seleccionadas para el estudio. Posteriormente, esta base se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21; con el cual se realizará el análisis descriptivo según tipo de variable, los resultados se presentarán en gráficos y tablas.

Tabla 3. Definición de variables.

VARIABLE	Definiciones conceptual y operacional	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Categórica Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Numérica Continua	En días, meses o años al inicio de los síntomas clínicos, al diagnóstico y al momento en el que se colecta la muestra.
MANIFESTACIONES CLÍNICAS			
Crisis de apnea	Suspensión transitoria de la respiración.	Cualitativa Categórica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Taquipnea	Aumento del ritmo respiratorio.	Cualitativa Categórica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Dificultad respiratoria	Aumento del esfuerzo para introducir o expulsar aire de los pulmones.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Cianosis	Coloración azul o lívida de la piel y de las mucosas que se produce a causa de una oxigenación deficiente de la sangre.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Paro cardio-respiratorio	Detención de la respiración y del latido cardíaco en un individuo.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Infecciones recurrentes	Paciente que presenta infecciones ocho cuadros de otitis o más por año, dos sinusitis por año; infecciones refractarias a antibiótico, dos o más neumonías por año, abscesos cutáneos profundos o dos infecciones graves como sepsis, osteomielitis o meningitis.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Sepsis	Respuesta sistémica inflamatoria del organismo ante una infección grave, que puede llegar a ser mortal.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Neumonía	Inflamación de los pulmones causada por una infección viral o bacteriana.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Osteoporosis	Enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una masa ósea baja.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Malformaciones/dismorfias	Anomalía en la forma de alguna parte del cuerpo de un ser vivo producida durante su desarrollo.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Succión débil	Absorción deficiente de los alimentos líquidos debido a falta de fuerza en los músculos de la región perioral.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Hipotonía	Disminución de la tensión o del tono muscular, o de la tonicidad de un órgano.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Retraso mental	Trastorno caracterizado por función intelectual inferior a la media, con déficits o anomalías en la capacidad de aprendizaje y adaptación social. Se clasifica de acuerdo al coeficiente intelectual.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Retraso psicomotor	Adquisición tardía de habilidades motoras (sedestación, bipedestación, respuesta a estímulos luminoso, sonoro y táctil, entre otras) que los niños deben adquirir a lo largo de su infancia. Puede deberse a evolución lenta o falta de madurez del sistema nervioso central.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Espasticidad	Trastorno motor del sistema nervioso en el que algunos músculos se mantienen permanentemente contraídos. Dicha contracción provoca la rigidez y acortamiento de los músculos e interfiere sus distintos movimientos y funciones: deambulación, manipulación, equilibrio, habla, deglución, etc.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Ataxia	Disminución de la capacidad de coordinar los movimientos del cuerpo como dedos y manos, brazos y piernas, el habla,	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

	movimientos oculares y el mecanismo de la deglución, entre otros.		
Irritabilidad	Capacidad homeostática que tienen los seres vivos de responder ante estímulos que lesionan su bienestar o estado. Esta característica les permite sobrevivir y, adaptarse a los cambios que se producen en el ambiente.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Letargia	Estado de somnolencia prolongada, relacionado a fatiga o astenia y en casos graves a la narcolepsia.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Coma	Estado de inconsciencia profunda con ausencia de movimientos oculares espontáneos, falta de respuesta a estímulos dolorosos e imposibilidad de vocalización, producido por insultos al sistema nervioso central como traumatismos, tumores cerebrales, encefalitis, enfermedades vasculares, entre otros.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Vómito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Diarrea	Eliminación frecuente de heces acuosas, puede cursar con espasmos abdominales y debilidad generalizada. Cuando es crónica puede causar deshidratación y desequilibrio electrolítico.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Rechazo al alimento	Trastorno alimenticio que consiste en negarse a comer.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Insuficiencia hepática	Signo clínico que se presenta cuando el hígado es incapaz de llevar a cabo su función correctamente.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Cirrosis	Enfermedad crónica degenerativa del hígado en la que los lóbulos se convierten en tejido fibroso, el parénquima degenera y se infiltra grasa. La mayoría de las funciones hepáticas se deterioran.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Hepatomegalia	Aumento del tamaño del hígado que suele deberse a enfermedad del mismo.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel, mucosas y conjuntivas causada por niveles de bilirrubina sanguínea elevados.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Esplenomegalia	Aumento del tamaño del bazo que se asocia con hipertensión portal y anemia hemolítica, entre otras enfermedades.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Insuficiencia renal	Incapacidad de los riñones para excretar los productos de desecho del organismo, concentrar la orina y conservar los electrolitos. Se caracteriza por oliguria y una rápida acumulación de nitrógeno en el organismo. Se puede producir por hemorragias, traumatismos, quemaduras, lesiones renales tóxicas o por obstrucción del tracto urinario inferior.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Acidosis tubular renal	Incapacidad del riñón para conservar el bicarbonato y acidificar adecuadamente la orina. Puede producir hipercalciuria y cálculos renales. Cursa con deshidratación persistente, hipocalemia e hipercloremia.	Cualitativa Categórica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Deshidratación	Pérdida excesiva de agua de los tejidos corporales, acompañada de trastorno en el equilibrio de los electrolitos esenciales como sodio, potasio y cloro. Puede ser causada por periodos prolongados de depleción de agua o por trastornos que produzcan una rápida depleción de los líquidos corporales. Tiene particular trascendencia en los lactantes y niños pequeños ya que su equilibrio electrolítico es precario.	Cualitativa Categórica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Síndrome de Fanconi	Trastorno congénito caracterizado por anemia aplásica, anomalías óseas, pigmentaciones cutáneas	Cualitativa Categórica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

	de color pardo verdoso, microcefalia, hipogenitalismo,		
Nefromegalia	Aumento en el tamaño de los riñones. Puede ser ocasionada por múltiples factores como: Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, trombosis venosa renal, tesarismosis, tumores renales, síndrome nefrótico congénito e infiltración tumoral, entre otros.	Cualitativa Categorica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Aminoaciduria	Presencia anormal de aminoácidos en la orina.	Cualitativa Categorica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Consanguinidad	Parentesco natural de una persona con otra u otras que descienden de los mismos antepasados.	Cualitativa Categorica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
MANIFESTACIONES BIOQUIMICAS			
Acidosis	Trastorno hidroelectrolítico en el equilibrio ácido-base en el que predomina un aumento en la concentración de hidrogeniones.	Cualitativa Categorica Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Cetosis	Estado metabólico del organismo originado por un déficit en el aporte de carbohidratos, lo que induce el catabolismo de las grasas a fin de obtener energía, generando unos compuestos denominados cuerpos cetónicos, los cuales descomponen las grasas en cadenas más cortas, generando acetoacetato que es usado como energía por el cerebro (en estados de ayuno aporta el 75% de la energía) y el resto de los órganos del cuerpo humano. De esta manera, el cuerpo deja de utilizar como fuente primaria de energía los glúcidos, sustituyéndolos por las grasas.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Acidemia láctica	Tipo de acidosis metabólica, caracterizada por el aumento de la producción de ácido láctico como respuesta a la dificultad de utilización del oxígeno a nivel tisular, con	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

	aumento del hiato aniónico y disminución del bicarbonato.		
Anión GAP	Diferencia entre los cationes y aniones medidos en suero, plasma u orina. La magnitud de esta diferencia (brecha) en el suero es frecuentemente usada en medicina para tratar de identificar la causa de acidosis metabólica.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente
Hiperamonemia	Concentraciones elevadas de amonio en la sangre debido a un desequilibrio entre su producción y eliminación.	Cuantitativa Numérica Continua	En unidades de concentración
Anemia	Disminución de la hemoglobina sanguínea por debajo de los límites normales. Puede ser consecuencia de la disminución de la producción de hemoglobina, aumento en la destrucción de los glóbulos rojos o pérdida de sangre.	Cualitativa Categoría Nominal Dicotómica	1) Si=Presente 2) No=Ausente

Hemoglobina	Proteína que transporta oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos y dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones para su eliminación. Posee un grupo hemo que coordina un átomo de hierro para la fijación de oxígeno. Tiene un peso molecular de 64kDa.	Cuantitativa Numérica Continua	En unidades de concentración
Leucopenia	Disminución del número de leucocitos en la sangre, por debajo de 4 000 por mililitro.	Cuantitativa Numérica Continua	En unidades de concentración
Trombocitopenia	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de 100.000/mm ³ .	Cuantitativa Numérica Continua	En unidades de concentración
Tiempos de coagulación prolongados	Tiempo que tarda la sangre en pasar del estado líquido al estado semisólido de gel, por acción de proteínas involucradas en la formación de una red insoluble de fibrina que atrapa plaquetas, leucocitos y glóbulos rojos.	Cuantitativa Numérica Continua	En unidades de tiempo

IX. RESULTADOS

El análisis incluyó 18 pacientes de 14 familias, 1 de ellas con datos de consanguinidad y 5 con antecedentes de abortos y 7 con hijos previos fallecidos

Del total de pacientes estudiados en esta cohorte, 7 fueron femeninos y 11 masculinos. Las familias son originarias del Estado de México (27.7%), la Ciudad de México (27.7%), Veracruz (11.1%), Hidalgo (11.1%) y Guanajuato (5.5%), Michoacán (5.5%), Baja California Sur (5.5%) y San Luis Potosí (5.5%).

La mayoría de los pacientes fueron detectados tardíamente (14/18, 77.7%), es decir, cuando ya presentaban signos y síntomas de la enfermedad. Dentro de este grupo de pacientes sintomáticos, los médicos especialistas que sospecharon de un EIM y refirieron a los pacientes al fueron neurólogos y urgenciólogos (3/18), intensivistas y pediatras (2/18), genetistas, infectólogos y hematólogos (1/18 cada uno). En un caso, los padres del paciente llegaron directamente al LEIMyT por el antecedente de un hijo previo con AMM.

La edad promedio al inicio de los síntomas fue de 4 meses y la edad promedio al diagnóstico fue de 11 meses ; con un intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de 8 meses.

En esta cohorte sólo 4 pacientes fueron detectados mediante tamiz neonatal, en estado asintomático y los médicos que los refirieron al LEIMyT fueron internistas (2/4), un pediatra y un neonatólogo respectivamente.

La frecuencia de presentación de las variables estudiadas se presenta en las tablas 4 - 6.

Los datos neurológicos más frecuentemente encontrados fueron hipotonía, disminución del estado de alerta, seguidos de los datos retraso del neurodesarrollo, crisis convulsivas y con mucha menor frecuencia espasticidad y mioclonías.

Se encontro que 2 pacientes fallecieron a los 14 años y 2 años 3 meses de edad. Las causas del fallecimiento fueron choque septico. El tiempo de sobrevivida desde el diagnostico fue 13 años 11 meses y 2 años 1 mes para cada uno respectivamente.

Los sintomas clasicos al momento del diagnostico incluyen algun dato de alteración en el estado de alerta 55%, hipotonia 61.11%, retraso del neurodesarrollo 39%, los datos clinicos mas frecuentes se representan por vomitos 72.2%, dificultad respiratoria y neumonia 66% cada una, asi como afección de talla 61.11%.

Los datos bioquimicos mas frecuentes se encuentran acidos metabolica 89%, anemia 72.2% y leucopenia e hiperamonemia 50%.

Tabla 4. Datos neurológicos de los pacientes con AMM sintomáticos al momento del diagnóstico.

□

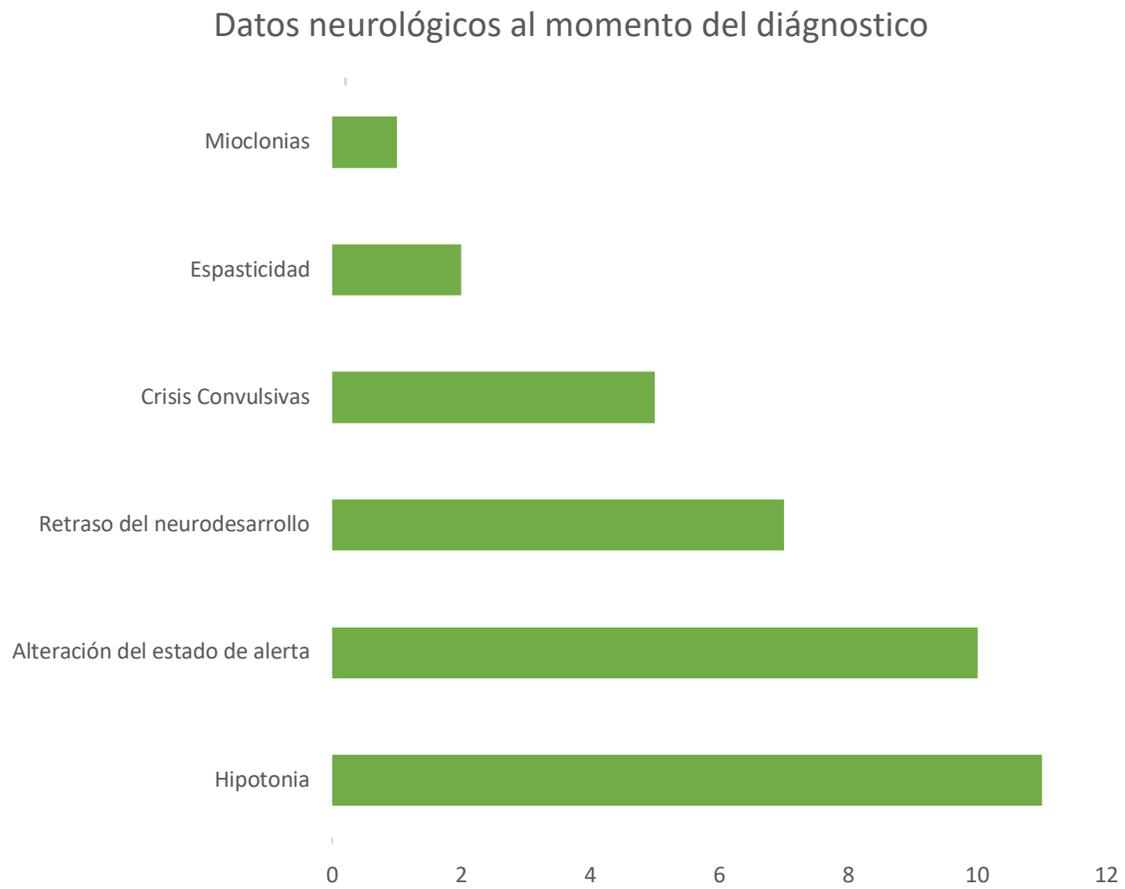


Tabla 5. Datos clínicos de los pacientes con AMM sintomáticos al momento del diagnóstico.

□

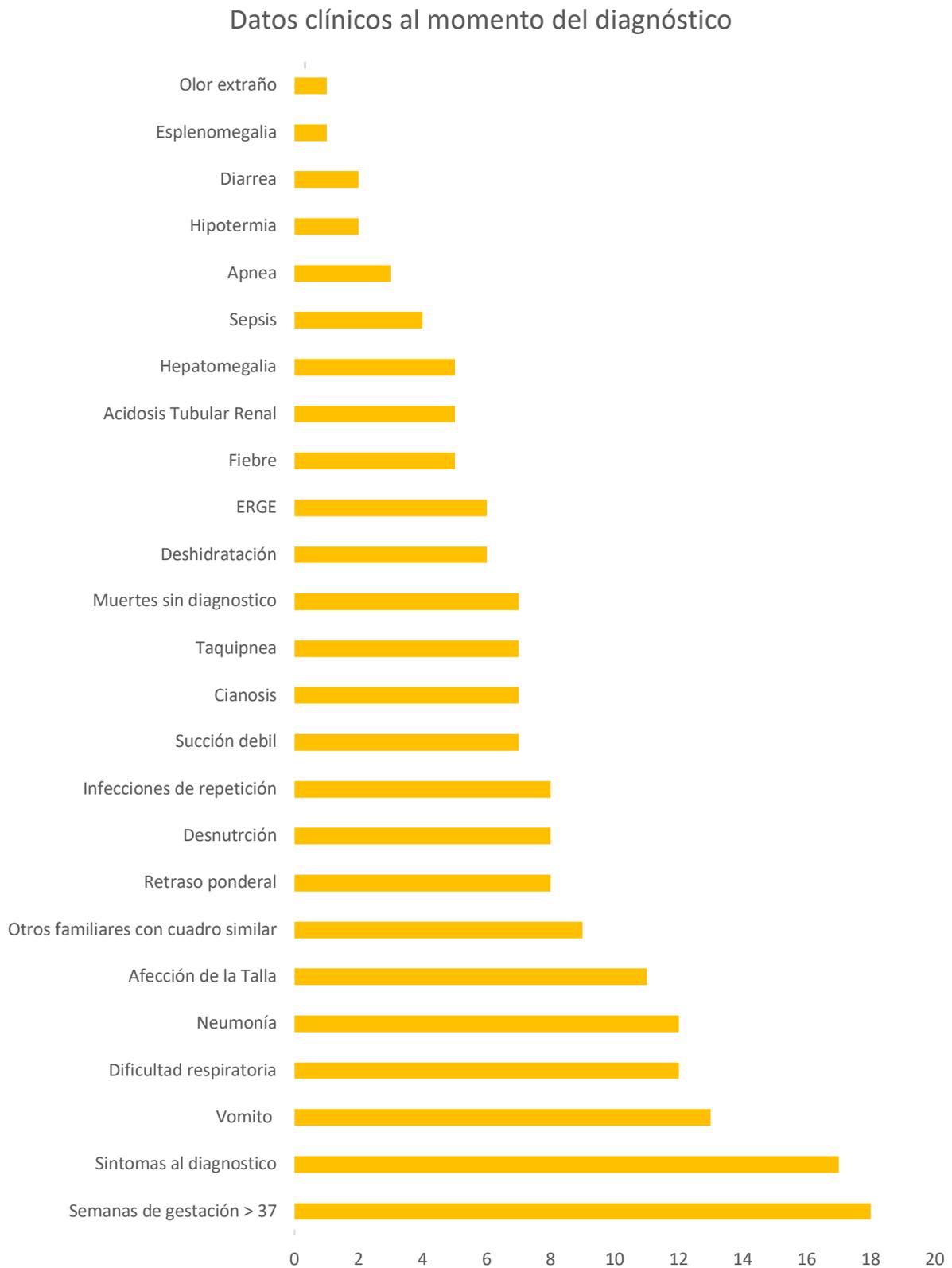
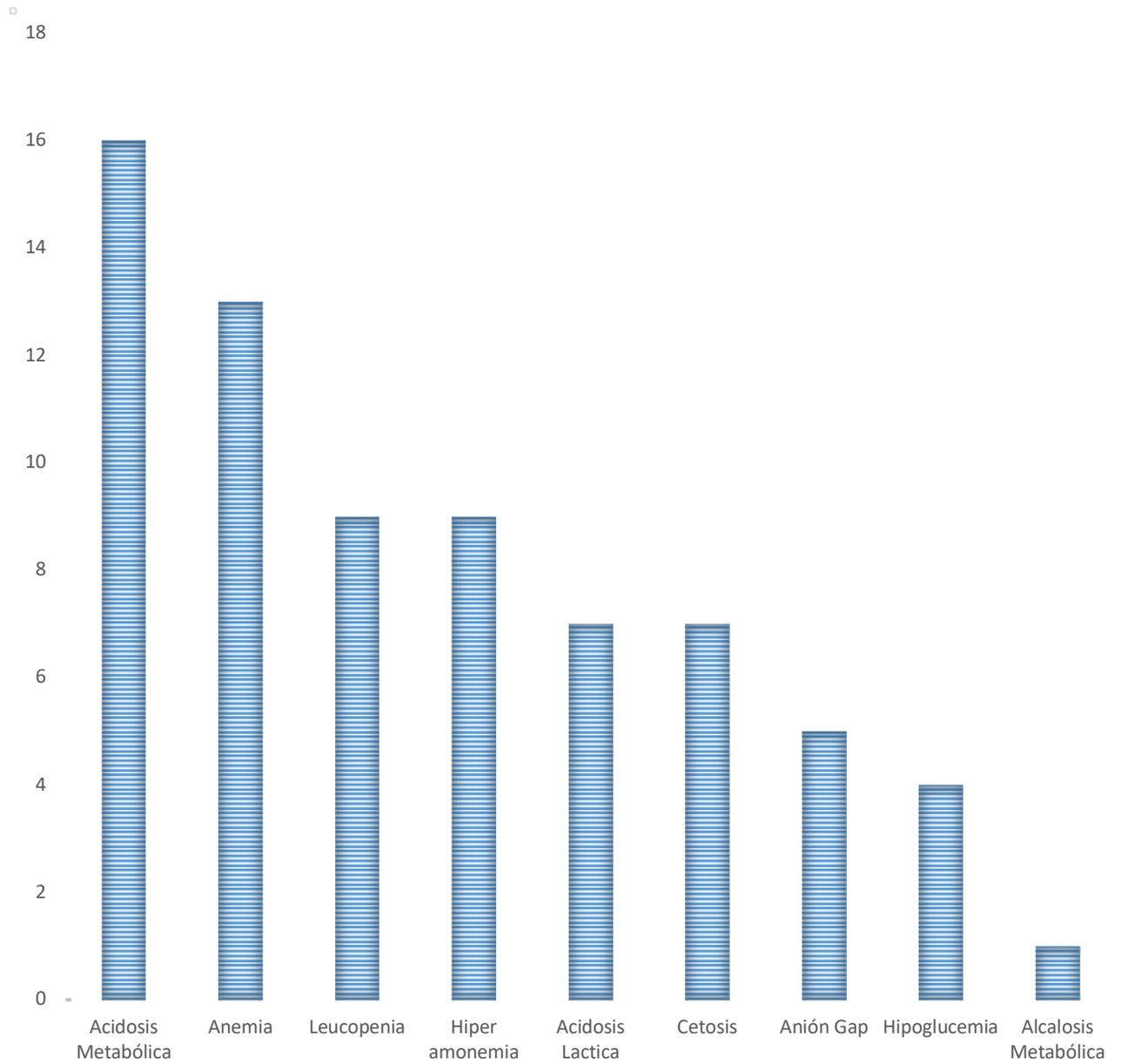


Tabla 6. Datos bioquímicos de los pacientes con AMM sintomáticos al momento del diagnóstico.



X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este trabajo los pacientes con AMM, el dato cardinal del diagnóstico fue la acidosis metabólica misma que se manifestó en casi el 90% de los pacientes registrados, este hecho es similar a lo encontrado en otras publicaciones tanto mexicanas como extranjeras, ya que en la serie reportada por la Dra Vela y colaboradores reportan el 100% de los pacientes con esta alteración bioquímica en su descripción del 2003. De igual forma reportaron como datos clínicos principales son rechazo al alimento, retardo en el desarrollo y vómito recurrente 61% aunque no presentaron datos de deshidratación en trabajo presentado reportamos 72.2% de los pacientes con vómito equiparable con el reporte de Matsui que reportó el 73% de los pacientes, y de igual manera con frecuencia de deshidratación 38.8% sin explicación de este fenómeno, pero existe la posibilidad de que el dato haya sido subestimado.

Los fenotipos de AMM aislada descritos están asociados con el subtipo enzimático mut0, subtipo muti-enzimático, cblA, cblB y cblD-AMM comparten presentaciones clínicas y una historia natural caracterizada por períodos de salud relativa y descompensación metabólica intermitente, generalmente asociada con infecciones recurrentes y estrés, de los casos recopilados en el presente trabajo se ha encontrado que el 94.4% de los pacientes presentaron síntomas y que 1 solo caso se realizó el diagnóstico sin sintomatología pero que por presentar un hermano con cuadro clínico parecido se realizó el abordaje de esta entidad. Se demuestra además que la AMM presenta herencia recesiva ya que se documenta que en el 50% de los casos existía cuadros similares en otros familiares.

El fenotipo más común de AMM aislada se presenta durante la infancia. Los bebés son normales al nacer, pero rápidamente desarrollan letargo, vómitos y deshidratación al inicio de los alimentos que contienen proteínas. En la presentación, encontramos hepatomegalia, hipotonía y, en muchos casos, encefalopatía hiperamonémica.(19) Dentro de estos rasgos clínicos se encontró que en el 55.6% se detectó alteración del estado de alerta, y de los síntomas que más predominaron son afección de talla en 61% y del peso en 55.6%, presentó deshidratación en 66.7% secundaria a vómitos en el 66.6%, diarrea únicamente en el 11.1% y rara vez se presentó crisis convulsivas al diagnóstico en 27.8% aunque estas se pueden presentar durante toda la evolución secundaria a las alteraciones metabólicas. Dentro de la exploración física encontramos hepatomegalia en 27.8% y esplenomegalia en 5.6%.

Los hallazgos de laboratorio típicamente muestran una acidosis metabólica severa, de anión gap elevado, cetosis y cetonuria, hiperamonemia e hiperglicemia. (19). Dentro del trabajo encontramos acidosis metabólica en el 88.9% de los pacientes, así como cetosis en 39%, el anión gap elevado no pudo ser demostrado ya que en la revisión de expedientes no se documenta esta alteración, solo en el 27.7% fue encontrada como positiva, la hiperamonemia también fue localizada en 44.4% de los pacientes diagnosticados en el INP.

Se pueden observar trombocitopenia y neutropenia, sugestivas de sepsis neonatal. Por lo que el diagnóstico en ocasiones puede pasar desapercibido y se retrasa por la baja sospecha, en nuestro estudio encontramos 22% de sepsis, pero hasta en el 44% infecciones de repetición la principal de ellas neumonía en el 33% y en todas las ocasiones asociado a datos de dificultad respiratoria 66.7%, cianosis 38.9%, taquipnea 61.1% y en algunos casos apnea 16.7%.

La presentación neonatal catastrófica de la AMM aislada puede provocar la muerte, a pesar de la intervención agresiva. Los bebés con la deficiencia de CblA, respondedora a vitamina B12, también pueden debutar con una crisis neonatal aguda.

Fenotipos parcialmente deficientes o sensibles a B12 (subtipo muti-enzimático, cblA, cblB [raro], cblD-MMA). Este fenotipo intermedio de acidémia metilmalónica aislada puede ocurrir en los primeros meses o años de vida. Los bebés afectados pueden presentar problemas de alimentación por lo general, anorexia y vómitos, retraso del crecimiento, hipotonía y retraso en el desarrollo. Algunos tienen aversión a las proteínas y / o síntomas clínicos de vómitos y letargo después de la ingesta de proteínas.

Antes del inicio del tamiz neonatal, los niños con los subtipos cblA o mut- se presentaban con una lesión devastadora en los ganglios basales específicamente infartos lacunares en el globo pálido, dando como resultado un trastorno del movimiento debilitante, en ésta investigación no se presentaron datos de alteraciones por imagenología comprobable por lo que este tipo de hallazgos nunca fueron comprobados.(20)

Los pacientes con deficiencia enzimática parcial, cblA o cblB también pueden presentar acidosis tubular renal aislada o insuficiencia renal crónica, de los cuales el 27.7% de este estudio se relacionó con este tipo de afecciones renales al diagnóstico. (21)

La discapacidad intelectual puede o no estar presente incluso en personas con enfermedad grave. En una revisión retrospectiva basada en encuestas, aproximadamente el 50% de los individuos con el subtipo enzimático mut0 y el 25% de aquellos con el subtipo enzimático cblA / cblB tenían un cociente intelectual por debajo de 80 y un deterioro neurológico significativo. En el presente trabajo se encontró que el 61% de los menores de 6 años y el 16% de los mayores de 6 años con retraso mental en alguna de sus variantes, comparado con la literatura internacional, el 67% presentó alguna alteración del desarrollo del sistema nervioso central. (22)

XI. CONCLUSIONES

La supervivencia en la acidemia metilmalónica aislada ha mejorado con el tiempo en aquellos con el subtipo enzimático mut0, la supervivencia a la edad de un año mejoró del 65% en la década de 1970 a más del 90% en la década de 1990; la supervivencia a cinco años mejoró del 33% en los años setenta a más del 80% en los años noventa. Actualmente encontramos el 89% de supervivencia de los pacientes con AMM, contra un 11% de mortalidad presentada en esta tesis.

Por lo anterior se ha convertido indispensable la detección genotípica con la que existe relación fenotípica en la población mexicana, la presente tesis comprueba varios de los hallazgos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico pero es indispensable concientizar a los médicos de primer contacto, ya sean médicos generales, pediatras o subespecialistas pediátricos, de este tipo de acidemias orgánicas, para realizar el diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento tempranamente para así evitar complicaciones a largo plazo y mejorar el pronóstico funcional y de mortalidad de los pacientes con ésta entidad nosológica.

A demás se ha observado que en las últimas décadas los pacientes con este tipo de trastornos, tienen deseos de fertilidad y se ha convertido de forma imperiosa iniciar el asesoramiento genético para que los pacientes tomen decisiones con responsabilidad.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Hall JG. The value of the study of natural history in genetic disorders and congenital anomaly syndromes. *J Med Genet* [Internet]. 1988;25(7):434–44. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0023742508&partnerID=tZOtx3y1>
2. Guevara-márquez DY, Vela-amieva DM, Carlos J, Echenique J, Carlos J, Favila O, et al. Artículo de revisión Manifestaciones oftalmológicas de los errores innatos del metabolismo. 2013;212–24.
3. Rajappa M, Goyal A, Kaur J. Inherited metabolic disorders involving the eye: A clinico-biochemical perspective. *Eye*. 2010;24(4):507–18.
4. Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, Young WF. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. *Arch Dis Child*. 1967;
5. Vela-amieva DM cols. Características clínicas y bioquímicas de pacientes mexicanos con acidemia metilmalónica. *acta Pediatr*. 2003;380–8.
6. Hörster F, Hoffmann G. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria? recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol*. 2004;
7. Kumari C, Kapoor S, Varughese B, Pollipali SK, Ramji S. Mutation Analyses in Selected Exons of the MUT Gene in Indian Patients with Methylmalonic Acidemia. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(3):266–74.
8. Morrow GBL, Cardinale GJAR, Flaks JG. Congenital methylmalonic acidemia: Enzymatic evidence for two forms of the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1969;63:191.
9. Han LS, Huang Z, Han F, Wang Y, Gong ZW, Gu XF. Eight novel MUT loss-of-function missense mutations in Chinese patients with isolated methylmalonic academia. *World J Pediatr*. 2017;
10. Coulombe J, VE S, HL. L. Massachusetts Metabolic Disorders Screening Program II. Methylmalonic aciduria. *Pediatr Res*. 1981;67(26).
11. WA F, RA G, DS. R. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8a ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 2165–93.
12. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and Propionic Aciduria. *Am J Med Genet Part C (Seminars Med Genet)*. 2006;142:104–12.
13. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatr* [Internet]. 2014;80(5):310–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.09.003>

14. Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R. Navigating the B12 road: Assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *Journal of Biological Chemistry*. 2013.
15. Cols. A-A k. Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría. *Acta Pediatr mx*. 2005;26(6):313–24.
16. Raval DB, Merideth M, Sloan JL, Braverman NE, Conway RL, Manoli I, et al. Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy: a case series and literature review. *J Inherit Metab Dis*. 2015;
17. Shevell M, Matiaszuk N, Ledley F, Rosenblatt DS. Varying neurological phenotypes among muto and mut- patients with methylmalonyl CoA mutase deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 1993;45:619–24.
18. O’Shea C, Sloan JL, Wiggs E, Pao M, Gropman A, Baker E, et al. Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatr Res*. 2012;129(6):1541–51.
19. Zwickler T, Haege G, Riderer A, Hörster F, Hoffmann GF, Burgard P, et al. Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: Which biochemical parameters are discriminative? *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(5):797–806.
20. Heidenreich R, Natowicz M, Hainline BE, Berman P, Kelley RI, Hillman RE, et al. Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: “Metabolic stroke” involving the globus pallidus. *J Pediatr*. 1988;113(6):1022–7.
21. Dudley J, Allen J, Tizard J, McGraw M. Benign methylmalonic acidemia in a sibship with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 1998;12(7):564–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9761355
22. Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis*. 1995;18:138–42.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	ENERO	FEB	MAR	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
<i>Búsqueda bibliográfica</i>	x						
<i>Marco Teórico: -Antecedentes</i>	x						
<i>Marco Teórico: - Planteamiento del problema</i>		x					
<i>Marco Teórico: - Justificación y Objetivos</i>			x				
<i>Material y Métodos Análisis estadístico</i>		x					
<i>Entrega de Protocolo</i>				x			
<i>Procesamiento de la Información</i>					x		
<i>Análisis de la Información</i>					x	x	
<i>Presentación de la Tesis</i>							x