



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“20 DE NOVIEMBRE”  
SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA**

**Correlación de las variantes genéticas con acidemias  
orgánicas en lactantes asintomáticos**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA:  
NORMA ANGÉLICA SÁNCHEZ BELTRÁN**

**TUTORA DE TESIS:  
DRA. LILIANA GARCÍA ORTIZ**

**ASESORES CLÍNICO METODOLÓGICOS:  
DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN  
DR. JOSÉ GUTIÉRREZ SALINAS**



**No. de Registro: 518.2023**

**CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2024**



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.

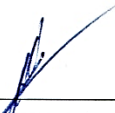
Tesis: "Correlación de las variantes genéticas con acidemias orgánicas en lactantes asintomáticos"  
RPI: 518.2023

### AUTORIZACIONES



---

**DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN**  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA,  
CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE



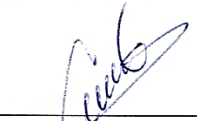
---

**DR. CHRISTIAN GABRIEL TOLEDO LOZANO**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN,  
CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE



---

**DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL**  
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA  
CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE



---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO




---

**DRA. LILIANA GARCÍA ORTIZ**  
TUTOR DE TESIS



---

**DR. JOSÉ GUTIÉRREZ SALINAS**  
ASESOR DE TESIS



---

**DRA. NORMA ANGÉLICA SÁNCHEZ BELTRÁN**  
MÉDICO RESIDENTE



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**NUEVO  
ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA

**DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO  
TESIS PARA TITULACION**

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Correlación de los variantes genéticos en academia organizada en locaciones dinámicas y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.

2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.

3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor

Dra. Liliana García Ortiz

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista

Norma Angélica Jánchez Bellón

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio

Dra. María del Carmen Chirina C. Quintana

Fecha de entrega de tesis

Enero-2024

**El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman**



## INDICE

---

AGRADECIMIENTOS	1
ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	20
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	21
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	21
Diseño de estudio	21
Población de estudio	21
Universo	21
Tiempo de estudio	21
Tiempo de ejecución	22
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	22
Criterios de eliminación	22
Tipo de muestreo	22
Metodología para el cálculo de tamaño de la muestra	22
Descripción operacional de las variables	22
Técnicas y procedimientos a emplear	24
Metodología del análisis estadístico	24
Aspectos éticos y legales	24
Aspectos de bioseguridad	26
Conflictos de interés	26
Involucrados y responsabilidades	26
Recursos y financiamiento	26
Cronograma de actividades	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

## AGRADECIMIENTOS

---

Doy agradecimiento a mi madre Graciana, por ser una guía de vida; a mi padre, Óscar, al ser un ejemplo de profesionalismo y a ambos por su apoyo incondicional durante mi formación. También a mi hermana Daniela, por su soporte y aliento.

De igual manera agradezco a mis profesores de la especialidad; la Dra. María del Carmen, Dra. Liliana García, Dr. Roberto Guevara y la Bióloga Yerena Concepción, ya que sus enseñanzas y orientación conformaron una parte fundamental en mi formación.

Por último, dedico un especial agradecimiento al amor de mi vida, Jonathan, por la manera en que me ha mostrado la vida y el sentido que ésta ha tomado al estar a su lado.

## ABREVIATURAS

---

2M3OHB: ácido 2 metil-3-hidroxi-butírico  
3METGLUTAC: Ácido 3-metilglucagónico  
3METGLUTAR: ácido 3-metilglutárico  
3OH3MG :ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico  
3MCG: 3-metilcrotonilglicina  
3MMGA: Acidemia 3 metilglutagónicas  
3MCCC: 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa  
3OHIVA: ácido 3-hidroxiisovalérico  
 $\alpha$ CCRD: $\alpha$ -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa  
 $\alpha$ - KIC: ácido  $\alpha$ - cetoisocaproico  
 $\alpha$ - KIC: ácido  $\alpha$ - cetoisocaproico  
 $\beta$ -KT: Deficiencia de  $\beta$ -cetotilasa  
AIV: acidemia isovalérica  
AOO:ácidos orgánicos en orina  
AP: Acidemia propiónica  
BCCD: complejo de deshidrogenasa cetoácido de cadena ramificada  
CK: creatinina cinasa  
EIM: Errores Innatos de Metabolismo  
EIMi: Errores del Metabolismo Intermedio  
EMT: Espectrometría de Masas en Tándem  
HBM:  $\beta$ -hidroxi-  $\beta$  metilbutirato  
HIBDAH:  $\beta$  –Hidroxiisobutarato-deshidrogenasa  
HIBCH: 3-Hidroxi-butiril-CoA hidrolasa  
HMG-CoA:  $\beta$ -hidroxi-  $\beta$  metilglutaril CoA  
HMG-CoA liasa: 3-hidroxi 3-metilglutaril-CoA liasa  
HMG-CoA liasa: 3-hidroxi 3-metilglutaril-CoA liasa  
HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi 3-metilglutaril- CoA reductasa  
IBD: Isobutiril-CoA deshidrogenasa  
ICD: Isovaleril-CoA deshidrogenasa  
LAC: lactato  
MAA: ácido metilacetoacético  
mBCAT: transferasa mitocondrial de los aminoácidos de cadena ramificada  
MBG: metilbutirilglicinuria  
MCG: Metilcrotonilglicinuria  
MHB: 2-metil-3-hidroxi-butiril CoA deshidrogenasa  
MHBD: Deficiencia de 2-metil-3-hidroxi-butiril CoA deshidrogenasa  
OXPHOS: Fosforilación Oxidativa  
PG: propioglicina  
RNV: Recién Nacidos Vivos  
SBCA: Deshidrogenasa de cadena corta de acyl-CoA  
SBCAD: Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa  
TMA: Tamiz Metabólico Ampliado  
TG: tigilglicina  
VUS: Variantes de significado incierto

## RESUMEN

---

**Introducción:** Las acidemias orgánicas “clásicas”, pertenecientes a los Errores Innatos del Metabolismo intermedio, son ocasionadas por alteraciones en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Su presentación clínica puede ser neonatal, atípica o tardía. El diagnóstico se establece con los resultados del TMA y la cuantificación de ácidos orgánicos en orina. Los estudios moleculares son de importancia cuando los resultados no son concluyentes.

**Objetivo:** Determinar la correlación de las variantes genéticas con acidemias orgánicas en lactantes asintomáticos

**Metodología:** Se realizó un estudio transversal, retrolectivo, en pacientes lactantes con sospecha de acidemias metabólicas por TMA, atendidos en el servicio de Genética del CMN “20 de Noviembre” entre enero de 2021 y enero de 2023. El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central, de dispersión y porcentajes, así como prueba de Pearson para la correlación.

**Resultados:** Se incluyeron 7 pacientes, con una edad promedio de 9 meses. 86% presentó somatometría por debajo de la media, y 57% exámenes de laboratorio alterados. Se encontraron ocho variantes en cinco genes y en los estudios moleculares, de las cuales 72% fueron patogénicas y 28% probablemente patogénicas; de éstas, el 86% se reportaron en heterocigosis.

**Conclusiones:** Los resultados muestran que la mayoría de pacientes no presentan alteraciones fenotípicas, sin embargo, muestran una leve alteración bioquímica y/o alteración molecular en sus estudios de sangre periférica o DNA. Por lo que, en estos individuos, los estudios moleculares adquieren relevancia al momento de ofrecer asesoramiento genético y dirigir acciones médicas mediatas.

**Palabras clave:** acidemias, metabólicas, acilcarnitinas, EIM.



## INTRODUCCIÓN

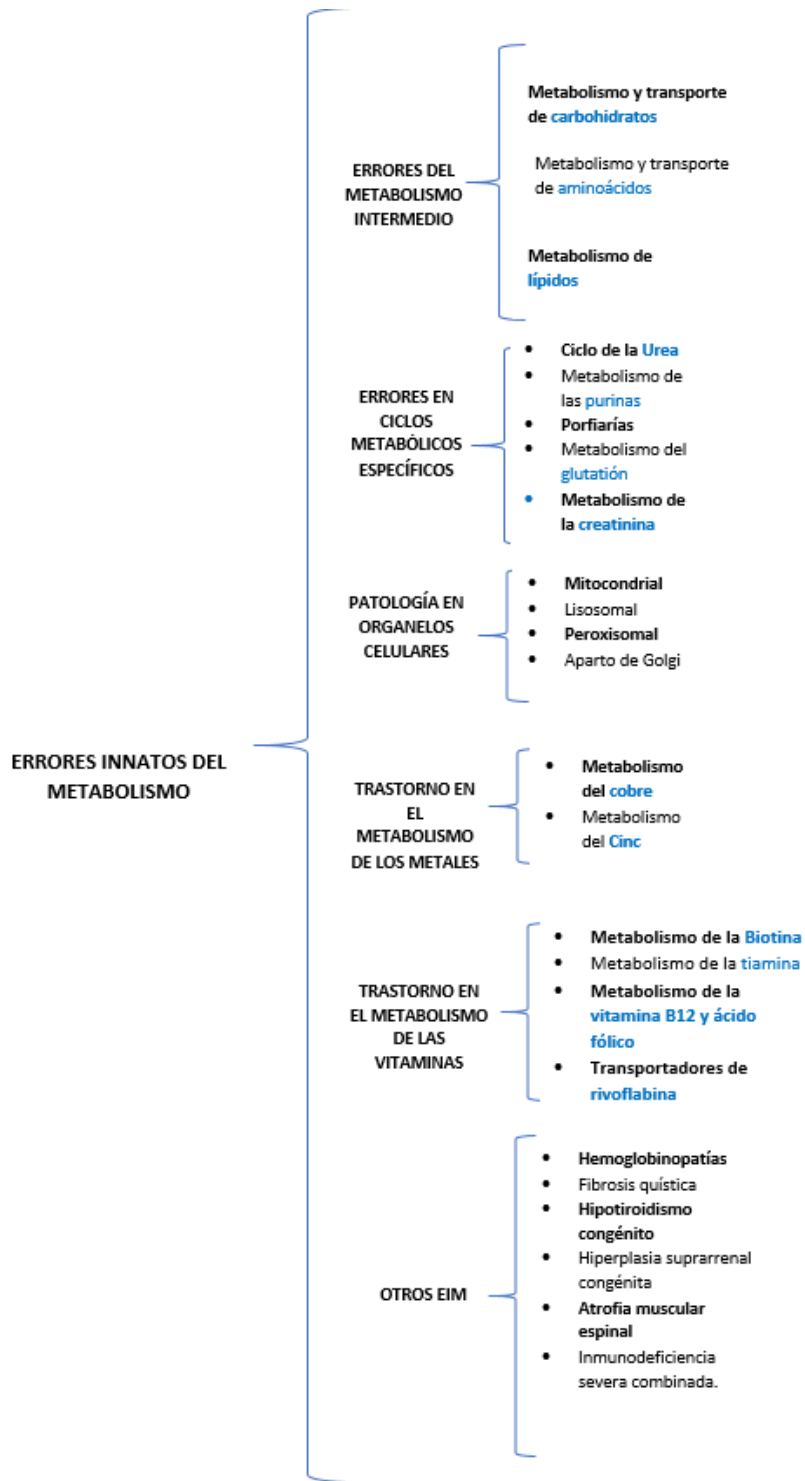
---

Los trastornos hereditarios del metabolismo, mejor conocidos como Errores Innatos del Metabolismo (EIM) constituyen un grupo de enfermedades monogénicas, clínicamente heterogéneas, caracterizadas por alteraciones en el metabolismo debido a la actividad deficiente de una enzima, cofactor, proteína transportadora o modificación estructural **(1)**.

Se ha estimado su prevalencia mundial en 50.9: 100 000 Recién Nacidos Vivos (RNV) y una incidencia sugerida en 1: 10 000 nacimientos. En México, la última incidencia se reportó en 30.4: 10 000 RNV. A nivel global, en cuestión a mortalidad, se ha estimado que son causa en 3.2: 100 000 defunciones **(2)**.

La clasificación de los EIM puede diversificarse, dependiendo del enfoque que se requiera, por ejemplo:

1. Acorde a la vía metabólica afectada **(Figura 3)**:



**Figura 1.** Clasificación de EIM acorde con la vía metabólica afectada.

2. Desde la perspectiva fisiopatológica, Sadubray propuso dividirlos en tres grupos (3,4):

- **Grupo 1:** Errores del Metabolismo Intermedio (EIMi) que ocasionan intoxicación aguda por acumulación de metabolitos tóxicos. Incluye a los trastornos de los aminoácidos, algunos del metabolismo de los carbohidratos e intoxicación por metales.

Clínicamente se caracterizan por tener un periodo sin sintomatología, que precede a manifestaciones de tipo intoxicación, las cuales presentan habitualmente un desencadenante. Estos episodios se caracterizan por hipotonía, vómito, desequilibrio ácido-base (habitualmente acidosis metabólica), cardiomiopatía, falla hepática o renal, deterioro neurológico e hipoglucemia. Además, se ha descrito sintomatología crónica, consistente en falla en el de medro y alteraciones psiquiátricas

- **Grupo 2:** EIM que afectan el metabolismo de la energía. Incluye las alteraciones mitocondriales, citoplasmáticas y en el ciclo de la creatinina. Generalmente se manifiestan con episodios agudos de acidosis láctica u otros de desequilibrio ácido-base, trastornos en la glucólisis e hiperinsulinismo.

- **Grupo 3:** En este se encuentran los EIM que afectan moléculas complejas. Se incluyen las patologías en lisosomas, peroxisomas, aparato de Golgi y alteraciones en el tráfico celular. La sintomatología es progresiva y sin relación alguna con la ingesta de alimento. Generalmente existe hepatomegalia y/o esplenomegalia, debilidad generalizada, elevación de creatinina cinasa (CK), así como afección neurológica, cardiológica y psiquiátrica.

Respecto al diagnóstico de los EIM, el Tamiz Metabólico Ampliado (TMA) es el programa de cribado que permite detectar estos EIM en la población. El primer antecedente de este programa data de 1963, cuando Guthrie comenzó el primer tamizaje para fenilcetonuria mediante la obtención de sangre capilar en papel filtro y determinó los niveles de fenilalanina por ensayos de inhibición bacteriana. Posteriormente, mediante esta técnica se extendería el diagnóstico a otras patologías, entre ellas la galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple (EOJM) y homocistinuria.

Sin embargo, en la década de los 70, comienza otra etapa de tamizado con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito mediante inmunoensayo, mientras que los métodos fluorimétricos fueron desarrollados en los 80's, tiempo en el que Wilson y Jungner propusieron 10 recomendaciones para la

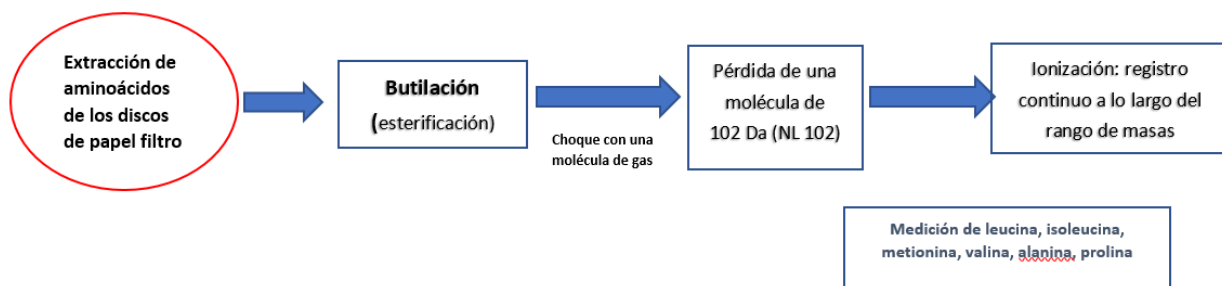
inclusión de una patología en el tamiz metabólico, que sirvieron para la postulación de los principios por el Comité de Cribado Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo de la OMS. (5)

Finalmente, en 1990, se introdujo la espectrometría de masas en tándem (EMT) para determinar los niveles de acilcarnitinas urinarias (6).

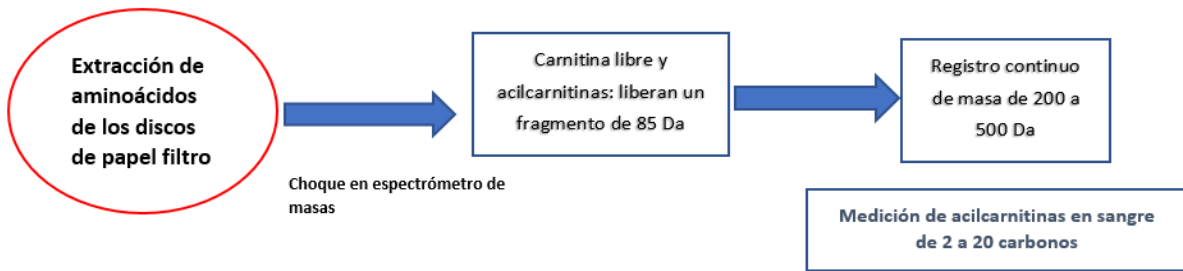
En México, el primer programa de tamiz metabólico comenzó en 1973 con la detección de fenilcetonuria, galactosemia, EOJM, homocistinuria y tirosinemia y la primera norma oficial fue establecida en 1995. Actualmente, la NOM-034,SSA2-2013 para la prevención y el control de los defectos genéticos, establece el empleo del tamiz metabólico ampliado en todos los recién nacidos para la búsqueda de diversos EIM, entre los que se incluyen trastornos de aminoácidos, del metabolismo de los ácidos grasos, carbohidratos, esfingolípidos y glucosaminoglucanos, así como fibrosis quística, inmunodeficiencias combinadas y hemoglobinopatías (7).

La metodología de toma de la muestra para tamiz metabólico consiste en la obtención de sangre capilar con una de la superficie planar del talón, previamente desinfectada, utilizando una lanceta estéril para obtener una profundidad de 2 mm. Se realiza entre las 24 y 48 horas posteriores al nacimiento. A continuación, se impregna el papel filtro con 75  $\mu$ L (13 mm) de sangre y se deja secar a temperatura ambiente, evitando la luz solar (6,8).

El análisis de la muestra se realiza mediante espectrometría de masas en tándem, que actualmente se basa en la determinación de la concentración de aminoácidos y acilcarnitinas por electrospray (ESI-MS/MS). El proceso se lleva a cabo como lo indican las figuras 2 y 3, respectivamente (9)



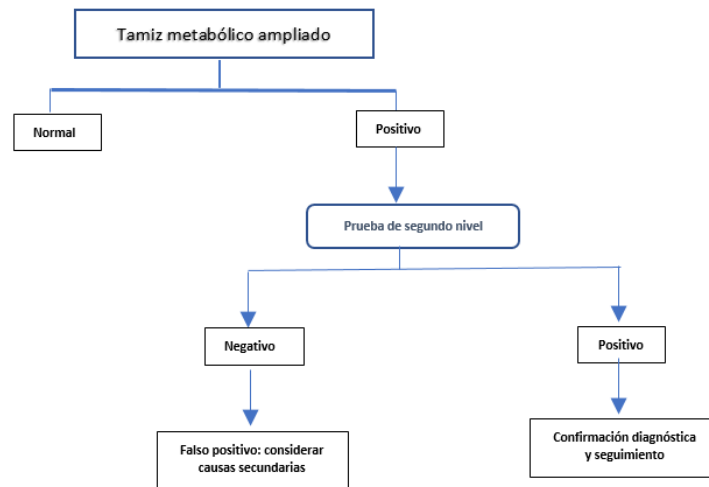
**Figura 2.** Determinación de la concentración de aminoácidos.



**Figura 3.** Determinación de la concentración de acilcarnitinas.

Entre las ventajas del tamiz metabólico, se encuentran la detección de EIM en etapa pre sintomática, lo que puede reducir o prevenir la morbi-mortalidad asociada a estos padecimientos al facilitar la intervención temprana (6).

Sin embargo, esta prueba no es diagnóstica, ya que solo se limita a detectar casos sospechosos, por lo que pueden resultar falsos positivos o negativos. Para minimizar estos sesgos, es recomendable realizar pruebas adicionales de segundo nivel, correspondientes a estudios bioquímicos específicos para cada patología (figura 4) realizados en sangre u orina (4).



**Figura 4.** Abordaje diagnóstico en casos de tamiz metabólico alterado.

Sin embargo, debido a la etiología monogénica de estas patologías, actualmente existe la opción de utilizar tecnologías de secuenciación masiva.

En 2006, el Colegio Americano de Genética Médica emitió un documento para la estandarización del diagnóstico y manejo de 29 EIM, que consideraron mandatorios **(10)**. En dicho documento, se menciona el advenimiento de estas nuevas tecnologías que incluyen los paneles de nueva secuenciación, la secuenciación de exoma y genoma completo, así como los retos que supusieron la expansión del conocimiento de la etiología y el potencial tratamiento derivado de esto.

En este también se alude a la variabilidad de expresión, dada por la presencia de actividad enzimática residual en los EIM, lo que demuestra que esta tecnología se hace cada vez más necesaria para casos con fenotipo atenuado o asintomático, con la finalidad de establecer el diagnóstico definitivo. No obstante, estas nuevas tecnologías poseen la desventaja de reportar Variantes de Significado Incierto (VUS), lo cual supondría una incertidumbre en el diagnóstico, así como la posibilidad de falsos negativos, en caso de existir una variante intrónica no detectable mediante exoma **(11)**.

El tratamiento de los EIM depende de la presentación de las manifestaciones clínicas; en crisis agudas se requiere manejo intrahospitalario para corregir las alteraciones metabólicas iniciales, comenzar la suplementación o restricción de elementos nutricionales para llegar a los niveles adecuados de la proteína o metabolito, así como monitoreo estrecho. Adicionalmente, se recomienda buscar de manera intencionada afecciones orgánicas en general. Respecto a las manifestaciones crónicas, el tratamiento dependerá de los órganos y sistemas afectados, incluyendo comúnmente manejo multidisciplinario **(11)**.

El asesoramiento genético a la familia es imprescindible, al ser un tema de relevancia para los padres jóvenes.

El modo de herencia que pueden tener los EIM es autosómica recesiva en la mayoría de los casos, por lo que la consanguinidad y el índice de endogamia es importante para el asesoramiento, aunque también existen EIM con herencia autosómica dominante y ligada al X **(3)**.

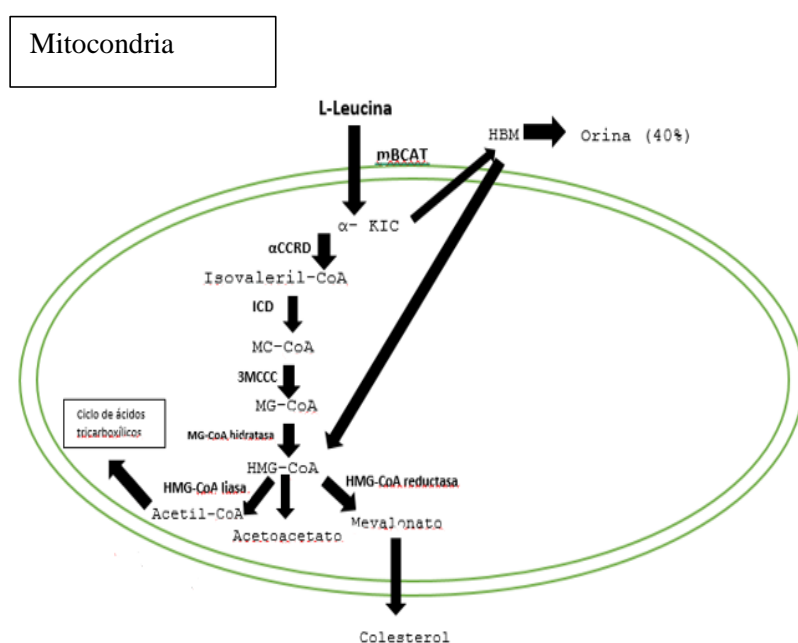
Si bien existen más de 500 EIM descritos en la literatura, los Errores Innatos del Metabolismo intermedio son de especial interés debido a que representan un gran porcentaje de ingresos de neonatos

a la UCIN. Entre éstos desórdenes, están las acidemias orgánicas con mayor prevalencia entre la población pediátrica mexicana, por lo que en el presente trabajo se resalta la importancia de su detección temprana **(1,12)**.

## ANTECEDENTES

Las acidemias o acidurias orgánicas se definen como EIMi ocasionadas por alteraciones en enzimas, proteínas transportadoras o cofactores requeridos para el catabolismo de aminoácidos, lípidos y carbohidratos. Se caracterizan por la acumulación de ácidos orgánicos en el organismo. Su incidencia global se ha estimado en 1/3000 RNV, Existen cerca de 65 ácidos orgánicos detectables en estas patologías, sin embargo, se denominan acidemias orgánicas “clásicas” a las más frecuentes, las cuales son ocasionadas por alteraciones en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, como la leucina, valina e isoleucina. Estos representan del 35 al 40% de los aminoácidos esenciales en las proteínas y 14% del total de aminoácidos en el músculo esquelético (13,14).

A continuación, se muestra las vías catabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada (13-16).



1. Transaminación de L-leucina por la **mBCAT** (transferasa mitocondrial de los aminoácidos de cadena ramificada) para formar **α-KIC** (ácido α- cetoisocaproico)
2. Deshidrogenación por la **αCCRD** (α- cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa) para formar Isolevaleril-CoA en el músculo y HBM (β-hidroxi- β metilbutirato) en el hígado. Una porción de este último se excreta por orina.
3. Formación de MC-CoA (β-metilcrotonil-CoA) mediante deshidrogenación por la **ICD** (Isolevaleril-CoA deshidrogenasa)
4. Carboxilación de MC-CoA por la **3MCCC** (3-metilcrotonil-CoA carboxilasa) para formar MG-COA (3-Metil- glutaconil-CoA)
5. Formación de HMG-CoA (β-hidroxi- β metilglutaril CoA) mediante una **hidratasa**
6. Producción de Acetil-CoA y acetoacetato por la **HMG-CoA liasa**
7. Mediante la **HMG-CoA reductasa**, formación de mevalonato

**Figura 1.** Catabolismo de la Leucina



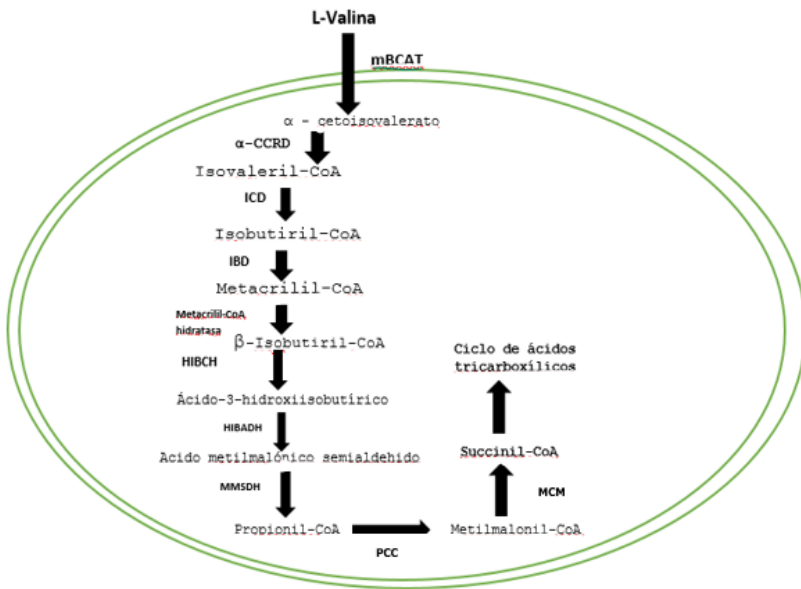


Figura 2. Catabolismo de la Valina

1. Transaminación de L-valina por la **mBCAT** para formar ácido  $\alpha$ -cetoisovalerato
2. Deshidrogenación por la  **$\alpha$ CCRD** para formar Isovaleril-CoA
3. Formación de Isobutiril CoA mediante deshidrogenación por **ICD**
4. Formación de Metacrilil -CoA por deshidrogenación por **IBD**
5. Formación de  $\beta$ -Isobutiril-CoA catalizado por una **hidratasa**
6. Producción de ácido  $\beta$ -hidroxiisobutírico por una **hidratasa**
7. Formación de ácido metilmalónico catalizado por la **HIBDAH**
8. Formación de Propionil-CoA por deshidrogenación mediado por **MMSDH**
9. Carboxilación por **PCC** (propionil-CoA-Carboxilasa) para formar Metilmalonil-CoA
10. Formación de Succinil CoA, mediante la **MCM** (metilmalonil CoA mutasa)

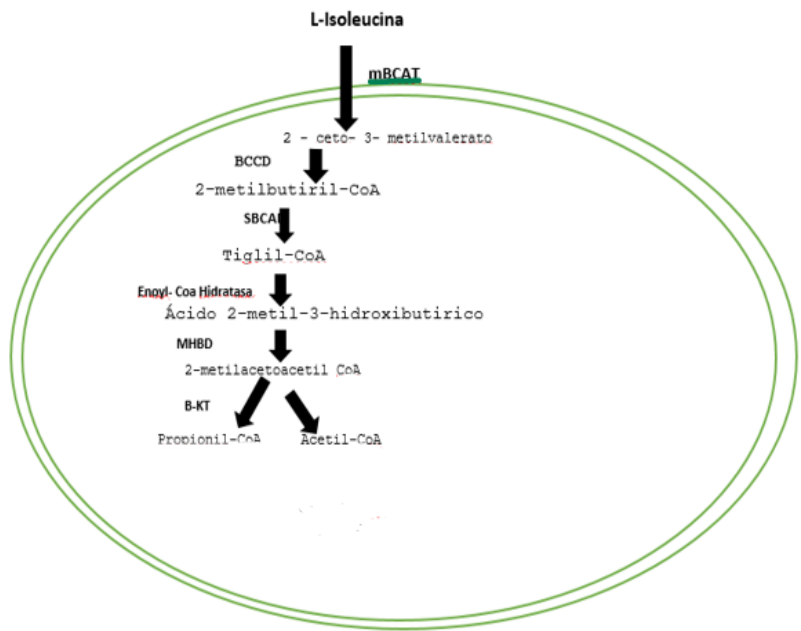


Figura 3. Catabolismo de la isoleucina

1. Transaminación de L-isoleucina por la **mBCAT** para formar 2-ceto-3-metilvalerato
2. Deshidrogenación por el **BCCD** (complejo de deshidrogenasa cetoácido de cadena ramificada) para formar 2-metilbutiril CoA
3. Formación de Tiglil CoA mediante la **SBCAD** (deshidrogenasa de cadena corta de acyl-CoA)
4. Formación de 2-metil-3-hidroxiisobutirato mediada por una **hidratasa**
5. Por medio de la **MHBD** (2-metil-3-hidroxiisobutiril CoA deshidrogenasa), formación de 2-metilacetoacetil CoA
6. Catalisis mediada por una  **$\beta$ -KT** para formar propionil-CoA y acetil-CoA

Respecto a las coenzimas, la biotinidasa es notable en las acidemias orgánicas ya que diversas enzimas dependen de su actividad. Esta tiene las funciones de separar la forma soluble de biotina de la biocitina para su recirculación, además de recuperar la misma biotina de la fuente alimenticia (17).

En cuestión a la patogenia, se ha comprobado que la mayoría de los intermediarios en las acidemias orgánicas se producen en la mitocondria, en donde alcanzan sus concentraciones intracelulares altas hasta ser excretados por la orina. En algunas acidemias orgánicas se produce disfunción mitocondrial primaria, manifestándose con acumulación de ácido láctico en tejidos, sangre y orina o disfunción mitocondrial secundaria, la cual es más común y está caracterizada por alteraciones de los ganglios basales, incremento persistente del lactato y daño tóxico a nivel encéfalo, corazón y músculo esquelético. Todo lo anterior debido a alteraciones en el proceso de fosforilación Oxidativa (OXPHOS), que conduce a un decremento en el ATP, fosfocreatinina y actividad de los complejos I-IV de la cadena respiratoria **(18)**.

Se ha documentado que la presentación clínica de las acidemias orgánicas clásicas, es neonatal hasta en un 60% e incluye a los tipos clínicos 1 y 2 de la clasificación de Sadubray. En las crisis agudas comúnmente existen alteraciones neurológicas, gastroenterológicas, cardiológicas e hidroelectrolíticas, así como acidosis metabólica con elevación de anión GAP, hiperamonemia y cetonuria. **(14-17)**

No obstante, existen patologías específicas derivadas de deficiencias enzimáticas de las vías de degradación de cada uno de los tres aminoácidos, las cuales también tiene presentación atípica o tardía y difieren respecto a la presentación neonatal en diversos aspectos.

En la **vía de le leucina**, se han descrito las siguientes patologías con cuadro clínico tardío:

- **Acidemia isovalérica (AIV):** Se ha documentado falla de medro, discapacidad intelectual (DI) y crisis agudas desencadenadas por estrés metabólico, presentando mejor pronóstico comparado con las formas neonatales.

También existen reportes de pacientes asintomáticos que debutaron con un cuadro agudo debido a un entrenamiento físico extenuante o infecciones **(19,20)**.

- **Metilcrotonilglicinuria (MCG):** Puede presentarse entre los dos primeros años de vida y su fenotipo varía desde la presencia de acidosis metabólica moderada con hipoglucemia e hipertransaminemia, falla de medro, hasta Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Sin embargo, en una cohorte de 88 pacientes con MGC, se encontró que 57%(61) de ellos permanecieron asintomáticos **(15,21)**.

- **Acidemias 3-metilglutagónicas (3MGA):** Existe cinco tipos (I-V).

- **Tipo I:** Comienza en la infancia con reflujo gastroesofágico asociado a acidosis

hiperclorémica y alteraciones de SNC, principalmente convulsiones. En adultos también se ha descrito leucoencefalopatía (15,22).

- **Tipo II o Síndrome de Barth:** De comienzo en la infancia, se caracteriza por presentar retraso en el desarrollo, miopatía de músculo estriado y cardiomiopatía dilatada. En los primeros 4 años de vida llega a ser fatal, sin embargo, también se han descrito casos de adultos (23,24).
- **Tipo III o Síndrome de atrofia óptica de Costeff** cursa con atrofia óptica bilateral infantil y alteraciones extrapiramidales. En la segunda década de la vida se desarrolla ataxia, déficit intelectual y paraparesia espástica (25).
- **El tipo IV** es de presentación neonatal y el **tipo V** es similar al Síndrome de Barth, aunado a la presencia de alteraciones genitales en masculinos (15,26).
- **Deficiencia aislada de HMG-CoA liasa:** Se ha reportado casos de leucoencefalopatía en adultos, tras episodios de crisis aguda metabólicas (27).

Respecto a las alteraciones en el **catabolismo de la valina**, se han descrito las siguientes patologías:

- **Acidemia propiónica (AP):** Después de los 2 años, se presenta discapacidad intelectual severa, alteraciones gastroenterológicas y neurológicas. También se ha descrito cardiomiopatía dilatada, pancreatitis aguda e hipoacusia. En adultos existen reportes de corea y demencia (28-30).
- **Acidemia metilmalónica (AMM):** Se divide en tres fenotipos:
  - **Infantil/ no responsiva a vitamina B12:** Forma neonatal letal. Manifestaciones entre el 1er mes y el año de edad: falla de medro, hipotonía, discapacidad intelectual, signos extrapiramidales y falla renal (31).
  - **Parcialmente deficiente / responsiva a vitamina B12:** Curso moderado de la enfermedad y mejor expectativa de vida, cursan con falla renal crónica. También se ha reportado un hombre de 45 años de edad con Enfermedad renal crónica que desarrolló paraparesia espástica a causa de una AMM detectada tardíamente. (31,32).

En menor proporción, se han descrito las deficiencias enzimáticas de:

- **Isobutiril-CoA deshidrogenasa (IBD):** Se presenta con falla de medro, convulsiones, hipotonía muscular. También se han reportado pacientes asintomáticos (33).
- **3-Hidroxiisobutiril-CoA hidrolasa (HIBCH):** Solo se han descrito dos casos que cursaron con retraso en el desarrollo psicomotor, regresión neurológica y dismorfias faciales (34).
- **$\beta$  –Hidroxiisobutarato-deshidrogenasa (HIBDAH):** Se ha descrito hipotonía, dismorfias faciales y disgenesia cerebral (35).

Por parte de la **vía de la isoleucina** se han descrito las siguientes patologías:

- **Deficiencia de  $\beta$ -cetotiolasa ( $\beta$ -KT):** Se presenta con episodios de cetoacidosis entre los 6 y 24 meses de edad. En cuatro pacientes se ha reportado hipotonía y retraso en el desarrollo posterior a un episodio agudo.
- **Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa (SBCAD):** Se han reportado pacientes con hipotonía, retraso global en el desarrollo, estrabismo, TDAH, en pacientes mayores a 2 años.
- **Deficiencia de 2-metil-3-hidroxiisobutiril CoA deshidrogenasa (MHBD):** Se han descrito diversas alteraciones neurológicas, regresión de habilidades motoras adquiridas, cardiomiopatía y dismorfias faciales (36).

La coenzima biotinidasa también se asocia a fenotipos con deficiencias parciales o totales, que ocasiona alteraciones en diversas enzimas, lo que conduce a un cuadro conocido como deficiencia parcial de biotinidasa, o también conocida como deficiencia de carboxilasas, cuyas manifestaciones abarcan desde rash cutáneo hasta hipotonía; no obstante, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos (18).

La sospecha de acidemias orgánicas de todos estos casos atípicos, comienza con la elevación en el perfil de acilcarnitinas en el TMA.

Las acilcarnitinas son moléculas ésteres derivadas de la conjugación de un grupo acilo con L-carnitina. Su principal función es transportar grupos acilos del citosol a la matriz mitocondrial para la  $\beta$ -oxidación, aunque no es la única función identificada.

Las acilcarnitinas se clasifican acorde a la longitud de la cadena de carbono en cuatro grupos:

- cadena corta (C2-C5),
- cadena mediana (C6-C12),
- cadena larga (C13-C20)
- cadena muy larga (>C21).

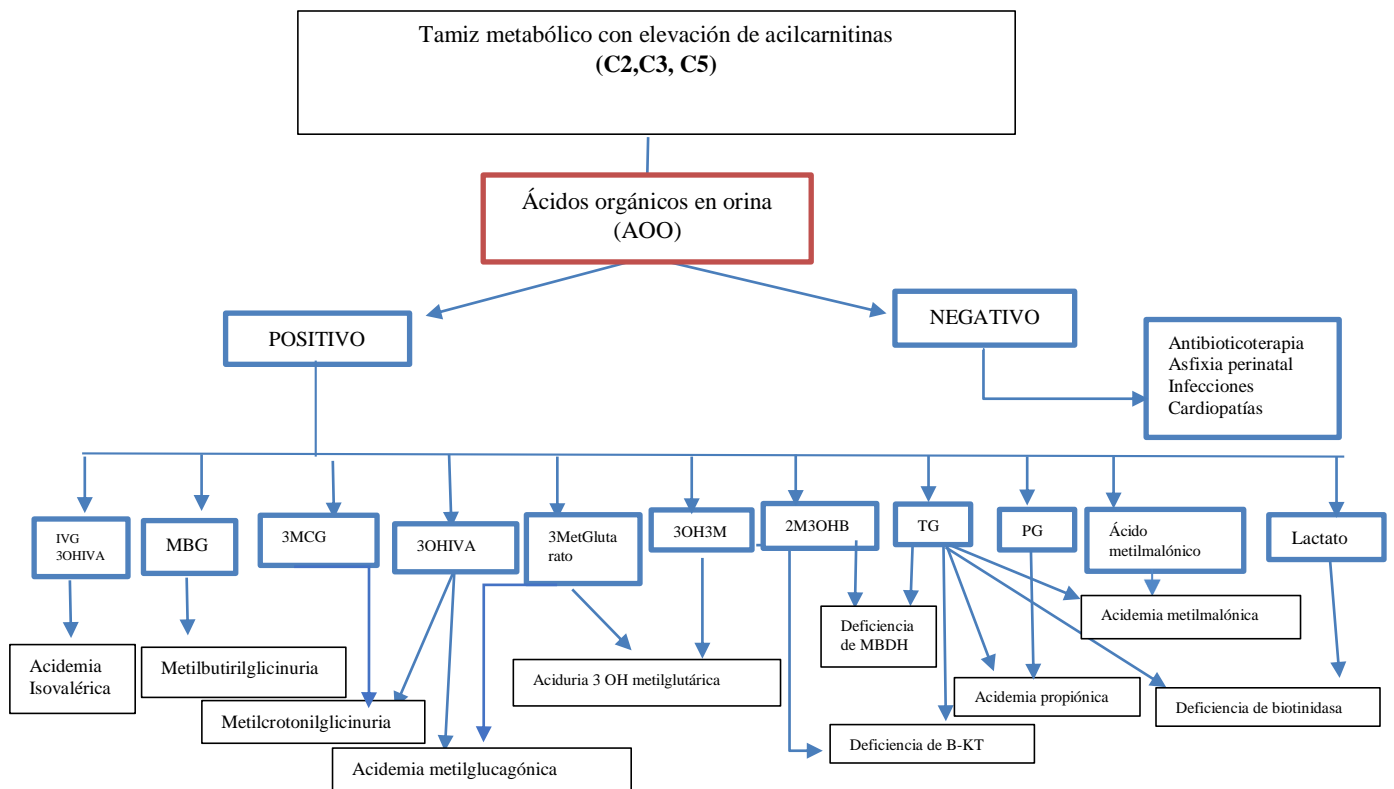
También pueden ser clasificadas acordes al grado de saturación de su motivo de ácido graso en saturadas o no saturadas (:0, :1) y a la estructura de su motivo acil, en ramificadas, que provienen del metabolismo de los aminoácidos ramificados, o de cadena sencilla.

Los motivos alifáticos de ácido graso pueden ser sustituido por otros grupos químicos, como hidroxilo, carboxilo o glucil. La determinación de ciertas acilcarnitinas en plasma, por espectrometría de masas en tándem, permite establecer diferentes sospechas diagnósticas por alteraciones en las vías de la leucina, isoleucina o valina, como se menciona en la tabla 1. **(14)**.

**Tabla 1.** Acilcarnitinas en plasma y sospecha diagnóstica.

<b>Acilcarnitina</b>	<b>Acidemia relacionada</b>
C2:0 (acetilcarnitina)	Acidemia Metilmalónica Metilcrotonilglicinuria
C3:0 (propionilcarnitina)	Acidemia Metilmalónica Acidemia propiónica Deficiencia de biotinidasa
C5: 0 I (Isovalerilcarnitina)	Acidemia isovalérica Deficiencia de HMC liasa
C5: 1 I (metilcrotonilcarnitina)	Metilcrotonilglicinuria Deficiencia de HMC liasa
C3-DC (malonilcarnitina)	Acidemia Metilmalónica
C5-OH (hidroxicarnitina)	Deficiencia de HMG-CoA liasa Metilcrotonilglicinuria Deficiencia de biotinidasa
C5-OH-I(carnitina 3-hidroxisovalérica)	Metilcrotonilglicinuria Deficiencia de HMG-CoA liasa

Después de la sospecha por TMA, se requiere una prueba de segundo nivel, que consiste en la cuantificación de Ácidos Orgánicos en Orina (AOO) para esclarecer el diagnóstico. En la figura 4, se presentan los pasos que nos podrían guiar a dichos diagnósticos (15,17,32,36).



**Figura 4.** Esquema para el abordaje diagnóstico en sospecha de acidemias orgánicas

Después de realizar el diagnóstico clínico y bioquímico, se puede determinar la actividad enzimática mediante el cultivo de fibroblastos obtenidos a través biopsia de piel o cultivo de leucocitos. Puede realizarse medición directa de la enzima implicada mediante electroforesis y fluorescencia para la determinación de las deshidrogenasas o usando diversos sustratos marcados (14). No obstante, estos métodos resultan difíciles de realizar a nivel técnico.

Con el uso de nuevas tecnologías como es la secuenciación masiva, se han podido identificar los genes que codifican para las enzimas involucradas en las acidemias metabólicas como se ha resumido en la tabla 2 (15-17,19,21,23).

**Tabla 2.** Genes identificados en diversas acidemias metabólicas.

ACIDEMIA ORGÁNICA	ENZIMA	GEN	LOCUS /LOCI
Isovalérica	ICD	<i>IVD</i>	15q14
Metilcrotonilglicinuria	3MCCC	<i>MCCC1</i> <i>MCCC2</i>	3q25-q27 5q12-q13
3-metilglutacónica primaria	MGA-CoA	<i>AUH</i>	9q22.31
3-metilglutacónica tipo II	Tafazina	<i>TAZ</i>	Xq28
3 OH metilglutárica	-CoA liasa	<i>HMGCL</i>	1p36.1
Propiónica	PCC	<i>PCCA</i> <i>PCCB</i>	13q32.3 3q22.3
Metilmalónica	MCM	<i>MMUT</i> <i>MMAA</i> <i>MMAB</i> <i>MCEE</i> <i>MMADHC</i> <i>MMACHC</i>	6p12.3 4q31.21 12q24.11 2p13.3 2q23.2 1p34.1
Deficiencia de IBD	IBD	<i>ACAD8</i>	11q25
Deficiencia de HIBCH	HIBCH	<i>HIBCH</i>	2q32.2
3-hidroisobutírica	HIBA	<i>HAIBADH</i>	7p15.2
Deficiencia de SBCAD	SBCAD	<i>ACADSB</i>	10q26.3
Deficiencia de MHBD	MHBD	<i>HADH2</i>	Xp11.2
Deficiencia de $\beta$ -KT	$\beta$ -KT	<i>ACAT1</i>	11q22.3-q23.1
Deficiencia de biotinidasa	BTD	<i>BTD</i>	3p25

La determinación molecular mediante secuenciación masiva es de suma importancia en caso de que los resultados de los ácidos orgánicos en orina no sean concluyentes, en especial en pacientes asintomáticos o sintomáticos atípicos, como los descritos por Baumgartner (2006), los cuales presentaron la variante heterocigota patogénica p.R385S en el gen *MCCC1*, y mostraron elevación de los ácidos orgánicos 3MCG y 3HIVA en orina; se piensa que esto puede ser resultado de un mecanismo de dominancia negativa, ya que en estudios de expresión se demostró la inactivación catalítica de la subunidad  $\alpha$  de la 3MCC (39).

También se han reportado pacientes con elevación plasmática de C5OH que portaban una variante patogénica en los genes *MCCC1* y *MCCC2*; se especula que esta variante podría ocasionar disminución en la actividad enzimática a través de síntesis no equitativa y degradación diferencial de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , que se traduce con incremento de acilcarnitinas específicas. Empero, aún no se tiene claro si estos mecanismos moleculares pudieran tener una repercusión en el fenotipo clínico de los pacientes a largo plazo (40).

Adicionalmente, se ha afirmado que el exoma tiene una sensibilidad de 88% y especificidad de 98.4% para el diagnóstico temprano de Errores Innatos del Metabolismo (41), lo que permite establecer intervenciones terapéuticas adecuadas en aras de evitar una crisis aguda tardía, mitigar las manifestaciones crónicas y brindar un asesoramiento genético integral (42).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El tamiz metabólico neonatal tiene como objetivo seleccionar casos sospechosos de EIM, como es el caso de las acidemias orgánicas, las cuales deberán confirmarse con métodos bioquímicos y/o genéticos.

La identificación de variantes heterocigotas en genes asociados a acidemias orgánicas plantea la disyuntiva de considerar si el paciente es simplemente portador o está afectado; por lo que el reconocimiento de estos casos nos obliga a dar un seguimiento clínico, que permitirá establecer un diagnóstico y brindar un asesoramiento genético.

Por lo que nuestro planteamiento es el siguiente:

Los lactantes que presentan un tamiz metabólico alterado o sospechoso para acidemias metabólicas y la presencia de variantes monoalélicas en genes asociados, ¿tienen riesgo de padecer una acidemia orgánica?



## JUSTIFICACIÓN

---

En la actualidad, no existe un registro de pacientes mexicanos con acidemias orgánicas; hay estudios retrospectivos en los cuales se han documentado que éstas representan un porcentaje importante entre la población con resultados sugerentes en el tamiz metabólico ampliado, lo cual se considera relevante para la reducción de la morbi mortalidad en los pacientes afectados. Si bien existen guías de manejo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de algunas de estas patologías, no se hace referencia a las presentaciones atípicas o tardías, aunque ya existen estudios que enfatizan la importancia de la detección oportuna y seguimiento de estos pacientes.

A pesar de que existe documentación de pacientes asintomáticos con fenotipo bioquímico que debutaron tardíamente, en nuestra población no hay reportes de estos casos, por lo cual la intención general de este estudio fue describir de las características clínicas, de laboratorio y genéticas en pacientes con sospecha de acidemias metabólicas con la finalidad de detectar asintomáticos, fenotipos atenuados y portadores, puesto a que esto nos permitirá proponer una guía de sospecha y seguimiento en estos casos especiales y de esta manera prevenir las complicaciones a futuro y mejorar la calidad del asesoramiento genético.

## HIPÓTESIS

---

Los lactantes que presentan diagnóstico de sospecha para acidemias metabólicas en el tamiz metabólico y variante o variantes monoalélicas en genes asociados, padecen acidemia orgánica.

## OBJETIVOS

---

**Objetivo general:** Identificar las variantes en genes asociados a acidemias orgánicas, en lactantes asintomáticos con tamiz metabólico ampliado alterado, que acuden a la consulta de Genética Médica.

**Objetivos específicos:**

- Describir el fenotipo de pacientes con sospecha de acidemias orgánicas por TMA.
  - Describir los hallazgos bioquímicos en pacientes con sospecha de acidemias orgánicas
  - Analizar las variantes genéticas reportadas.
  - Clasificación del estado clínico
- Plantear un seguimiento en pacientes heterocigotos.

## METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

---

**Diseño de estudio:** Transversal, retrolectivo, descriptivo.

**Población:** Pacientes lactantes con sospecha de acidemias metabólicas por Tamiz Metabólico Ampliado.

**Universo:** Pacientes lactantes atendidos en el servicio de Genética del CMN “20 de Noviembre” entre enero de 2021 y enero de 2023.

**Tiempo de estudio:** El estudio se realizará de septiembre de 2023 a enero de 2024.

**Tiempo de ejecución:** El proyecto de investigación se realizó de septiembre de 2023 a enero de 2024.

**Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes lactantes hombres y mujeres con elevación de acilcarnitinas en tamiz metabólico ampliado, que además cuenten con resultados de ácidos orgánicos sugestivos en orina y con resultado de estudio molecular.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con elevación inespecífica de diversos metabolitos y acilcarnitinas, pacientes con otros trastornos metabólicos secundarios con impacto en el metabolismo intermedio.

**Criterios de eliminación:** Pacientes con expediente clínico con información incompleta, de acuerdo con la tabla de variables.

### **Tipo de muestreo**

Muestreo no probabilístico: Por conveniencia, con casos consecutivos de acuerdo con los criterios de selección en el periodo de estudio.

### **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra**

En la consulta de genética entre los años 2021 a 2023 se han atendido a 7 pacientes sometidos a estudios moleculares de las variantes de acidemias orgánicas, por lo que se incluirán a todos.

### **Descripción operacional de las variables**

Se tomarán las variables de la historia clínica y resultados de exámenes de laboratorio.

<b>Nombre variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
Edad	Edad de los pacientes	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa dicotómica	Femenino/masculino
Edad materna	Edad de la madre al momento del embarazo	Cuantitativa continua	Años

Número de gesta	Número de gesta que fue el paciente	Cuantitativa discreta	Número (1-5)
Comorbilidades maternas	Enfermedades que padeció durante la gestación	Cualitativa dicotómica	Si/no
Consultas de control prenatal	Número de consultas durante el embarazo	Cuantitativa discreta	Número (0-12)
Complicaciones durante el embarazo	Patologías que se desarrollaron durante la gestación	Cualitativa Nominal	Preeclampsia Diabetes gestacional Hipertensión gestacional Infección de tracto urinario Otras Ninguna
Resolución del embarazo	Vía por la cual tuvo resolución el embarazo	Cualitativa dicotómica	Parto/ cesárea
Peso al nacer	Peso que se registró al momento del nacimiento	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla al nacer	Talla que se registró al momento del nacimiento	Cuantitativa continua	Centímetros
Perímetro cefálico al nacer	Perímetro cefálico que se registró al momento del nacimiento	Cuantitativa continua	Centímetros
Forma del cráneo	Morfología del cráneo en la exploración	Cualitativa nominal	Normocéfalo Braquicéfalo Plagiocéfalo Dolicocéfalo
Malformaciones congénitas	Si el paciente presenta Malformaciones mayores o menores	Cualitativa dicotómica	Si/No
Peso actual	Peso del paciente al momento de a consulta acorde a percentiles	Cualitativa ordinal	Normal Peso alto Peso bajo
Talla actual	Talla del paciente al momento de a consulta acorde a percentiles	Cualitativa ordinal	Normal Talla alta Talla baja
Perímetro cefálico actual	Perímetro cefálico del paciente al momento de a consulta acorde a percentiles	Cualitativa ordinal	Normal Macrocefalia Microcefalia
Resultados de acilcarnitinas	Si los resultados estuvieron dentro o fuera de parámetros normales	Cualitativa dicotómica	Normal /anormal

Resultados de ácidos orgánicos en orina	Si los resultados estuvieron dentro o fuera de parámetros normales	Cualitativa dicotómica	Normal /anormal
Resultados de química sanguínea	Si los resultados estuvieron dentro o fuera de parámetros normales	Cualitativa dicotómica	Normal /anormal
Resultado de estudio molecular	Reporte de estudio de secuenciación de nueva generación	Cualitativa ordinal	Variante patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, benigna, resultado negativo.
Cigosidad de las variantes patogénicas	Estado en el que se encontraron las variantes en los genes	Cualitativa ordinal	Heterocigoto Heterocigoto compuesto Homocigoto mutante Homocigoto silvestre.

### **Técnicas y procedimientos a emplear**

Posterior a la autorización del protocolo por los comités institucionales, del registro de pacientes atendidos en el Servicio de Genética se seleccionaron los que fueron sometidos a estudio molecular y presentaron algún tipo de acidemia orgánica. Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de acidemia orgánica, cuadro clínico, niveles séricos de marcadores bioquímicos, resultado de estudios moleculares.

### **Metodología del análisis estadístico**

Se realizó un estudio descriptivo de las características clínicas y fenotipo bioquímico en pacientes con elevación persistente de acilcarnitinas en el tamiz metabólico ampliados que además cuenten con resultado de estudio molecular, que hayan acudido a la consulta de genética entre los años 2021 a 2023. Se recabarán del expediente los datos clínicos y de laboratorio en una base de datos en el programa Excel. Los resultados serán presentados como promedios y/o porcentajes y en gráficas, barras o columnas y tablas.

### **Aspectos éticos y legales**

Nuestra Institución cumple con los requerimientos mínimos para llevar a cabo proyectos de investigación, basado en normas nacionales e internacionales como son “las guías de buenas prácticas clínicas” y “La regla de los comunes”, respectivamente. Por lo tanto, el protocolo será evaluado por los Comités de Investigación y Ética de nuestra institución.

Los datos obtenidos del expediente clínico físico y electrónico serán protegidos como marca la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, publicada el 5 de julio de 2010 en el Diario Oficial de la Federación y que entró en vigor el 6 de julio de 2010.

Un dato personal, de acuerdo al artículo 3 fracción V de la Ley, es toda aquella información que permita identificar a una persona.

Mientras que los datos personales sensibles son: Aquellos datos personales que afecten a la esfera más íntima de su titular, o cuya utilización indebida pueda dar origen a discriminación o conlleve un riesgo grave para éste. En particular, se consideran sensibles aquellos que puedan revelar aspectos como origen racial o étnico, estado de salud presente y futura, información genética, creencias religiosas, filosóficas y morales, afiliación sindical, opiniones políticas, preferencia sexual.

Sus disposiciones son aplicables a todas las personas físicas o morales, del sector público y privado, tanto a nivel federal como estatal, que lleven a cabo el tratamiento de datos personales en el ejercicio de sus actividades, por lo tanto empresas como bancos, aseguradoras, hospitales, escuelas, compañías de telecomunicaciones, asociaciones religiosas, y profesionistas como abogados, médicos, entre otros, se encuentran obligados a cumplir con lo que establece esta ley.

Además, nos basamos en otros documentos internacionales y nacionales que guían la investigación en seres humanos como:

El Código de Nuremberg que señala que “el consentimiento voluntario del sujeto es absolutamente esencial”. Documento internacional que fundamenta las bases para la participación voluntaria y el consentimiento informado, en el contexto de estudios de investigación.

La Declaración de Helsinki, dirigido principalmente a médicos, pero cualquier profesional que realice investigación con seres humanos debería adoptar los principios señalados en la declaración. Principalmente “el médico debe actuar en el mejor interés del paciente cuando brinde la atención médica” y “es deber del médico promover y salvaguardar la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluyendo aquellos que se incluyen en la investigación médica”. “El conocimiento del médico y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento de este deber”. En la Declaración, además, se menciona que todos los protocolos de investigación deben ser evaluados por un comité independiente antes de iniciarse y que deben ser llevados a cabo por personal calificado, tanto en el área médica como en el área de investigación.

El estudio Tuskegee: Del cual se derivó la formación de una Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y del Comportamiento, que estuvo encargada de establecer los lineamientos para la conducción de los estudios de investigación de acuerdo con los principios éticos básicos. Esta Comisión redactó el Reporte Belmont.

El Reporte Belmont: Que son lineamientos internacionales utilizados como guía para llevar a cabo la investigación en seres humanos y para resolver conflictos, en base a principios éticos como:

Respeto por las personas (autonomía),

Beneficencia (no maleficencia).

Justicia. Este principio se refiere a la igualdad y equidad.

## Aspectos de bioseguridad

Acorde a la NOM 012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, este protocolo es sin riesgo puesto que únicamente se evaluará información documental

## Conflictos de interés

Los miembros del grupo de trabajo declaran que no tienen conflictos de interés.

## Involucrados y responsabilidades

Dra. Liliana García Ortiz. Médico especialista adscrita a medicina genómica  
Actividad: tutora de tesis y análisis de información

Dra. María del Carmen Chima Galán. Jefa de servicio de Genética  
Actividad: asesora de casos clínicos y Análisis de información.

Dra. Norma Angélica Sánchez Beltrán Médico residente de genética  
Actividad: Colección y análisis de información.

Dr. José Gutiérrez Salinas.  
Actividad; Análisis de información.

## Recursos y financiamiento

Recursos materiales: El ISSSTE cuenta con los recursos materiales e infraestructura, como computadoras e impresoras localizadas en oficinas y consultorio.

Recursos financieros: Ninguno.

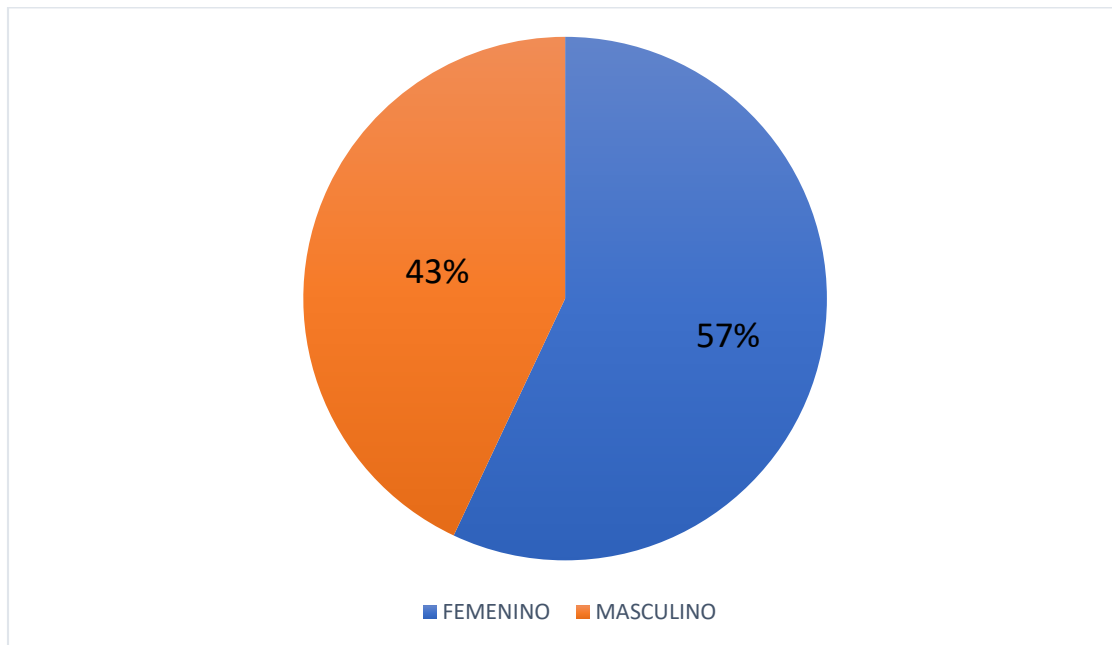
## Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Evaluación por comités	Dra Norma Angélica Sánchez Beltrán Dra. Liliana García Ortiz	Julio-Agosto 2023
Desarrollo del estudio	Dra Norma Angélica Sánchez Beltrán Dra. Liliana García Ortiz	Septiembre-Noviembre 2023
Análisis de Resultados y tesis	Dra Norma Angélica Sánchez Beltrán Dra. María del Carmen Chima Galán Dra. Liliana García Ortiz Dr. José Gutiérrez Salinas.	Diciembre 2023 -Enero 2024

## RESULTADOS

---

En el presente estudio se incluyeron en el análisis 7 pacientes de la consulta externa de Genética Médica, del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que cumplían con los criterios de inclusión para sospecha de acidemias orgánicas, de los cuales, 4 (57%) fueron femeninos y 3 (43%) masculinos (Figura 1). La edad promedio fue de 9 meses de edad (rango de 5 a 24 meses).



**Figura 1.** Pacientes incluidos en el estudio, divididos por sexo.

Respecto a lugar de origen, 2 eran de la Ciudad de México, 1 de Durango, 1 de Baja California Sur, 1 de Baja California Norte, 1 del Estado de México y 1 de Veracruz. No había endogamia en ningún caso.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, ninguno presentaba consanguinidad ni antecedentes de enfermedades metabólicas o de otra índole.

### **Antecedentes prenatales y perinatales**

La edad materna al momento del embarazo tuvo una mediana de 32 años y un promedio de 30 años (rango 23 - 45 años).

Un caso (14%) fue primigenio, 4 (57%) fueron segunda gesta, 2 (38%) fueron tercera gesta.

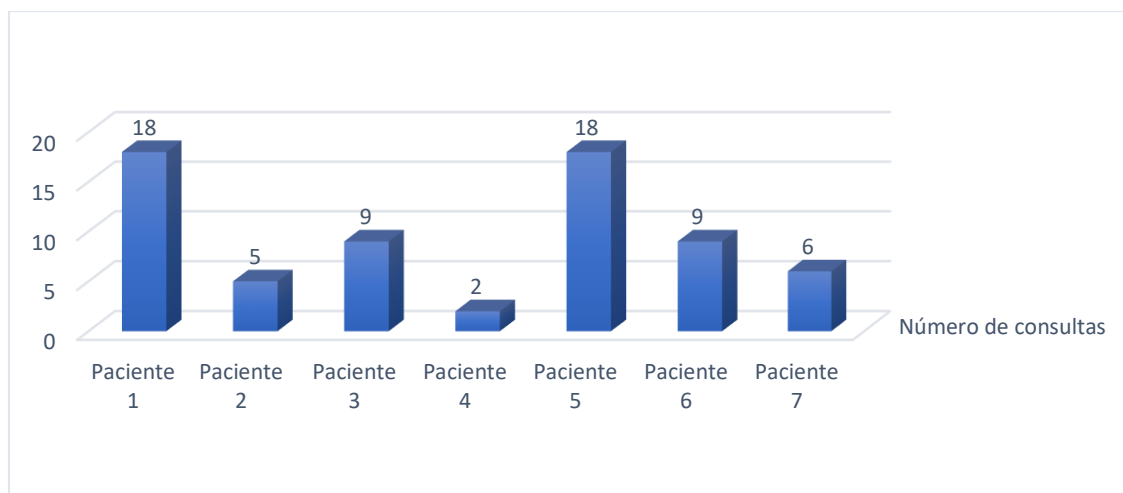


En la tabla 1 se muestran las comorbilidades halladas en las madres de los pacientes.

**Tabla 1.** Comorbilidades maternas.

Comorbilidad	Número de madres que la presentaban
Psoriasis	1
Diabetes mellitus	1
Hipotiroidismo	1
Ninguna	4

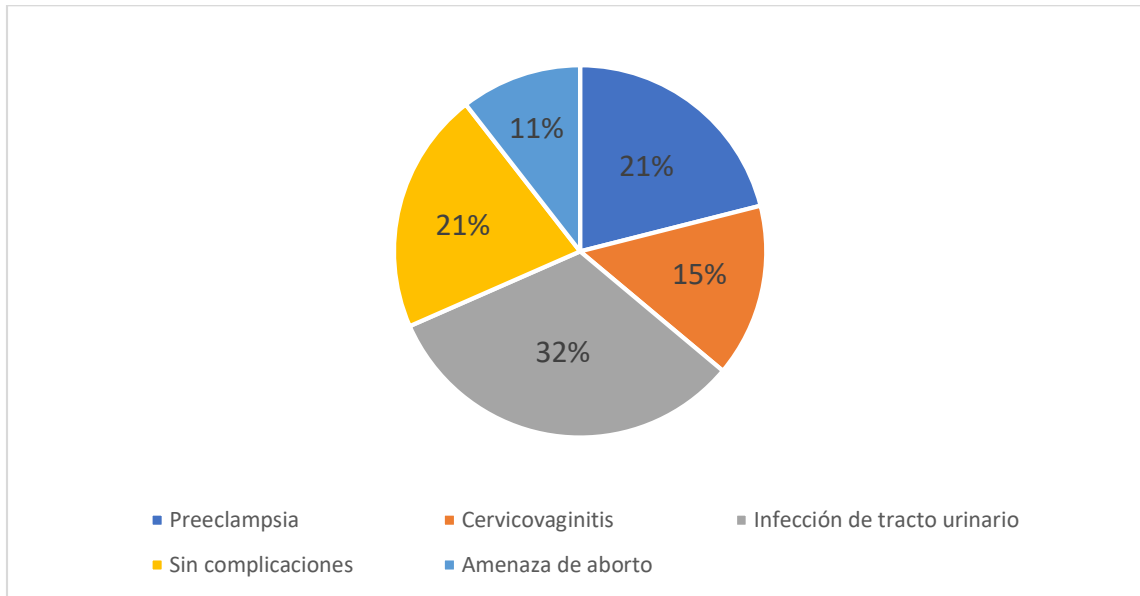
El promedio de semanas en las que se enteraron del embarazo fue de 5 semanas y el promedio de consultas de control prenatal fue de 10, (Figura 2).



**Figura 2.** Número de consultas prenatales por paciente.

Todas las pacientes consumieron ácido fólico y hierro durante la gestación.

Respecto a las complicaciones durante el embarazo, 28% (2/7) cursaron con preeclampsia, 20% (2/7) tuvieron cervicovaginitis, 43% (3/7) infección del tracto urinario, 14% (1/7) amenaza de aborto; 2 pacientes no cursaron con ninguna patología (28%) (**Figura 3**)

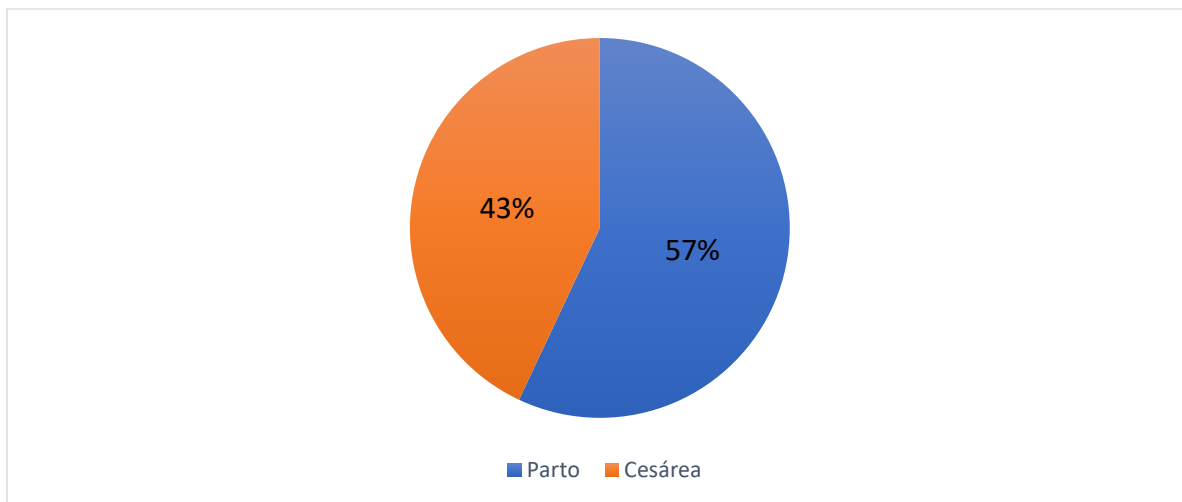


**Figura 3.** Complicaciones que se presentaron durante la gestación.

La resolución del embarazo fue por vía vaginal en el 57% (4/7) y por cesárea en el 43% (3/7)

Los motivos de las cesáreas fueron por causas maternas en 2/3 de los casos, secundario a hipertensión gestacional y falta de trabajo de parto. En un caso fue debida a riñón multiquístico en el producto.

**(Figura 4)**



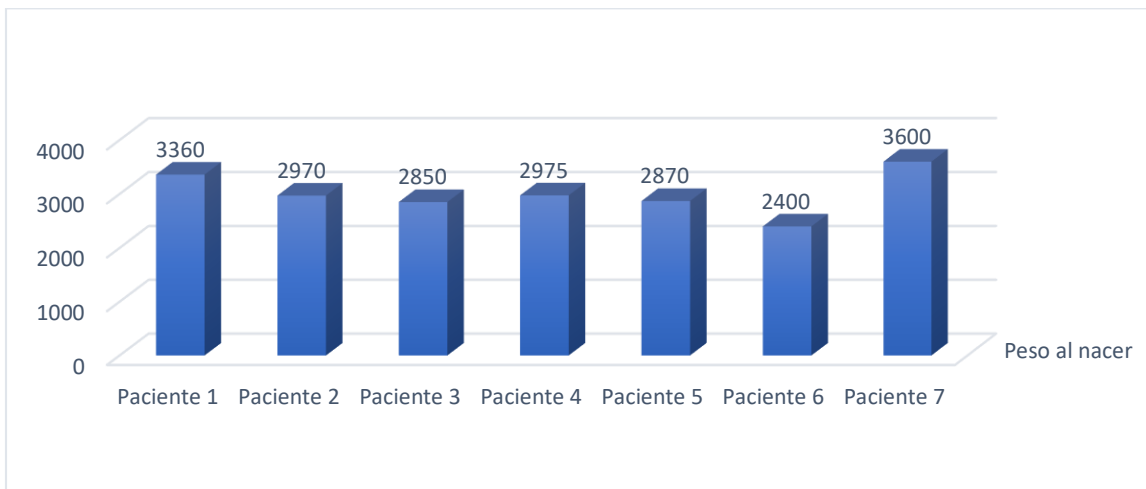
**Figura 4.** Porcentaje de la resolución del embarazo.

En promedio, las semanas de gestación fueron 38.4 y el promedio de la somatometría de los casos al nacer se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2.** Promedio de somatometría al nacer de la muestra estudiada.

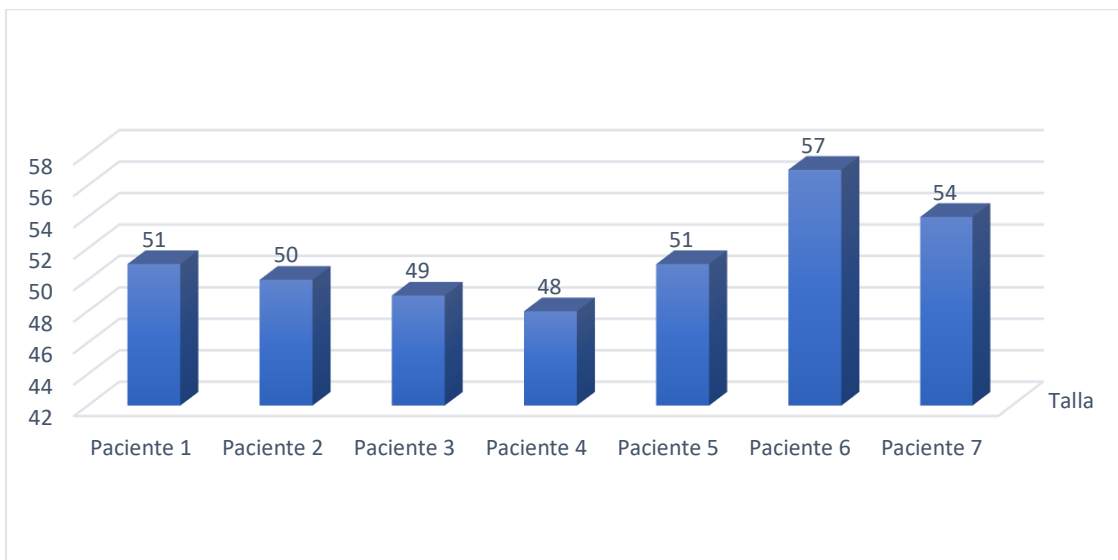
<b>Talla</b>	<b>51 cm</b>
<b>Peso</b>	<b>3003 gramos</b>

En la figura 5, se muestran los pesos en gramos de cada uno de los pacientes.



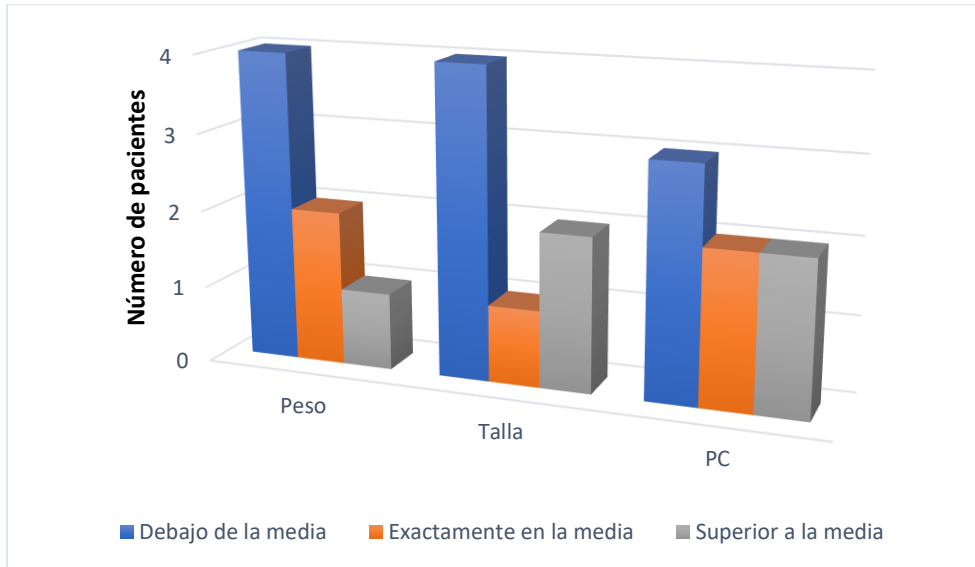
**Figura 5.** Peso de los pacientes al momento del nacimiento, en kilogramos.

En la figura 6 además, se muestran las tallas de cada uno de los pacientes.



**Figura 6.** Talla de los pacientes al momento del nacimiento, en centímetros.

Al agrupar a los pacientes por peso, talla y perímetro cefálico, se observó que, aunque todos se encontraban dentro de valores normales, la mayoría de los pacientes presentó parámetros por debajo de la media, según las tablas de la CDC, (**figura 7**).



**Figura 7.** Somatometría de los pacientes.

### **Desarrollo psicomotor**

En la tabla 2 se resumen los hitos de desarrollo acorde a la edad de los pacientes. Todos ellos se presentaban dentro de lo esperado para la edad.

**Tabla 2.** Desarrollo psicomotor de los pacientes

Paciente	Succión (días)	Sonrisa social (MESES)	Fijar la mirada (MESES)	Sostén cefálico (MESES)	Sedestación (MESES)	Gateo (MESES)	Bipedestación (MESES)	Marcha (MESES)	Baluceo (MESES)	Monosílabos (MESES)
1	1	1	1	3	NA	NA	NA	NA	1	NA
2	1	1	1	3	6	7	9	12	10	11
3	1	1	1	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	1	2	1	4	7	9	NA	NA	1	10
5	1	2	3	3	4	NA	NA	NA	4	2
6	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	2	6	2	4	5	8	10	12	NA	9

\*NA: No aplica, de acuerdo a la edad del paciente

### Exploración física.

En la tabla 3 se muestran los resultados más relevantes hallados en los pacientes.

**Tabla 3.** Exploración física de los pacientes

<b>Característica</b>	<b>Tipo</b>	<b>Número de alteraciones fenotípicas en 7 pacientes</b>
<b>Forma del cráneo</b>	Normocefalia	5
	Braquicefalia	1
	Dolicocefalia	1
<b>Dismorfias faciales</b>	Puente nasal deprimido	1
<b>Hepatomegalia</b>	4 cm	1

### Exámenes de laboratorio.

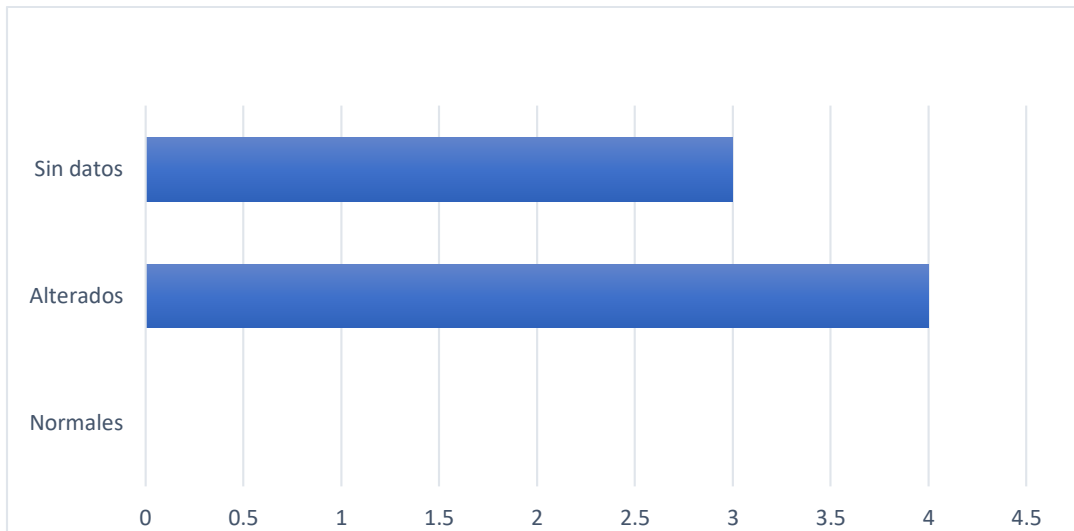
En la tabla 4 se muestra un resumen de los resultados de los tamices metabólicos, así como los valores alterados y el tiempo de toma entre el primero y el segundo.

**Tabla 4.** Resultado de tamices metabólicos

NÚMERO DE PACIENTE	FECHA	TIPO	EDAD EN DIAS AL MOMENTO DE LA TOMA (MESES)	C3OH (RANGO 0-19-3.82 µmol/L)					C10OH (RANGO 0.000-0.150 µmol/L)			C12OH (RANGO 0.000-0.350 µmol/L)			FECHA	TIEMPO ENTRE EL PRIMER Y SRGUNDO TAMÍZ METABÓLICO (SEMANAS)	C5OH (RANGO 0-0.220 µmol/L)	C8OH (RANGO 0-0.150 µmol/L)	C10OH (RANGO 0.000-0.150 µmol/L)	ÁCIDO SUCCÍNICO (RANGO HASTA 276)	ÁCIDO PIRÚVICO (RANGO HASTA 66)	ÁCIDO 4-OH FENILACÉTICO (RANGO 71-110)
				C3OH (RANGO 0-19-3.82 µmol/L)	C3CD (RANGO 0-0.190 µmol/L)	C3OH (RANGO 0-19-3.82 µmol/L)	C10OH (RANGO 0.000-0.150 µmol/L)	C12OH (RANGO 0.000-0.350 µmol/L)	C5OH (RANGO 0-0.220 µmol/L)	C8OH (RANGO 0-0.150 µmol/L)	C10OH (RANGO 0.000-0.150 µmol/L)											
1	27/05/2021	AMPLIADO	3	0.640	0.205	N	N	N	28/06/2021	4	0.357	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
2	10/07/2019	AMPLIADO	5	0.320	N	N	N	N	02/08/2019	3.1	N	N	N	315	25	17	N	N	N	N		
3	07/10/2021	AMPLIADO	8	0.365	N	N	N	N	20/10/2021	6.1	0.367	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
4	10/09/2021	AMPLIADO	7	0.361	N	N	N	N	28/09/2021	2.5	0.385	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
5	12/12/2022	AMPLIADO	1	N	N	4.75	N	N	02/03/2022	11.2	N	N	0.305	N	N	N	N	N	N	N		
6	26/06/2020	AMPLIADO	12	0.362	N	N	N	0.177	27/07/2022	4.4	N	0.42	0.462	N	N	N	N	N	N	N		
7	08/11/2021	AMPLIADO	19	0.309	N	N	N	N	03/02/2022	12.0	0.346	N	N	N	N	N	N	N	N	N		

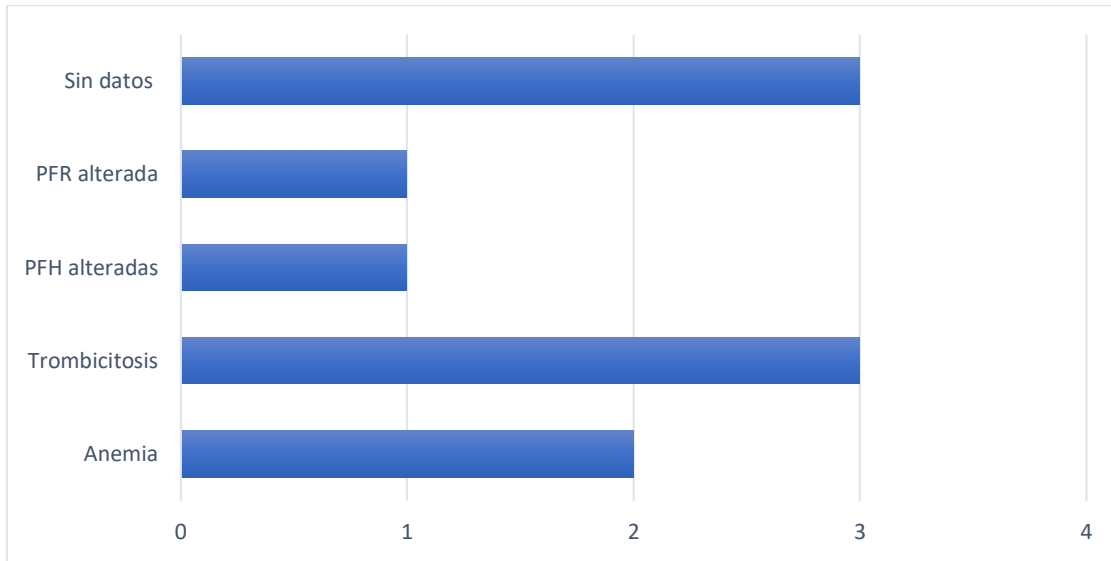
\*N: Dentro de rangos normales

En el 57% (4/7), los exámenes de laboratorio se encontraron alterados y en el 43% (3/7) no se obtuvieron datos (**Figura 8**).



**Figura 8.** Número de pacientes con resultados de laboratorio.

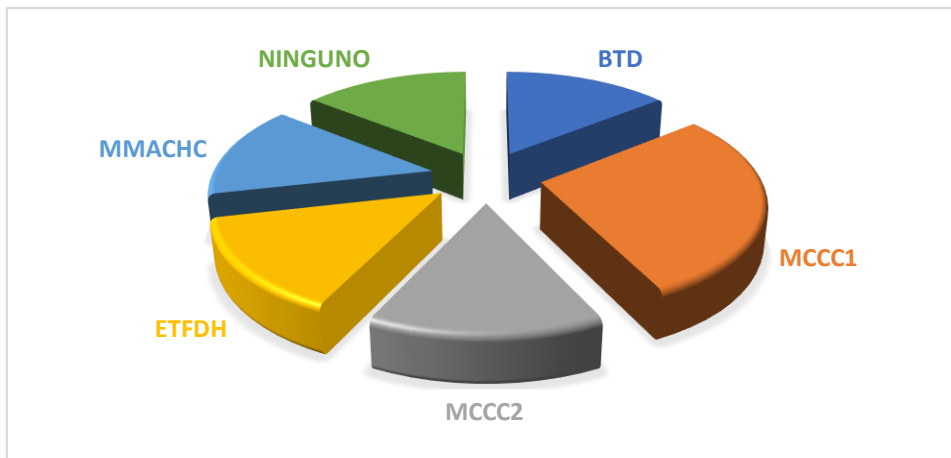
En los pacientes que tuvieron laboratorios alterados, 43% (3/7) resultaron con trombocitosis, 28% (2/7) con pruebas de función renal (PFH) o de función hepática (PFH) alteradas y 28% (2/7), con anemia (**Figura 9**).



**Figura 9.** Tipo de alteraciones en exámenes de laboratorio.

### Estudios moleculares

En los reportes de los estudios moleculares, se encontraron cinco genes y 8 variantes asociadas a los errores innatos del metabolismo, (**Figura 10, Tabla 5**).



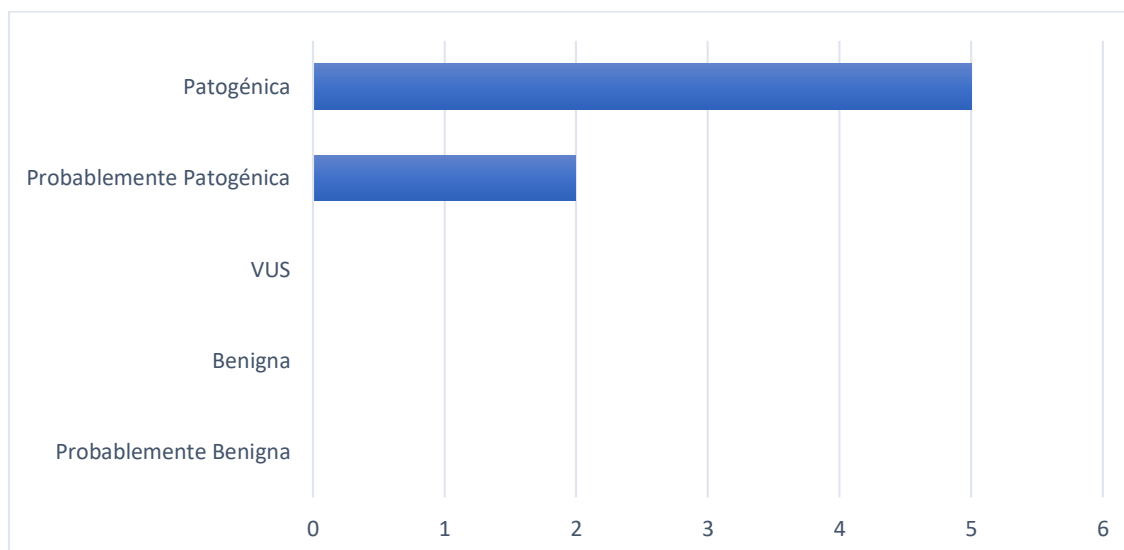
**Figura 10.** Genes hallados en los estudios moleculares de los pacientes.



**Tabla 5. Variantes descritas en los genes relacionados.**

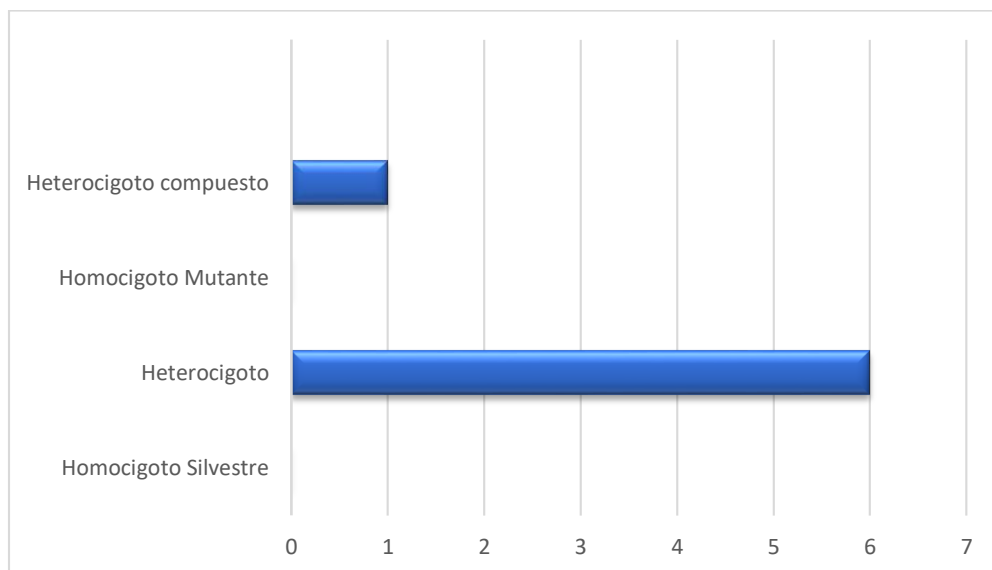
<b>GEN</b>	<b>VARIANTE (S)</b>	<b>NÚMERO DE VARIANTES EN 7 PACIENTES</b>
<i><b>BTD</b></i>	c.1330G>C (p.Asp444His)	1
<i><b>MCCC1</b></i>	c.872C>T (p.Ala291Val) c.841C>T (p.Arg281*) c.640-2A>G	3
<i><b>ETFDH</b></i>	c.1448C>T (p.Pro483Leu)	1
<i><b>MCCC2</b></i>	c.1065A>T(p.Leu355Phe) c.1334A>G(p.Tyr445Cys)	1
<i><b>MMACHC</b></i>	c.328_331del (p.Asn110Aspfs*13)	1
<i><b>NEGATIVO</b></i>	--	0

Respecto a la clasificación de las variantes halladas, 5 /7 (72%) fueron patogénicas y 2/7 (28%) probablemente patogénicas. No se encontró ninguna variante benigna, probablemente benigna ni VUS.



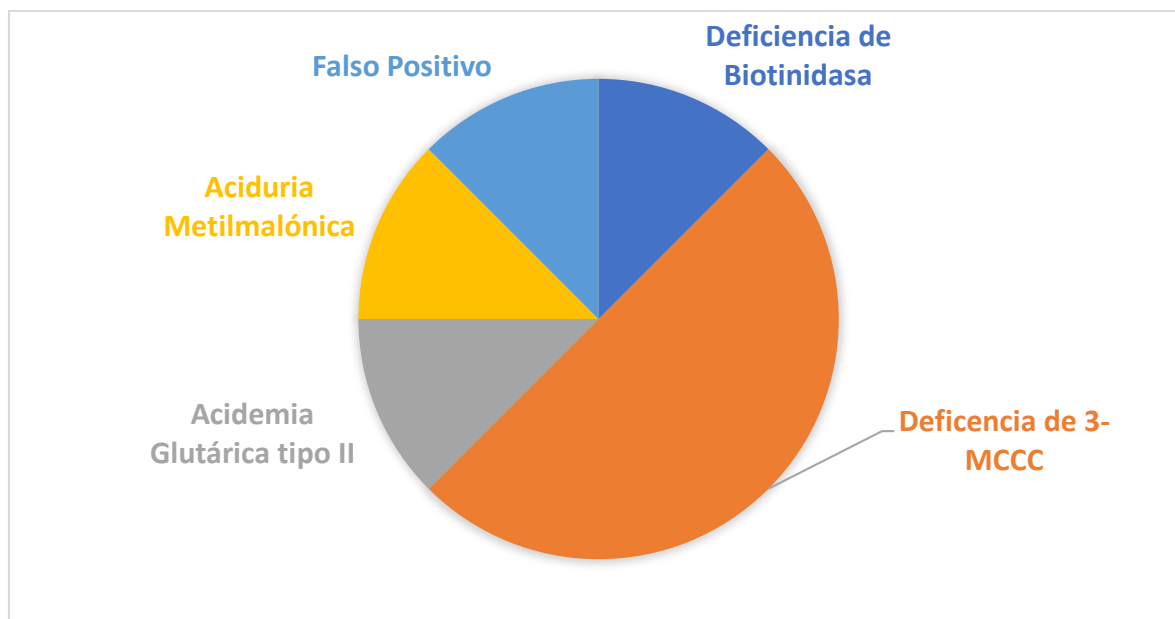
**Figura 10.** Variantes patogénicas halladas en el estudio.

En cuanto a la cigosidad, 6/7 (86%) pacientes fueron heterocigotos y 1/7 (14%) heterocigoto compuesto (**Figura 11**).



**Figura 11.** Tipo de cigosidad presente en los pacientes.

Los diagnósticos relacionados con las variantes patogénicas que se hallaron fueron deficiencia de 3MCC en 4/7 (57%), deficiencia de biotinidasa en 1/7 (14%), acidemia glutárica tipo II en 1/7 (14%), aciduria metilmalónica en 1/7 (14%) y un falso positivo en 1/7 (14%) (**Figura 12**)



**Figura 12.** Diagnósticos relacionados con las variantes patogénicas halladas en los pacientes.

## DISCUSIÓN

---

Las acidemias orgánicas clásicas representan uno de los EIMi con mayor incidencia en la edad pediátrica, por lo cual, el tamiz neonatal es muy importante para la selección oportuna de casos sospechosos. En su presentación presintomática, los EIMi representan un reto diagnóstico, ya que, aunque se encuentren resultados alterados en el tamiz metabólico, este no puede discriminar entre los pacientes con sintomatología temprana de aquellos con aparición tardía, por lo que los métodos moleculares se vuelven de importancia para el seguimiento y brindar medidas generales oportunas en fenotipos atenuados **(28, 42)**.

Ante de la presencia de síntomas y antecedentes de tamiz metabólico ampliado alterado, el diagnóstico puede establecerse con pruebas bioquímicas y/o moleculares, sin embargo, esta última, en algunos casos podría tener limitaciones económicas, impidiendo la posible confirmación y brindar un seguimiento adecuado.

A partir de la secuenciación masiva se han podido diagnosticar más pacientes, conocer más genes involucrados en el metabolismo e incluso describir otros mecanismos moleculares y otras formas de herencia. Las pruebas moleculares y la evaluación especializada por un médico genetista son fundamentales para el diagnóstico y asesoramiento genético correcto, sobre todo en los casos atípicos con sintomatología leve o inicio tardío.

En el presente trabajo, se realizó un análisis de las características clínicas, bioquímicas y moleculares de 7 pacientes con sospecha de acidosis metabólica. Todos ellos se encontraban en la etapa de lactante, lo cual concuerda con la edad de detección promedio de estas patologías en su etapa crónica **(28)**. Si bien, se ha documentado que la consanguinidad representa un factor importante en la incidencia de los EIM **(1)**, ninguno de los pacientes tenía esta condición.

Respecto a los antecedentes prenatales y perinatales, dos madres de pacientes cursaron con preeclampsia, esto también se ha encontrado de manera concomitante en casos de pacientes con acidemia propiónica, acidemia isovalérica **(14)**, así como madres de pacientes diagnosticadas con aciduria glutárica tipo 1 **(43)** y acidemia metilmalónica **(44)** Sin embargo, no se ha encontrado una relación directa entre ácidos orgánicos y la aparición de preeclampsia. Se ha especulado que el estado catabólico consecuente del parto podría fungir como un importante precipitante **(43)**; aun

así se recomienda realizar más estudios respecto a las morbilidades maternas y su relación con las acidemias orgánicas **(28)**.

Los parámetros antropométricos de los pacientes se encontraban dentro de la normalidad al nacimiento y decrecían conforme a la edad, la mayoría presentaron somatometría con percentiles por debajo de la media. Esto concuerda con el fenotipo de pacientes europeos con acidemias orgánicas, en los que se halló este patrón de falla de medro posnatal **(45)**.

En una cohorte de 301 individuos de origen Chino, 64 casos mostraron un debut tardío de la enfermedad, de los cuales, 4% presentaron pobre alimentación y 6.3% falla de medro, no obstante, estos resultados no fueron estadísticamente significativos **(46)**. Por lo cual, estas características antropométricas pueden deberse a múltiples alteraciones, entre las que se incluyen alteraciones a nivel de la homeostasis mitocondrial, dieta baja en proteínas y problemas de alimentación en los primeros meses de vida de los pacientes y no exclusivamente a la acumulación de metabolitos **(45)**.

Respecto a los exámenes de laboratorio, algunos de los pacientes cursaron con anemia, trombocitosis, así como pruebas de función hepática y renales levemente alteradas, lo cual se ha reportado en pacientes con crisis agudas y en pacientes de origen europeo **(14, 45)**. Lo anterior se asocia con la acumulación de metabolitos tóxicos y el insuficiente consumo de micronutrientes ocasionados por la sintomatología gastrointestinal que resulta de la fisiopatología de las acidemias orgánicas **(45)**.

En cuanto a los resultados moleculares, el diagnóstico más frecuentemente hallado fue la deficiencia de 3-Metilcrotonil-CoA Carboxylasa (3-DMCC), encontrando de manera importante variantes en los genes *MCCCI* y *MCCC2*. Estos genes codifican para la enzima 3-MCC y se ha estimado que la prevalencia es de 1:2400 a 1: 68 000, lo que la sitúa como una de las acidurias orgánicas más frecuentes **(21)**. A pesar de esto, la mayoría de pacientes pediátricos reportados son asintomáticos, como los casos que se encontraron en este estudio.

Se ha reportado que estos fenotipos asintomáticos podrían deberse a una mayor reserva funcional en el metabolismo de la leucina así como a una heterogeneidad alélica, que explican la variabilidad de expresión en la deficiencia enzimática de 3-MCC, condicionada especialmente por mutaciones que podrían predisponer para una expresión puramente bioquímica **(47)**, esto también se ha demostrado en otro estudio, en donde se encontraron mutaciones en heterocigocis que expresaron

un fenotipo bioquímico a través de un mecanismo de dominancia negativa **(39)**. Una de las variantes en *MCCCI* encontradas en el presente estudio, se halló en un sujeto de una cohorte de 88 pacientes, el cual fue heterocigoto asintomático y presentó elevación de C5OH en plasma así como 3-HIVA y 3MCG en orina **(21)**. Esta variante se sitúa en el exón 8, y codifica para el dominio de carboxilación de biotina, el cual es el sitio activo de la enzima **(45)**. La otra variante encontrada se sitúa en el sitio aceptor de Splicing del intrón 7, esta última no se ha encontrado en otros estudios, pero existe evidencia de que mutaciones de este tipo pueden influir en la estructura y la función de la proteína **(21)**.

En el caso de *MCCC2*, una de las variantes se encuentra en el exón 11 y codifica para el dominio de carboxilación de la enzima, la cual también se describió en el estudio de Morscher *et al* (2012), encontrada en heterocigosis en un paciente asintomático. La otra variante se encuentra en el exón 12, codifica para este mismo dominio y no se ha descrito en otros estudios **(48)**.

La variante que se halló en *BTD* también se ha encontrado asociada a deficiencia parcial de biotinidasa en estado de heterocigoto compuesto **(49)**. En el presente estudio, se encontró esta enzima como heterocigoto doble asociada a una variante en *MCCCI*. Aunque no se han reportado casos de acidemias orgánicas asociados a dobles heterocigotos, el fenotipo bioquímico del paciente podría deberse a un caso de heterocigosis sinérgica, ya que se ha encontrado en otras enfermedades metabólicas que las influencias de variantes patogénicas en múltiples genes para enzimas involucradas en el metabolismo energético pueden contribuir a la formación de un fenotipo final **(50)**.

Respecto a otras variantes encontradas, la hallada en el gen *ETFDH*, relacionada con aciduria glutárica tipo 2, codifica para el dominio de unión a ubiquitina (UQ). En un estudio de Missaglia *et al* (2018), se encontró esta variante en pacientes heterocigotos compuestos, cuyos fibroblastos cultivados con altas concentraciones de rivo flavina mostraron actividad enzimática parcial conferida por una estabilidad proteica que es consecuencia de un plegamiento parcialmente alterado de la proteína ETFDH **(51)**.

Por último, la variante hallada en el gen *MMACHC*, que se encuentra en el exón 3, se ha descrito en individuos hispanos y mexicanos con fenotipo de Acidemia Metilmalónica y homocistinuria que responde a Cobalamina **(52)**.

De igual manera, se encontró un falso positivo en los resultados moleculares, el cual tenía elevación de C5OH, C8OH Y C10OH en tamiz metabólico y Ácido Metilmalónico disminuido en orina. Respecto a esto, existe evidencia de que el estado nutricional materno, en especial en presencia de deficiencia de vitamina B12, se relaciona con alteraciones en el tamiz metabólico en el recién nacido, específicamente en casos de aciduria metilmalónica **(53)** y también existen reportes de casos de recién nacidos con elevación de 3-HIVA, 3-MCG en orina, los cuales fueron transmitidos vía transplacentaria de su madre, la cual padecía metilcrotonilglicinuria, pero era asintomática **(54)**.

**Tabla 6.** Resumen de los antecedentes de relevancia y hallazgos en la exploración física de los pacientes.

PACIENTE	SEXO	EDAD (AÑOS)	ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	COMORBILIDADES MATERIAS DURANTE LA GESTACION	COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO	RESOLUCION DEL EMBARAZO	SDG POR CAPIRRO	COMPLICACIONES PERINATALES	DESARROLLO PSICOMOTOR	SINTOMATOLOGIA	PESO (PERCENTIL)	TALLA (PERCENTIL)	DISMORFIAS
1	F	0,5	NO	NO	AMENAZA DE ABORTO	PARTO	39,4	NO	N	NO	76	76	NO
2	M	2	NO	NO	NO	CESÁREA	38	NO	N	NO	50	6	NO
3	M	0,5	NO	PREECLAMPSIA	NO	PARTO	36	NO	N	NO	5	10	NO
4	F	1	NO	NO	NO	PARTO	37	NO	N	NO	4	5	NO
5	F	0,9	DISPLASIA MULTICISTICA RENAL	DIABETES MELITUS MATERNA	INFECCION DE TRACTO URINARIO	CESÁREA	38,5	HIPERBILIRUBINEMIA	N	NO	50	50	PUENTE NASAL DEFORMADO FRONTALMENTE
6	F	1	NO	PREECLAMPSIA	INFECCION DE TRACTO URINARIO	CESÁREA	40	SERVIS NEONATAL	N	NO	13	26	NO
7	M	2	NO	NO	INFECCION DE TRACTO URINARIO	PARTO	40	NO	N	NO	16	87	NO

**Tabla 6 (continuación).** Resumen de los resultados de laboratorio y análisis moleculares.

PACIENTE	LABORATORIOS SELECCIONADOS EN TAMIZ	AGLICARINITINA	ACIDOS ORGANICOS HALLADOS EN ORINA	GEN (ES)	VARIANTE (S)	LOCALIZACION	CLASIFICACION
1	TROMBOCITOSIS	CSOH, C3CD	ACIDO LACTICO	MCC1	c.841C>T (p.Arg281*)	Exón 8	PATOGÉNICA
2	N	CSOH	ACIDO SUCCINICO ACIDO PIRUVICO ACIDO FENILACETICO ACIDO ACETICO ACIDO 3 HIDROXIBUTIRICO ACIDO 3 HIDROXIISOVALERICO	MMACHC	c.328_331del (p.Asn110Aspfs*13)	Exón 3	PATOGÉNICA
3	TROMBOCITOSIS	CSOH	ACIDO 2- HIDROXOGLUTÁRICO ACIDO 2-OXOGLUTÁRICO ACIDO FUMÁRICO ACIDO GLICÉRICO	BTD MCC1	c.1330G>C (p.Asp44His) c.872C>T (p.Ala291Val)	Exón 5 Exón 8	PATOGÉNICA PATOGÉNICA
4	N	C3OH C10OH CSOH	ACIDO GLICÉRICO	MCCC2	c.1065A>T (p.Leu355Phe) c.1334A>G (p.Tyr445Cys)	Exón 11 Exón 12	PATOGÉNICA PROBABILMENTE PATOGÉNICA
5	TROMBOCITOSIS	CSOH C8OH C12OH CSOH	NO	ETFDH	c.1448C>T (p.Pro483Leu),	Exón 11	PATOGÉNICA
6	N	CSOH C10OH	NO	NEGATIVO	NA	NA	NA
7	N	CSOH	ACIDO LACTICO	MCC1	c.2640_2A>G	Intrón 7 (sitio aceptor de Splicing)	PROBABILMENTE PATOGÉNICA

N: Normal  
NA: no aplica



## CONCLUSIONES

---

- La mayoría de los pacientes analizados no mostraron alteraciones fenotípicas evidentes.
- Algunos pacientes presentaron alteraciones sutiles en pruebas generales bioquímicas.
- El análisis enzimático estuvo alterado en todos los pacientes.
- En 6 de 7 pacientes en los que se sospechó una acidemia orgánica, se encontró al menos 1 variante en genes asociados a dichos trastornos.
- El estudio molecular permitió en 7/7 pacientes dirigir acciones médicas mediatas, promover la vigilancia médica, dar un pronóstico y ofrecer un adecuado asesoramiento genético.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Waters D, Adeloje D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):021102.
2. Cruz Camino H, Martínez Cervantes EA, Cantú Reyna C, Vázquez Cantú D, Zea Rey A, Gómez Gutiérrez R et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados en un programa de cribado metabólico neonatal ampliado de un grupo mexicano de hospitales. *Acta Pediátrica Española*. 2020 abr 1;78(3-4)
3. Saudubray JM, Sedel F. Enfermedades metabólicas hereditarias: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: SanJurjo P. Balldelou A. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. 4ta ed. Madrid: Ergon; 2014.p 69-120.
4. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inher Metab Dis*. 2006 Apr-Jun;29(2-3):261-74.
5. Cocho de Juan C.A. Castiñeiras Ramos D.E. Bóveda Fontán MD. Colón Mejeras A. Fernández Marmiesse A *et al*. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. En: SanJurjo P. Balldelou A. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. 4ta ed. Madrid: Ergon; 2014.p.555-568.
6. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Apr;65(2):389-405.
7. Cantú-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, et al. Incidence of Inborn Errors of Metabolism by Expanded Newborn Screening in a Mexican Hospital. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016;4.
8. NCCLS. Blood Collection on filter paper for neonatal screening program. 5th ed. Document LA4-A5. July 2007.
9. CLSI. Newborn Screening by Tandem Mass spectrometry; Approved Guideline. CLSI document I/LA32-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
10. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med*. 2006 May;8 Suppl 1(Suppl 1):1S-252S.
11. Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The Current State of Newborn Screening in the United States. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):369-386

12. 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 [Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in mexican patients]. *An Pediatr (Barc)*. 2014 May;80(5):310-6.
13. Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):472.
14. Unsal Y, Yurdakok M, Yigit S, Celik HT, Dursun A, Sivri HS, Tokatli A, Coskun T. Organic acidemias in the neonatal period: 30 years of experience in a referral center for inborn errors of metabolism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Oct 10;35(11):1345-1356.
15. Merinero Cortés C. Pérez Cerda S. Acidemia isovalérica. Alteraciones en el catabolismo de la leucina y la valina. En: SanJurjo P. Balldelou A. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. 4ta ed. Madrid: Ergon; 2014.p.555-568.
16. Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: a review. *Mol Genet Metab*. 2006 Dec;89(4):289-99.
17. Cicalini I, Pieragostino D, Rizzo C, Verrocchio S, Rizzo, C.; Verrocchio, S.; Semeraro D, Zucchelli M, Di Michele S, Dionisi-Vici C, Stuppia, L, De Laurenzi V et al. et al. Partial Biotinidase Deficiency Revealed Imbalances in Acylcarnitines Profile at Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021; 18:1659.
18. Wajner M, Goodman SI. Disruption of mitochondrial homeostasis in organic acidurias: insights from human and animal studies. *J Bioenerg Biomembr*. 2011 Feb;43(1):31-8.
19. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May 15;142C(2):95-103.
20. Feinstein JA, O'Brien K. Acute metabolic decompensation in an adult patient with isovaleric acidemia. *South Med J*. 2003 May;96(5):500-3.
21. Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, Christensen E, Ficicioglu C, Herwig J, Kölker S, Möslinger D, Pasquini E, Santer R, Schwab KO, Wilcken B, Fowler B, Yue WW, Baumgartner MR. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May 29;7:31.
22. Eriguchi M, Mizuta H, Kurohara K, Kosugi M, Yakushiji Y, Okada R et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology*. 2006; 67: 1895-6.
23. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, Lam J, Duran M, Vaz FM et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A*. 2004; 126: 349-54.
24. Ferreira C, Pierre G, Thompson R, et al. Barth Syndrome. Oct 9, 2014 [Actualizado el 9 de Julio de 2020]. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK247162/?report=classic>

25. Anikster Y. Costeff Syndrome. 28 Jul 2006 [Actualizado el 30 de Abril de 2020]. IEn: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1473/>
26. Ojala T, Polinati P, Manninen T, Hiippala A, Rajantie J, Karikoski R et al. New mutation of mitochondrial DNAJC19 causing dilated and noncompaction cardiomyopathy, anemia, ataxia, and male genital anomalies. *Pediatr Res.* 2012; 72: 432-7.
27. Bischof F, Nagele T, Wanders RJ, Trefz FK, Melms A. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2004; 56: 727-30.
28. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):383-9.
29. Delgado C, Macías C, de la Sierra García-Valdecasas M, Pérez M, del Portal LR, Jiménez LM. Subacute presentation of propionic acidemia. *J Child Neurol.* 2007; 22 (12): 1405-7.
30. Sethi KD, Ray R, Roesel RA. Adult-onset chorea and dementia with propionic acidemia. *Neurology.* 1989; 39 (10): 1343-5.
31. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 [Actualizado 8 Sep 2022]. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2023.
32. Late-onset methylmalonic acidemia and homocysteinemia. *Nutr Hosp.* 2021 Jul 29;38(4):871-875.
33. Feng J, Yang C, Zhu L, Zhang Y, Zhao X, Chen C, Chen QX, Shu Q, Jiang P, Tong F. Phenotype, genotype and long-term prognosis of 40 Chinese patients with isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency and a review of variant spectra in ACAD8. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Sep 20;16(1):392.
34. Loupatty FJ, Clayton PT, Ruiter JP, Ofman R, Ijlst L, Brown GK et al. Mutations in the gene encoding 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase results in progressive infantile neurodegeneration. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 195-9.
35. Loupatty FJ, van der Steen A, Ijlst L, Ruiter JP, Ofman R, Baumgartner, MR et al. Clinical, biochemical, and molecular findings in three patients with 3-hydroxyisobutyric aciduria. *Mol Genet Metab.* 2006; 87: 243-8.
36. Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: a review. *Mol Genet Metab.* 2006 Dec;89(4):289-99.
37. Dambrova M, Makrečka-Kuka M, Kuka J, Vilskersts R, Nordberg D, Attwood MM, Smesny S, Sen ZD, Guo AC, Oler E, Tian S, Zheng J, Wishart DS, Liepinsh E, Schiöth HB. Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials. *Pharmacol Rev.* 2022 Jul;74(3):506-551.
38. Peake RW. A Case of Increased C5-OH Acylcarnitine. *Clin Chem.* 2016 Sep;62(9):1278-9.

39. Baumgartner MR. Molecular mechanism of dominant expression in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(3):301-9.
40. Morscher RJ, Grünert SC, Bürer C, Burda P, Suormala T, Fowler B, Baumgartner MR. A single mutation in MCCC1 or MCCC2 as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2012 Apr;105(4):602-6.
41. Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, Currier RJ, Amatuni G, Bassaganyas L, Chen F, Kundu K, Kvale M, Mooney SD, Nussbaum RL, Randi SS, Sanford J, Shieh JT, Srinivasan R, Sunderam U, Tang H, Vaka D, Zou Y, Koenig BA, Kwok PY, Risch N, Puck JM, Brenner SE. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med.* 2020 Sep;26(9):1392-1397.
42. Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, Baumgartner MR, Burgard P, Burlina AB, Chapman KA, I Saladelafont EC, Karall D, Mühlhausen C, Riches V, Schiff M, Sykut-Cegielska J, Walter JH, Zeman J, Chabrol B, Kölker S; additional individual contributors of the E-IMD consortium. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis.* 2016 May;39(3):341-353.
43. Stepien KM, Pastores GM, Hendroff U, McCormick C, Fitzimons P, Khawaja N, Borovickova I, Treacy EP. Two Uneventful Pregnancies in a Woman with Glutaric Aciduria Type 1. *JIMD Rep.* 2018;41:29-36.
44. Raval DB, Merideth M, Sloan JL, Braverman NE, Conway RL, Manoli I, Venditti CP. Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy: a case series and literature review. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Sep;38(5):839-46.
45. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype [published correction appears in *J Inherit Metab Dis.* 2015 Nov;38(6):1157-8. Garcia Cazorla, Angeles [corrected to Garcia-Cazorla, Angeles]]. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1059-1074.
46. Kang L, Liu Y, Shen M, et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(3):409-423
47. Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, et al. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat.* 2006;27(8):748-759
48. InterPro: Methylcrotonoyl-CoA carboxylase subunit alpha, mitochondrial [Internet] Estados Unidos: Global Biodata Coalition; [Citado el 10 de Julio de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/protein/UniProt/Q96RQ3/>

49. Carvalho NO, Del Castillo DM, Januário JN, Starling ALP, Arantes RR, Norton RC, Viana MB. Novel mutations causing biotinidase deficiency in individuals identified by the newborn screening program in Minas Gerais, Brazil. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):978-982.
50. Vockley J, Rinaldo P, Bennett MJ, Matern D, Vladutiu GD. Synergistic heterozygosity: disease resulting from multiple partial defects in one or more metabolic pathways. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):10-18.
51. Missaglia S, Tavian D, Moro L, Angelini C. Characterization of two ETFDH mutations in a novel case of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lipids Health Dis*. 2018 Nov 13;17(1):254.
52. Lerner-Ellis JP, Anastasio N, Liu J, Coelho D, Suormala T, Stucki M, Loewy AD, Gurd S, Grundberg E, Morel CF, Watkins D, Baumgartner MR, Pastinen T, Rosenblatt DS, Fowler B. Spectrum of mutations in MMACHC, allelic expression, and evidence for genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2009 Jul;30(7):1072-81.
53. Rossi C, Cicalini I, Rizzo C, et al. A False-Positive Case of Methylmalonic Aciduria by Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening Dependent on Maternal Malnutrition in Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3601.
54. Kör D, Mungan NÖ, Yılmaz BŞ, Öktem M. An asymptomatic mother diagnosed with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency after newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(5-6):669-671.