

Mujer adolescente con acidemia metilmalónica y desenlace fatal

Female adolescent with methylmalonic acidemia with a fatal outcome

Luis Carbajal-Rodríguez¹
César Mauricio Rojas-Maruri²

¹ Pediatra Internista, Encargado del Departamento de Medicina Interna.

² Médico Patólogo adscrito al Servicio de Patología. Instituto Nacional de Pediatría

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer adolescente, producto de la primera gestación de una madre de 18 años de edad, misma que recibió atención prenatal adecuada y cursó con evolución normal. Se obtuvo a término (a las 38 semanas de gestación) con peso al nacer de 3 400 g. Al interrogatorio se recordó una somatometría neonatal como único dato. Su padecimiento inició al mes de vida con vómitos que generaron deshidratación y hospitalización en unidad de segundo nivel; ésta se prolongó por 5 semanas debido a problemas renales, pulmonares y persistencia de alteraciones metabólicas que finalmente condujeron al diagnóstico de error innato del metabolismo: acidemia metilmalónica.

Acudió inicialmente al Instituto Nacional de Pediatría, a los 4 meses de edad, por un cuadro de tos y rinorrea hialina que no mejoró con tratamiento sintomático; al octavo día se agregó vómito de contenido gástrico e hiporexia. A su ingreso se encontró somnolienta y se documentó acidosis metabólica no compensada, con hiato aniónico incrementado y con hiperamonemia de 253 mg/dL, por lo que se inició tratamiento con medidas antiamonio (rehidratación y bicarbonato).

La evaluación del Departamento de Genética de la Nutrición corroboró el diagnóstico de acidemia metilmalónica y se inició tratamiento con fórmula de aminoácidos libre de metionina, valina y baja en isoleucina y treonina (Propimex 1[®]), miel de maíz, medidas antiamonio (benzonato de sodio, neomicina), producto 800056, piridoxina y cobalamina. Egresó 10 días después en condiciones estables.

Recibido: 31 de agosto del 2015

Aceptado: 10 de septiembre del 2015

Correspondencia: Dr. Luis Carbajal Rodríguez
Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700- C
CP 04530 México, D.F.
drcarbajalr@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Carbajal-Rodríguez L, Rojas Maruri CM. Mujer adolescente con acidemia metilmalónica con desenlace fatal. Acta Pediatr Mex 2015;36:402-411.

En el seguimiento cursó con múltiples hospitalizaciones por cuadros de descompensación metabólica, en algunas ocasiones con inestabilidad grave, requirió de cuidados intensivos y de ventilación mecánica. En evaluaciones posteriores se agregaron los diagnósticos de retraso grave del neurodesarrollo y acidosis tubular renal, por lo que se inició con rehabilitación neurológica y bicarbonato. También se realizó gastrostomía y funduplicatura tipo Nissen para facilitar su manejo ambulatorio.

A los 14 años presentó petequias y equimosis en las extremidades superiores que se extendieron a la cara, tórax y pies. Acudió a urgencias de nuestro Instituto por dolor abdominal intenso. A su ingreso, y después de una evaluación inicial, se integró el diagnóstico de abdomen agudo; en la evaluación paraclínica se documentó descompensación metabólica grave (Cuadro 1). Se iniciaron medidas de corrección de amonio e hiperglicemia; sin embargo, la paciente evolucionó mal, tuvo fiebre, taquicardia, llenado capilar lento y datos de insuficiencia respiratoria. Se proporcionó apoyo mecánico a la ventilación, cargas de cristaloide, coloide y apoyo aminérgico sin respuesta. Culminó con paro cardiorrespiratorio y muerte.

COMENTARIO CLÍNICO

La principal afección con la que esta paciente cursó fue una acidemia metilmalónica que, a pesar de una respuesta parcial al tratamiento proporcionado, le generó diversas hospitalizaciones, complicaciones, secuelas y finalmente la muerte. El reconocimiento temprano de un paciente con un error innato del metabolismo es indispensable para ofrecer un tratamiento oportuno pues puede disminuir potencialmente el impacto de la enfermedad sobre la calidad y el pronóstico de vida. Como pediatras debemos conocer los aspectos fisiopatológicos y clínicos que explican el desarrollo de la acidosis meta-

Cuadro 1. Resultados de laboratorio al ingreso en el evento final

Biometría hemática	Gasometría arterial
Hemoglobina: 12.4 g/dL	pH 7.25
Hematócrito: 35%	Presión parcial de O ₂ : 275 mmHg
Leucocitos: 4 400/mcL	Presión parcial de CO ₂ : 8.9 mmHg
Neutrófilos: 3 900/mcL	HCO ₃ : 3.8 mEq/L
Linfocitos: 200/mcL	Saturación de O ₂ : 98%
Monocitos: 100/mcL	Lactato: 5.9 mEq/L
Plaquetas: 90 000/mcL	Hiato aniónico: 24.7
Química sanguínea	
Na: 133 mEq/L	
K: 3.2 mEq/L	
Cl: 89 mEq/L	
Ca: 7.9 mEq/L	
P: 4.6 mEq/L	
Mg: 2.2 mEq/L	
Glucosa: 150 mg/dL	
Lipasa: 23 UI/L	
Amilasa: 14 UI/L	
Aspartato aminotransferasa: 71 UI/L	
Alanino aminotransferasa: 38 UI/L	
Fosfatasa alcalina: 98 UI/L	
Lactato deshidrogenasa: 234 UI/L	
Gamma glutamiltranspeptidasa: 20 UI/L	
Amonio: 131 mmol/L	

bólica en un paciente para poder identificar su causa y ofrecer una solución.

La acidosis metabólica corresponde a situaciones en las que existe aumento en la producción de hidrogeniones (acidemias orgánicas, cetoacidosis diabética), administración de ácidos (intoxicación por salicilatos), pérdidas de bicarbonato (diarrea aguda) o incapacidad del riñón para excretar hidrogeniones (acidosis tubular renal).^{1,2} La acidosis metabólica cursa con un descenso del bicarbonato y del pH, así como aumento de la presión parcial del dióxido de carbono (PCO₂), lo que estimula al centro respiratorio y da lugar a un incremento en la frecuencia respiratoria y del volumen corriente

compensando con alcalosis respiratoria (*i.e.* eliminando CO_2 con cada espiración logrando disminuir la PCO_2). Tisularmente se lleva a cabo un intercambio de potasio intracelular por hidrogeniones séricos, provocando hiperpotasemia. Por otra parte, la acidosis aumenta la producción de amoníaco y la excreción de hidrogeniones (H^+) por el riñón.^{1,2} Clínicamente se acompaña de respiración de Kussmaul (hiperventilación compensatoria), náuseas y vómitos, depresión del sistema nervioso central con somnolencia, crisis convulsivas e incluso coma.^{1,2} En los cuadros leves el aparato cardiocirculatorio responde con taquicardia y aumento del gasto cardíaco. En las formas graves se produce descenso de la contractilidad miocárdica, con abatimiento de las resistencias periféricas, dando lugar a hipotensión, hipoxia tisular, cianosis y finalmente choque.^{1,2}

En su primer evento la paciente cursó con datos similares a los descritos para la acidosis metabólica: náuseas, vómitos, somnolencia y gasometrías que corroboraron la afección. En el abordaje de un paciente de estas características es importante descartar las causas más frecuentes y de mayor gravedad. En términos generales el interrogatorio inicial permite reconocer si el paciente tiene historia de pérdidas gastrointestinales por vómito o diarrea. Si tiene riesgo de intoxicación por ácidos exógenos o medicamentos que favorezcan acidosis metabólica como ácido acetilsalicílico, etilenglicol, metanol, metformina o linezolidina, entre otros; si existe historia sugestiva de diabetes mellitus y riesgo de cetoacidosis o si hubo algún factor desencadenante claramente identificado.

El segundo aspecto importante es la clasificación de la acidosis metabólica de acuerdo con el hiato aniónico documentado en una gasometría arterial, ya sea éste normal o aumentado. Esto permite identificar si se trata de pérdida de bicarbonato o incremento en

la producción o acumulación de ácidos. El primer caso es el más frecuente y en gran medida se explica por pérdidas gastrointestinales (diarreas) aunque la hiperalimentación, el uso de acetazolamida, otros diuréticos, fístula pancreática, ureterostomías o acidosis tubular renal proximal (tipo 2) también pueden generar este tipo de acidosis.

En el caso de hiato aniónico incrementado las causas pueden ser acidosis láctica, cetoacidosis, ingesta de ácidos, infusiones de medicamentos, insuficiencia renal, acidosis tubular renal distal (tipo 1), acidosis tubular renal con hiporaldosteronismo hiporreninémico (tipo 4), entre otras (Cuadro 2). Existen varias nemotecnias para recordar las diversas causas (*e.g.* *CAT MUDPILES*, *GOLD MARK*, *HARDUP*) que no serán contempladas en este artículo pero que es útil conocer.¹⁻³

El conocimiento de la fisiología ácido-base y la interpretación correcta de una gasometría arterial son dos herramientas clave para el abordaje diagnóstico de un paciente con acidosis metabólica. Es importante agregar la relevancia de la asociación de la acidosis metabólica con hipo- e hiperglicemia, cetosis y alteraciones hidroelectrolíticas.

Cuadro 2. Causas de acidosis metabólica dependiendo del hiato aniónico

Hiato aniónico incrementado	Hiato aniónico normal
Monóxido de carbono, cianuro	Hiperalimentación
Cetoacidosis diabética, alcohólica (por inanición)	Acetazolamida (otros inhibidores de la anhidrasa carbónica)
Tolueno	Acidosis tubular renal, insuficiencia renal aguda
Metanol, metformina	Diarrea, diuréticos, acidosis por dilución
Uremia	Ureteroenterostomía
Propilenglicol, paraldehído, fenformina	Fístula pancreática
Isoniacida, hierro	
Acidosis láctica	
Etilenglicol, etanol	
Salicilatos	

No conocemos los detalles de la evolución clínica y de laboratorio del primer evento; sin embargo, la persistencia de acidosis metabólica de hiato aniónico incrementado, a pesar de iniciar medidas terapéuticas, asegurar la ausencia de pérdidas gastrointestinales o urinarias y descartar fuentes externas de ácidos, orientaron al clínico a considerar la acumulación de ácidos orgánicos y la posibilidad de un error innato del metabolismo.

Las enfermedades que desencadena la acumulación de ácidos orgánicos pueden ser de dos tipos:

1. Enfermedades adquiridas con producción endógena de ácido láctico y cetoácidos secundaria a hipoxia, diabetes descompensada y otras más.
2. Errores congénitos del metabolismo con acidemia orgánica como:
 - a. Deficiencia en la metabolización de propionil-coenzima A.
 - b. Deficiencias enzimáticas específicas en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada: leucina, valina e isoleucina.

Las acidemias orgánicas más importantes son:

1. Acidemias glutáricas, propiónica, metilmalónicas o isovalérica.
2. Déficit múltiple de carboxilasas.
3. Enfermedad de orina de jarabe de arce.

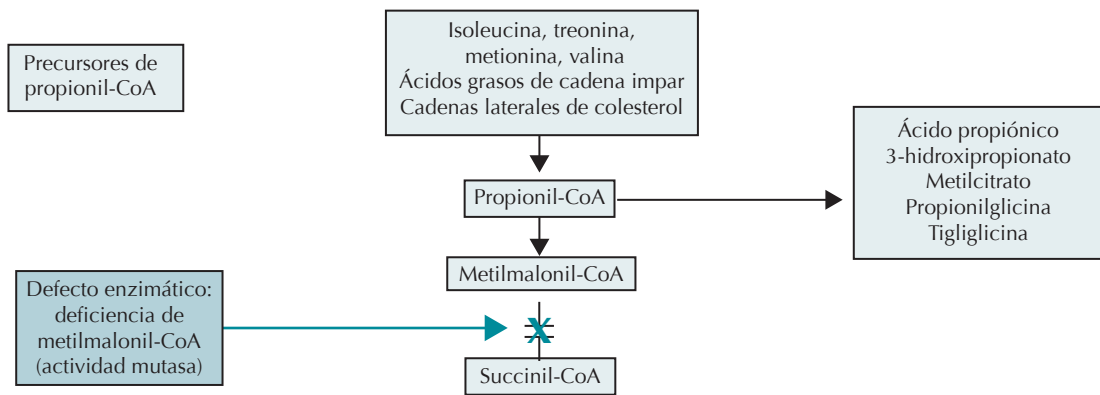
Normalmente los ácidos orgánicos se metabolizan en productos no ácidos y se eliminan por la orina, pero en situaciones anormales se acumulan en los tejidos y líquidos del cuerpo produciendo un aumento de H^+ y acidosis metabólica. Lo anterior desencadena en estas enfermedades exceso en la producción de metabolitos tóxicos con disminución en la

producción y utilización de los sustratos energéticos, aumentando la producción de otros ácidos orgánicos.^{4,5}

De acuerdo con la Guía de Referencia Rápida de Acidemias Orgánicas: acidemia metilmalónica y propiónica, del Consejo de Salubridad General, los estudios iniciales ante la sospecha de errores innatos del metabolismo deben incluir: biometría hemática completa con diferencial, examen general de orina, gasometría arterial, electrolitos séricos, glucosa, amonio en plasma, sustancias reductoras en orina, cetonas urinarias. Si hay acidosis o hipoglicemia: cuantificación de aminoácidos en plasma y orina, ácidos orgánicos en orina y lactato plasmático.⁶

En este caso, el perfil de los ácidos orgánicos y de los aminoácidos en orina permitió establecer el diagnóstico de acidemia metilmalónica. Esta enfermedad se debe a un grupo de errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos ramificados, generando acumulación de ácido metilmalónico en los líquidos corporales. Esto se debe a la imposibilidad de convertir la metilmalonil-CoA en succinil-CoA en la vía del propionato, por un defecto en la proteína mutasa o en algún paso del procesamiento intracelular de cobalamina, que conduce a la síntesis de cofactor AdoCbl. Al no metabolizarse se desencadena acidosis metabólica por acumulación de cuerpos cetónicos, cetosis y ácidos orgánicos y acilcarnitinas en orina; todos específicos para cada aminoácido⁷ (Figura 1).

Se han descrito distintos tipos de acidemia metilmalónica dando diferentes defectos bioquímicos. Aproximadamente 50% de los pacientes corresponde al grupo de mutaciones en genes que codifican la mutasa con locus en el brazo corto del cromosoma 6 divididos en grupo Mut⁰ (sin actividad de la mutasa y sin responder a B12) y grupo Mut (con actividad parcial si se añade cobalamina). El resto de los pacientes presenta



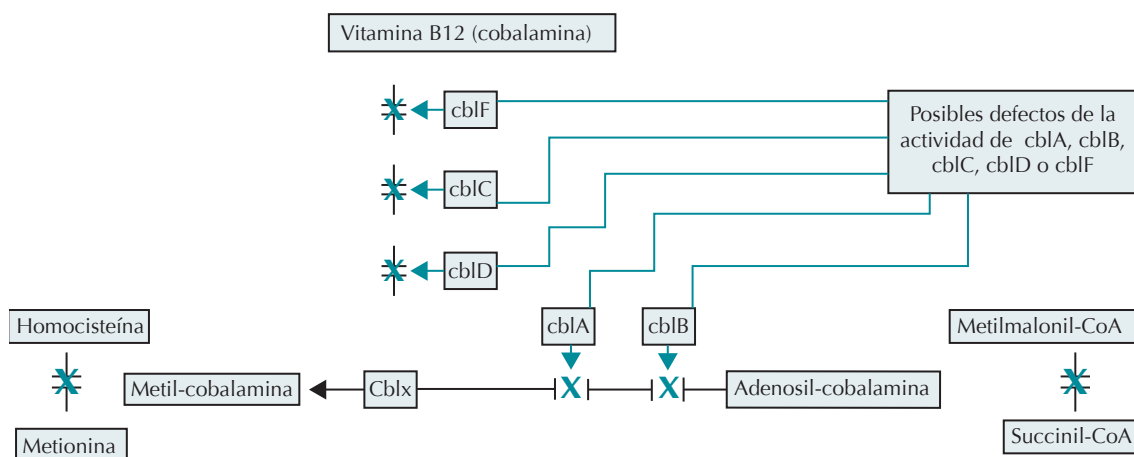
Traducido y modificado de: New England Consortium of Metabolic Programs. Disponible en: <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/methylmalonic-acidemia/>

Figura 1. Defecto enzimático en acidemia metilmalónica.

mutaciones en los genes requeridos para la síntesis de cobalaminas (*i.e.* MMAA, MMAB, MMADHC, MCEE)^{7,8} (Figura 2).

El bloqueo metabólico produce acumulación intracelular de metilmalonil-CoA y del ácido

metilmalónico en el plasma y la orina. La acumulación de propionil-CoA inhibe el metabolismo intermedio de la glicina, de la piruvato deshidrogenasa y de la cetil-glutamato sintetasa. El exceso de metilmalonil-CoA y propionil-CoA compete con acetil-CoA en la síntesis de ácidos



Traducido y modificado de: New England Consortium of Metabolic Programs. Disponible en: <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/methylmalonic-acidemia/>

Figura 2. Posibles defectos enzimáticos de la vitamina B12 asociados con acidemia metilmalónica.

grasos, formando no fisiológicamente ácidos grasos de cadena larga impar, esto explica la hipoglicemia, la hiperglicemia, hiperlactacidemia e hiperamonemia.⁷⁻⁹

La paciente, después de 14 años de ser tratada en este Instituto y con múltiples internamientos, falleció por descompensación grave de su patología de base asociada con un evento de abdomen agudo. Los eventos de estrés celular desencadenados por infecciones, traumatismos, cirugías o cualquier estado de catabolismo, confieren condiciones que promueven desequilibrio metabólico *per se*. El tratamiento dirigido a resolver el evento desencadenante siempre deberá acompañarse de un manejo metabólico intensivo y dinámico para favorecer un buen resultado. En el caso discutido la paciente presentó un deterioro catastrófico irreversible a las medidas terapéuticas proporcionadas.

HALLAZGOS ANATOMOCLÍNICOS

Se realizó estudio de autopsia a paciente con menor edad aparente a la cronológica, con cicatriz en línea media supraumbilical y gastrotomía. Al examen macroscópico se observaban pulmones de coloración pálida alternando con zonas de aspecto congestivo (Figura 3), páncreas con áreas de aspecto congestivo alternando con áreas nodulares de color blanquecino y consistencia deleznable. El cerebro mostraba múltiples infartos cerebrales calcificados (Figura 4). La mucosa del colon presentó múltiples áreas de color blanquecino y depósito de material de aspecto fibrinoide (Figura 5).

Dentro de los hallazgos principales en la microscopia se encontraron gastritis, ileítis y colitis isquémica focal con trombos recientes y numerosas colonias de *Cándida* spp (Figura 6). También se observaron pancreatitis aguda necrótica hemorrágica (Figura 7), trombosis pulmonar reciente con datos histológicos de

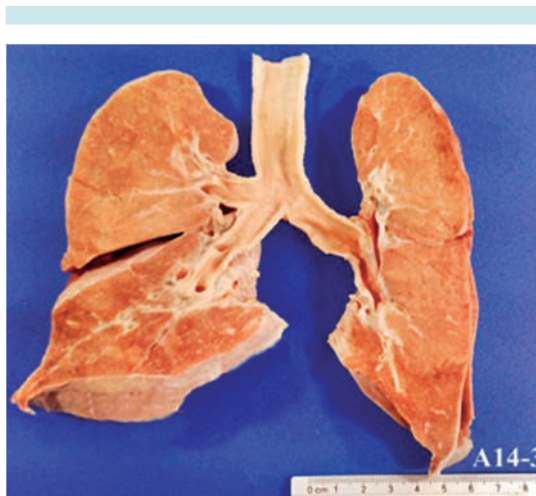


Figura 3. Imagen macroscópica de pulmón que muestra coloración de aspecto pálido bilateral.



Figura 4. Corte de cerebro que muestra imágenes quísticas correspondientes a zonas de infarto y microcalcificaciones (flechas).

broncoaspiración e infartos cerebrales antiguos con microcalcificaciones.

Los diagnósticos anatomopatológicos finales fueron:

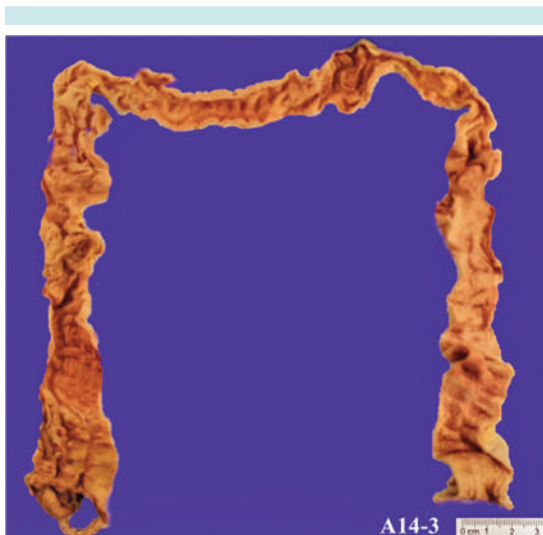


Figura 5. Imagen que muestra múltiples áreas de coloración pálida correspondientes a zonas isquémicas de la mucosa.

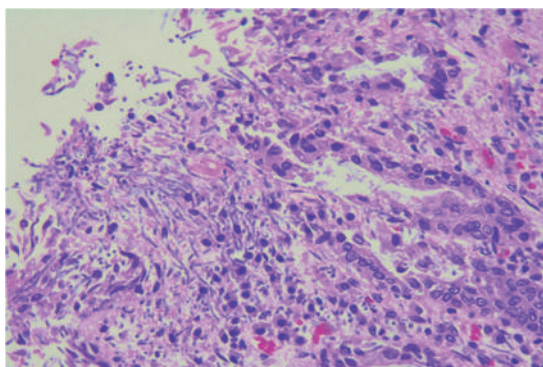


Figura 6. Fotomicrografía: superficie de mucosa colónica con hifas y esporas de *Candida* sp.

- I. Historia clínica de acidemia metilmalónica descompensada
 - A) Gastritis, ileítis y colitis isquémica multifocal con trombosis reciente y numerosas colonias de *Candida* spp
 - B) Pancreatitis aguda necrótica hemorrágica

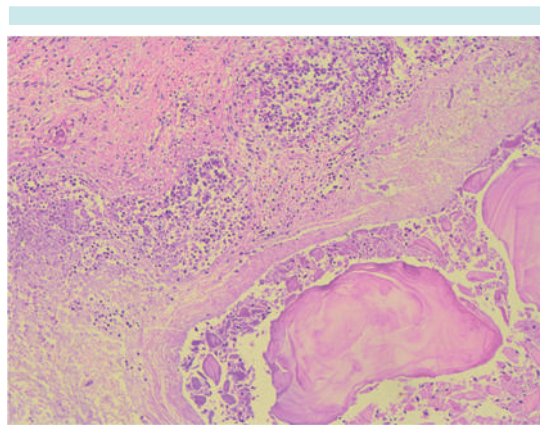


Figura 7. Fotomicrografía: ácinos pancreáticos (parte superior) parcialmente destruidos con áreas de necrosis de tejido adiposo (saponificación).

- II. Trombosis pulmonar reciente con datos histológicos de broncoaspiración
- III. Hemofagocitosis en médula ósea
- IV. Datos histológicos de choque:
 - Necrosis tubular aguda
 - Retracción hipóxica isquémica multivisceral
- V. Infartos cerebrales antiguos calcificados
- VI. Laringitis aguda leve
- VII. Cistitis crónica leve hemorrágica
- VIII. Cistoadenomas serosos bilaterales de ovario
- IX. Estatus posgastrostomía

DISCUSIÓN

Es importante resaltar que si bien esta paciente no cuenta con un diagnóstico molecular el hecho de que haya respondido al inicio del tratamiento incluyendo vitamina B12, y lograra cierta estabilidad, hace pensar que pertenece a cualquiera de los grupos cblA, mut- o cblB. En la literatura especializada se describe que estos pacientes suelen tener mejor pronóstico en general, aunque las alteraciones neurológicas suelen desarrollarse en

grado variable. A pesar de 14 años de seguimiento una descompensación metabólica asociada con un evento de abdomen agudo terminó con la vida de la paciente. Los lineamientos para el tratamiento de las crisis metabólicas están descritos en varios documentos y los pediatras debemos estar familiarizados con ellos¹⁰⁻¹⁴ (Cuadro 3).

Las crisis metabólicas frecuentemente se acompañan de dolor abdominal, vómito y ataque al

estado general en grados variables. Estos síntomas también son comunes en la pancreatitis. Si el clínico no considera esta posibilidad el tratamiento dirigido a resolver la crisis metabólica no será suficiente. Otros autores han descrito la incidencia de pancreatitis aguda y crónica en pacientes con acidemias orgánicas. Kahler y sus colaboradores reportaron la casuística de cinco instituciones pediátricas de tercer nivel de atención de pacientes con acidemias orgánicas

Cuadro 3. Manejo de la crisis metabólica

Concentración de amonio	Acción en paciente no diagnosticado	Acción en paciente con diagnóstico de acidemia metilmalónica o propiónica	Comentarios
Mayor del límite superior normal	Parar ingesta de proteínas Glucosa IV a dosis apropiada para detener catabolismo ± insulina Vigilar concentraciones de amonio cada 3 horas	Parar ingesta de proteínas Glucosa IV a dosis apropiada para detener catabolismo ± insulina Incrementar dosis de carnitina a 200 mg/kg/d Monitorizar niveles de amonio cada 3 horas	Para la ingesta de proteínas por un período máximo de 24 a 48 horas Evitar exsanguinotransfusiones por la carga metabólica del catabolismo proteínico La hiperglicemia puede ser peligrosa (hiperosmolaridad) Si ocurre hiperglicemia importante con elevación de lactato disminuir infusión de glucosa en lugar de incrementar insulina
100-250 mmol/L	<i>Vide supra</i> Iniciar arginina IV, benzoato de sodio y fenilbutirato de sodio Iniciar carbamilglutamato, carnitina, vitamina B12 (preferentemente hidroxycobalamina) y biotina	<i>Vide supra</i> Iniciar benzoato de sodio Considerar carbamilglutamato	Evitar soluciones hipotónicas Agregar sodio y potasio de acuerdo con resultados de electrolitos (evitar hipopotasemia al corregir acidosis)
250-500 mmol/L	<i>Vide supra</i> Preparar desintoxicación extracorpórea si hay encefalopatía importante o inicio temprano de la enfermedad (día 1 o 2) Iniciar desintoxicación extracorpórea si no hay descenso rápido de amonio (3-6 horas)	<i>Vide supra</i> Considerar desintoxicación extracorpórea dependiente de la edad e historia	Tomar en cuenta la ingesta de sodio si se va a utilizar benzoato de sodio o fenilbutirato (1g de benzoato de sodio o fenilbutirato = 7 mmol y 5.4 mmol de Na, respectivamente) Evitar bolos repetidos de medicamentos Vigilar concentraciones de fosfato y suplementar temprano durante la hemodiálisis
500-1 000 µmol/L	<i>Vide supra</i> Desintoxicación extracorpórea inmediata	<i>Vide supra</i>	
> 1 000 mmol/L	Considerar cuidados paliativos	<i>Vide supra</i>	

Traducido y modificado de: Baumgartner et al, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014;9:130. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/9/1/130>

de aminoácidos de cadena ramificada. Ellos juntaron la información de 108 niños y describieron 7 pacientes con pancreatitis aguda y 2 con pancreatitis crónica (5 con acidemia metilmalónica, 3 con acidemia isovalérica y 1 con enfermedad de orina de jarabe de arce) con 3 fallecimientos. Cabe resaltar que en una encuesta realizada en paralelo al mismo estudio se identificaron otros 60 casos pediátricos de pancreatitis en los que se diagnosticaron 3 pacientes con acidemias orgánicas.^{14,15}

Marquard y sus colaboradores describieron otro caso de un niño de 5 años con acidemia metilmalónica que desarrolló pancreatitis aguda en 5 ocasiones, posteriormente desarrolló pancreatitis crónica. En ese artículo reunió la información de otros 13 pacientes que en total cursaron con 30 casos de pancreatitis y hubo 4 fallecimientos. Ambas publicaciones coinciden en que la pancreatitis es una complicación que ocurre más frecuentemente en estos pacientes que en la población general y con una mayor tasa de complicaciones y mortalidad; es por ello que ante un cuadro mínimamente sugestivo se deberá descartar (*i.e.* todas las crisis metabólicas que se presenten con vómito, hiporexia y ataque al estado general).¹⁶

El hecho de que clínica e histológicamente la paciente haya cursado con una pancreatitis aguda necroticohemorrágica con niveles de amilasa y lipasa normales no es lo más común y puede desorientar al pediatra. Ya se han descrito diferentes series de casos con un comportamiento similar: al menos 7 casos se han reportado con pancreatitis aguda en los que la presentación clínica era concordante con dicho proceso pero los niveles de amilasa y lipasa estuvieron en rangos normales a lo largo de sus evoluciones, identificando los procesos inflamatorios por imagen (ultrasonografía, tomografía, resonancia magnética) o biopsia *post mortem*.¹⁷⁻²¹ Los autores discuten que la determinación de las

concentraciones de amilasa y lipasa pueden verse influenciadas por la presencia de un suero lipémico (con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia), por ser agudizaciones de un proceso crónico preexistente o bien por ser eventos agudos graves con afección total del páncreas (que pueden cursar con niveles de amilasa y lipasa normales) una vez que el tejido pancreático se consumió. También la gravedad y el momento en que se solicitan los estudios pueden modificar el comportamiento de las concentraciones de amilasa y lipasa.¹⁷⁻²¹

Con excepción de los infartos cerebrales antiguos calcificados, que pudieron ser resultado de los diferentes eventos previos con los que cursó la paciente, la mayoría de los hallazgos histopatológicos descritos son compatibles con un evento agudo catastrófico. La evidencia de afección multisistémica de inflamación, hipoxia, isquemia y coagulación intravascular diseminada son congruentes con la nula respuesta al tratamiento establecido y el desenlace de la paciente.

Los errores innatos de metabolismo son un reto para los pacientes, sus familias y para los médicos que las atendemos. Un enfoque multidisciplinario y la experiencia acumulada de una institución como la nuestra permiten mejorar las condiciones generales de estos pacientes en la mayoría de los casos. El análisis de este caso nos ha permitido compartir los distintos escenarios que ocurren en un mismo paciente con acidemia metilmalónica a lo largo de su vida y resaltar la importancia de los datos clínicos sobre las alteraciones bioquímicas.

REFERENCIAS

1. Adrogué HJ. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *J Nephrol* 2006;19(Suppl 9):S62-S69.
2. Rice M, Ismail B, Pillow MT. Approach to metabolic acidosis in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(2):403-20.

3. Márquez-González H, Pámanes-González J, Márquez-Flores H, Gómez-Negrete A, Muñoz-Ramírez MC, Villa-Romero AR. Lo que debe conocerse de la gasometría durante la guardia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50(4):389-396.
4. Lluch-Fernández. Tratamiento y seguimiento clínico-bioquímico de las principales acidemias orgánicas. *Pediatr Integr* 2002;6(8):687-698.
5. Rodríguez Lanza M. Errors of metabolism of acute onset in infancy. En: *Errores Innatos del Metabolismo* 2006;26:1-7.
6. Guías de Práctica Clínica - Acidemias Orgánicas: Acidemia metilmalónica y acidemia propiónica-Guía de Referencia Rápida. Consejo de Salubridad General Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-622-13.
7. Sweetman L, William JC. Branched Chain Organic Acidurias. En: *Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle E. The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edition, New York: McGraw-Hill, 2001; pp: 2125-2164.
8. Jiménez TM, Rodríguez CN, Rial GR, Ramos VJ, González SD, Martí HM. Acidemias orgánicas: evolución metabólico-nutricional. Poster Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, 2009.
9. Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: *Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle E. The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edition, New York: McGraw-Hill, 2001; pp: 2165-2194.
10. Sanjurjo P, Aldamiz K, Prieto JA, Andrade F, Ibañez M. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ed Ergon, 2006: pp. 377-392
11. Grupo de Estudio de las Acidemias Orgánicas en México (GEMAO). Tratamiento de urgencia de la acidemiametilmalónica. *Acta Pediatr de Mex* 2012;33(1):48-51.
12. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014;9:130.
13. Wendel U, Ogier H. Branched-chain organic aciduria acidemias. En: *Fernández J, Saudubray JM. Inborn Metabolic Disease*, 4th edition Springer verlag. Berlin 2006.
14. De Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemiae: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:415-423.
15. Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D, Lawless ST, Zaritsky A, Bonham J, Taylor CJ, Clarke JT, Durie P, Leonard JV. Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr* 1994;124(2):239-43.
16. Marquard J, El Scheich T, Klee D, Schmitt M, Meissner T, Mayatepek E, Oh J. Chronic pancreatitis in branched-chain organic acidurias--a case of methylmalonic aciduria and an overview of the literature. *Eur J Pediatr* 2011;170(2):241-5. doi: 10.1007/s00431-010-1313-5.
17. Shah MA, Eddi R, Kothari ST, Maksoud Ch, Scott-DiGiacomo W, Baddoura W. Acute Pancreatitis with Normal Serum Lipase: A Case Series. *JOP* 2010;11(4):369-72.
18. Cartier T, Sogni P, Perruche F, Meyniard O, Claessens YE, Dhainaut JF, Der Sahakian G. Normal lipase serum level in acute pancreatitis: a case report. *Emerg Med J* 2006;23:701-2.
19. Mayersak JS, Viviano CJ, Babiarz JW. Computed axial tomography pancreatitis: an atypical asymptomatic postoperative disease without serum or urinary enzyme evaluation. *Wis Med J* 1997;96:25-8.
20. Fan H, Chen A, Zhang X, et al. Severe acute pancreatitis with normal lipase serum level complicating leukemoid reaction. *J Chin Clin Med* 2009;473-5.
21. Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ. Suppression of Amylase Activity by Hypertriglyceridemia. *JAMA* 1973;225:1331-4.