



ORIGINAL

Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos

I. Ibarra-González^a, C. Fernández-Lainez^b, L. Belmont-Martínez^b, S. Guillén-López^b, S. Monroy-Santoyo^b y M. Vela-Amieva^{b,*}

^a Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México

^b Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México

Recibido el 9 de abril de 2013; aceptado el 4 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Errores innatos del metabolismo;
Acidurias orgánicas;
Aminoacidopatías;
Defectos de oxidación de ácidos grasos;
Diagnóstico selectivo;
Tamiz selectivo

Resumen

Introducción: Los errores innatos del metabolismo intermediario (EIMi) son enfermedades genéticas heterogéneas que causan importante morbimortalidad y representan un reto diagnóstico. El objetivo de este trabajo es describir el número, el tipo y las características clínicas de los pacientes con EIMi en un hospital pediátrico de alta especialidad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 204 expedientes de pacientes diagnosticados con EIMi por sospecha clínica, de enero del 2000 a diciembre del 2012, analizados antes y después de la implementación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) como herramienta de tamiz selectivo.

Resultados: En los 204 casos analizados, se encontraron 25 diferentes tipos de EIMi: 102 con acidurias orgánicas y 100 con aminoacidopatías y 2 con defectos de la beta oxidación. La introducción de la MS/MS incrementó el número de casos detectados en 50%. Los pacientes fueron enviados por 13 diferentes servicios médicos, siendo los pediatras los que remitieron más casos. El intervalo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 18 meses.

Conclusión: En los niños enfermos mexicanos estudiados se encontró una gran variedad de EIMi, destacando los defectos del propionato y la enfermedad de orina de jarabe de arce. En esta población analizada, el diagnóstico de la enfermedad metabólica se realizó en forma muy tardía. Estos resultados pueden servir como evidencia para incorporar los EIMi al tamiz neonatal ampliado, o en su defecto para que se realice el diagnóstico selectivo en todos los niños hospitalizados con datos clínicos indicativos.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dravelaamieva@yahoo.com (M. Vela-Amieva).

KEYWORDS

Inborn errors of metabolism;
Organic acid disorders;
Aminoacidopathies;
Fatty acid oxidation disorders;
High-risk screening;
Selective diagnosis

Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in mexican patients**Abstract**

Introduction: Inborn errors of intermediary metabolism (IEiM) are a group of heterogeneous genetic diseases that are diagnostically challenging and cause significant morbidity and mortality. The aim of this study is to perform a descriptive analysis of the number, type, and clinical features, in a series of cases with IEiM identified through selective diagnosis in a highly specialized pediatric hospital.

Materials and methods: A retrospective study was performed from January of 2000 to December of 2012 by analyzing the files of 204 patients with an IEiM, by selective screening, before and after the implementation of tandem mass spectrometry (MS/MS).

Results: A total of 25 different types of IEiM were found in the 204 files; 102 organic acidurias, 100 aminoacidopathies, and 2 fatty acid oxidation disorders. The introduction of MS/MS increased the number of cases detected by 50%. Patients were referred from 13 different specialists, with pediatricians being the most active. The average interval between onset of symptoms and diagnosis was 18 months.

Conclusion: Among the sick Mexican children studied, a wide variety of IEiM was found, propionate defects and maple syrup urine disease being noteworthy. The diagnosis of metabolic disease was delayed in the population studied. These results present evidence to perhaps incorporate IEiM into an expanded newborn screening, or else to perform selective diagnosis in all hospitalized children with suggestive clinical data.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo complejo y heterogéneo de trastornos monogénicos cuyas consecuencias clínicas son generalmente graves y causan importante morbimortalidad, primordialmente en los pacientes pediátricos¹⁻⁴. Dentro de ellos, los EIM intermedio (EIMi) son aquellos en los que el defecto genético afecta una enzima localizada en alguna de las vías metabólicas responsables de transformar las proteínas, hidratos de carbono y lípidos en equivalentes reducidos que al ser introducidos en el sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial producen ATP, que es la unidad energética que todas las células del organismo necesitan⁵.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la mayoría de los EIMi entran en las categorías de defectos de tipo intoxicación o energético (grupos 1 y 2 de la clasificación propuesta por Saudubray)⁶ y predominantemente presentan en su curso evolutivo problemas agudos que requieren atención urgente, especialmente en el periodo neonatal y del lactante, aunque ocurren en cualquier otra época de la vida. Dentro de sus características clínicas más notables, destacan las manifestaciones neurológicas y digestivas, pero pueden afectar a todos los órganos y sistemas del cuerpo².

En las últimas décadas el escenario de estas enfermedades ha cambiado gracias a las nuevas metodologías de diagnóstico, tales como la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), que permiten el reconocimiento presintomático de sus biomarcadores en etapas tempranas de la vida, y a los mejores tratamientos médicos⁷.

Se estima que de manera colectiva, los EIM afectan entre 1:500 a 1:1,500 recién nacidos^{1,8,9} y la presencia de estos trastornos entre los niños enfermos es aún mayor^{10,11}. Generalmente, los datos consistentes sobre la frecuencia de los EIM provienen de la información generada por los sistemas

de tamiz (cribado) neonatal ampliado (TNA) y se sabe que existen diferencias en la prevalencia de los EIM dependiendo de la etnicidad de la población analizada^{12,13}.

En México, estas afecciones han sido poco estudiadas, no existen registros nacionales, su detección mediante el TNA no es obligatoria y en general, se desconoce su frecuencia, tanto en la población de recién nacidos vivos como entre los niños enfermos. El objetivo de este trabajo es dar a conocer el número, el tipo y las características clínicas de los pacientes con EIMi en un hospital pediátrico de alta especialidad, mediante el diagnóstico selectivo.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de 204 casos diagnosticados con algún EIMi de enero del 2000 a diciembre del 2012 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), que es un centro gubernamental nacional de tercer nivel de atención en la ciudad de México y que recibe pacientes de instituciones médicas de todo el país. En función de las técnicas y los recursos disponibles en el momento del estudio, solamente fueron considerados los defectos de aminoácidos, trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos y acidurias orgánicas. Se documentaron el número y el tipo de EIMi, el cuadro clínico y los principales datos demográficos. La plataforma analítica incluyó cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) y espectrometría de masas en tándem (MS/MS); Se analizó el número de pacientes diagnosticados en 2 etapas: a) aquellos detectados con HPLC y GC/MS, y b) los detectados después de la implementación de la MS/MS a partir de enero del 2010. Dependiendo del caso, se utilizaron otras pruebas complementarias tales como cuantificación de ácido orótico. Se calculó la correlación

Tabla 1 EIMi diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de México del año 2000 al 2012, agrupados por categorías

Tipo EIMi	Enfermedad	Abreviatura	Número de casos n = 204 pacientes
Acidurias orgánicas n = 102	Acidemia metilmalónica	MMA	54
	Acidemia propiónica	PA	15
	Acidemia isovalérica	IVA	6
	Deficiencia de β -cetotiolasa	BKT	4
	Acidemia láctica primaria	LA	4
	Aciduria glutárica tipo I	GA-I	4
	Aciduria 3-hidroxi-3metilglutárica	HMG	4
	Deficiencia múltiple de carboxilasas	MCD	3
	Deficiencia de 2-metil 3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa	2M3HBA	3
	Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa	SCOT	2
	Deficiencia de aspartoacilasa	ASPA	2
	Encefalopatía etilmalónica	EE	1
	Trastornos de los aminoácidos n = 100	Enfermedad de orina de jarabe de arce	MSUD
Hiperfenilalaninemias/fenilcetonuria		H-PHE/PKU	23
Tirosinemia tipo I		TYR-I	10
Citrulinemia		CIT-I	9
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa		OTC	8
Homocistinuria		HCY	6
Deficiencia de argininosuccinil-CoA liasa		ASA	3
Argininemia		ARG	6
Defectos de la tetrahidrobiopterina		BLOPT	3
Hiperglicinemia no cetósica		NKHG	1
Atrofia girata	OAT	1	
β -oxidación n = 2	Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	LCHAD	1
	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	MCAD	1

Las abreviaturas se señalan según el American College of Medical Genetics¹⁴.

entre la edad de inicio de los síntomas referidos por los padres o los médicos y la edad al momento del diagnóstico bioquímico definitivo emitido por el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría, para cada paciente clasificado por grupo etario.

Resultados

De los 204 casos documentados con EIMi, 97 fueron mujeres y 107 varones, provenientes de 192 familias; 12 familias (6,2%) tuvieron 2 hijos afectados. Se registró consanguinidad en 26/192 familias (13,5%). Treinta y nueve (20,3%) familias tuvieron el antecedente de hijos con muertes inexplicables en la infancia y 47 (24,5%) contaron con el antecedente de otros hijos afectados con un cuadro clínico similar al del propósito. El 77,5% de los niños fueron de término, el 18% pretérmino y el 4,5% postérmino. Los pacientes provinieron de 29 de los 32 estados que conforman el país.

Se encontraron 25 diferentes tipos de EIMi: 102 pacientes con acidurias orgánicas, 100 con aminoacidopatías y 2 con defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos (tabla 1). En la tabla 2 se observa que la mayor proporción de pacientes correspondieron a lactantes menores y que el número de casos diagnosticados aumentó de 14 a 21 por año desde que

se incorporó el equipo de MS/MS a la plataforma analítica de nuestro laboratorio (etapa II). Los pacientes fueron enviados por 13 tipos distintos de servicios médicos, siendo los pediatras generales los que remitieron un mayor número de ellos (21,6%), seguidos por los especialistas en urgencias y terapia intensiva (18,1%); genética (16,6%); neonatología (14,7%) y neurología (13,3%). El resto de los pacientes (15,8%) fue enviado por otros especialistas (gastroenterólogos, infectólogos, nefrólogos, psiquiatras, oftalmólogos, endocrinólogos y hematólogos). También se documentaron 2 casos de PKU que fueron enviados por el padre de una paciente con dicha enfermedad.

Los principales datos clínicos que motivaron la sospecha diagnóstica se muestran en la tabla 3, desglosados por aparatos y sistemas, destacando los hallazgos bioquímicos y los signos y síntomas neurológicos como los más frecuentes.

La edad promedio de inicio de síntomas fue de 7,5 meses (mínimo 12 h de vida extrauterina y máximo 6 años) y la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 2,1 meses (mínimo a los 7 días de vida y máximo 17,5 años); La correlación promedio entre la edad de inicio de los síntomas referidos por los padres y la edad del paciente al momento del diagnóstico bioquímico definitivo fue de 0,6 y en la figura 1 se muestra categorizada por grupo de edad. En promedio, el intervalo entre el inicio de los síntomas y

Tabla 2 Número de pacientes diagnosticados según su grupo de edad, por método analítico utilizado antes (etapa I) y después de la incorporación de la MS/MS (etapa II)

Grupo de edad	Número de casos	Etapa I HPLC/CGEM en 10 años	Etapa II HPLC/CGEM + MS/MS en 3 años
Recién nacidos (0-30 días)	23	15	8
Lactantes menores (1-23 meses)	123	86	37
Lactantes mayores (24-36 meses)	22	17	5
Preescolares (3-6 años)	14	8	6
Escolares y adolescentes (> 6 años)	22	14	8
Casos diagnosticados por año	15.7	14	21
Total	204	140	64

el diagnóstico fue de 18 meses, con un mínimo de 3 días y un máximo de 16 años. El mínimo fue un caso de deficiencia de ornitina transcarbamilasa, cuyos síntomas fueron irritabilidad, somnolencia y deterioro neurológico súbito que inició a los 12 días de vida, requiriendo ingreso al servicio de urgencias de un hospital pediátrico en el cual se estableció la sospecha de un EIMi, enviando de manera inmediata las muestras de sangre y orina a nuestro centro diagnóstico.

El intervalo máximo fue de 16 años: un niño con arginemia que presentó deterioro neurológico inexplicable en

el periodo neonatal, ameritando hospitalización a los 11 días de vida y desarrollando posteriormente crisis convulsivas, diagnosticadas como síndrome de Lennox-Gastaut, con rechazo crónico selectivo a los alimentos altos en proteína, con detención global del desarrollo y retraso mental profundo, que fue valorado por varios especialistas; el motivo de referencia de este paciente fue la sospecha realizada por un pediatra general quien, después de recibir una capacitación sobre EIM, envió las muestras correspondientes.

Tabla 3 Manifestaciones clínicas de los 204 pacientes presentes al momento del diagnóstico agrupadas por aparatos y sistemas

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	HALLAZGOS BIOQUÍMICOS	SISTEMA HEMATOPOYÉTICO
Retraso psicomotor (115)	Acidosis metabólica (115)	Trombocitopenia (31)
Crisis convulsivas (102)	Hiperamonemia (70)	Tiempos de coagulación prolongados (13)
Hipotonía (101)	Anión gap aumentado (51)	Anomalías tromboembólicas (8)
Irritabilidad (83)	Cetosis (43)	
Deterioro neurológico (75)	Deshidratación (37)	HABITUS EXTERIOR
Succión débil (66)	Hipoglucemia (26)	Anomalías cutáneas (29)
Letargo (61)	Acidemia láctica (24)	Anomalías oftalmológicas (10)
Somnolencia (51)	Alcalosis (7)	Malformaciones y dismorfias (10)
Encefalopatía (41)		Anomalías esqueléticas (4)
Espasticidad (29)	APARATO DIGESTIVO	Anomalías cefálicas (3)
Trastorno del comportamiento (26)	Rechazo al alimento (80)	
Estupor (22)	Vómito (72)	SISTEMA INMUNOLÓGICO
Retraso del lenguaje (20)	Desnutrición (48)	Infecciones recurrentes (27)
Retraso mental (17)	Hepatomegalia (27)	Fiebre (17)
Ataxia (13)	Ictericia (26)	Sepsis (17)
Coma (13)	Enfermedad por reflujo gastroesofágico (20)	Hipotermia (2)
Distonía (9)	Diarrea (19)	Síndrome de Reye (1)
Edema cerebral (8)	Insuficiencia hepática (11)	
Tremor (7)	Esplenomegalia (9)	APARATO URINARIO
Síndrome demencial (5)	Cirrosis (4)	Orina de olor extraño (25)
Neuroinfección (4)		Acidosis tubular renal (11)
Hemorragia cerebral (3)	APARATO RESPIRATORIO	Insuficiencia renal (7)
Infarto cerebral (3)	Dificultad respiratoria (48)	
	Crisis de apnea (48)	
	Cianosis (25)	
	Taquipnea (18)	
	Neumonía (16)	
	Paro cardiorrespiratorio (9)	

El número de pacientes que presentaron el signo o síntoma se enumera entre paréntesis.

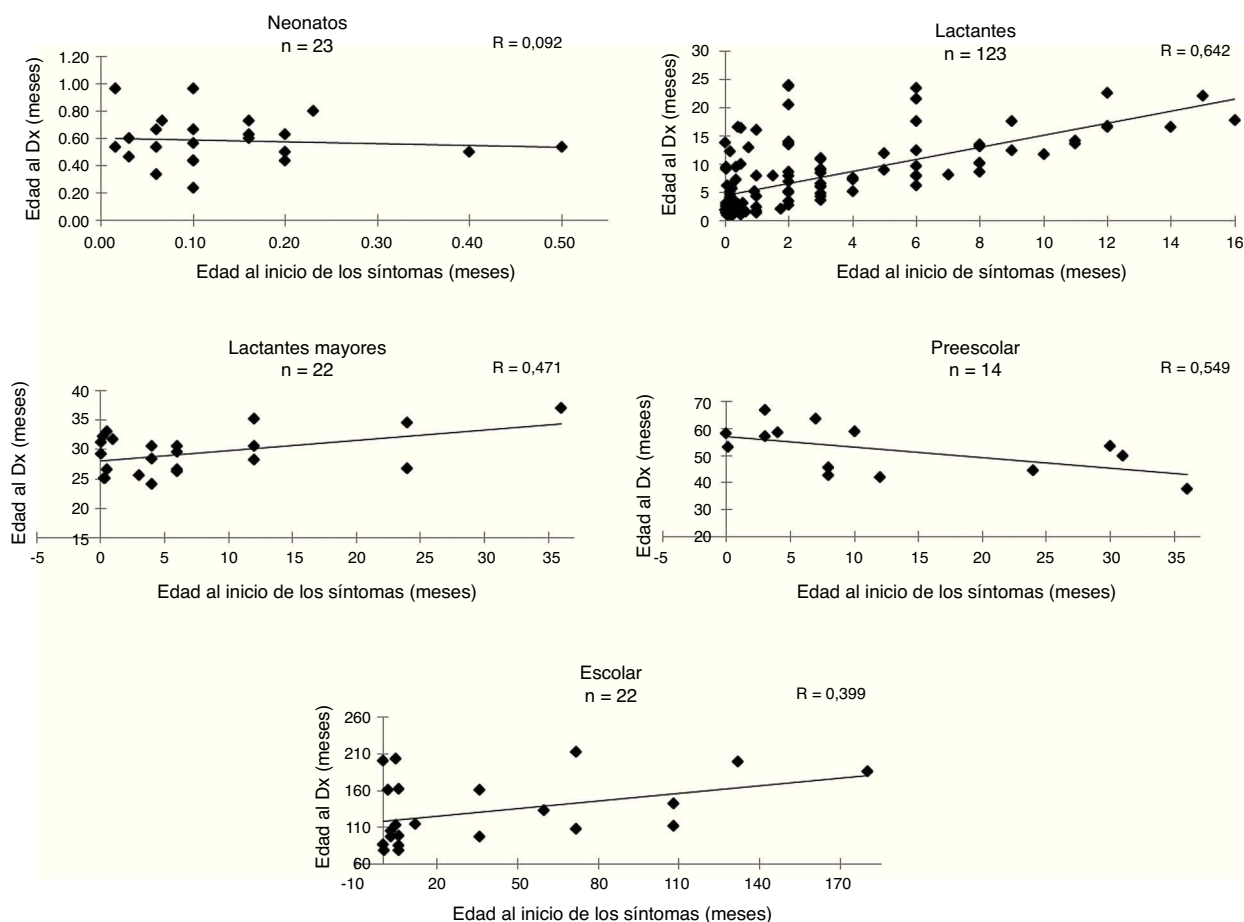


Figura 1 Correlación entre la edad de inicio de los síntomas y la edad al momento del diagnóstico bioquímico definitivo, según los distintos grupos de edad.

Discusión

Los EIMi son trastornos complejos y heterogéneos que representan un reto diagnóstico para los médicos, especialmente en aquellos países que no cuentan con programas de detección masiva neonatal y en los que hay pocos centros de referencia; además, estudios previos han documentado que las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas y los defectos de la beta oxidación son los EIMi tratables que más comúnmente amenazan la vida de los pacientes pediátricos^{10,15,16}.

Al igual que otros grupos que han estudiado EIMi mediante el tamiz selectivo^{10,15-18}, encontramos una gran variedad de estas afecciones entre los niños enfermos mexicanos (25 tipos diferentes señalados en la [tabla 1](#)). En esta población analizada, las aminoacidopatías y las acidemias orgánicas fueron los EIMi más frecuentes. De las acidemias orgánicas, lo más observado fueron los trastornos del propionato (MMA y PA), que representaron el 68% de dicho grupo (69/102), lo cual coincide con lo descrito por otros autores^{15,18-22}. De las aminoacidopatías, la más común fue la enfermedad de orina de jarabe de arce (30% de las aminoacidopatías y 15% de todos los EIMi). A diferencia de lo observado en poblaciones europeas, en las que las hiperfenilalaninemias son las aminoacidopatías más frecuentes y tienen una prevalencia de 1:12.363 recién nacidos²³, estos defectos parecen ser más raros entre algunos grupos latinoamericanos,

particularmente en México y en Cuba, donde se ha reportado una prevalencia al nacimiento de 1:96.400 y 1:52.590 recién nacidos, respectivamente²⁴.

Los defectos del ciclo de la urea (citrulinemia, deficiencia de ornitina transcarbamilasa, acidemia argininosuccínica y argininemia) se encontraron en el 12,7% de todos los EIMi, por lo que también representan un grupo importante que se debe considerar.

En el presente trabajo, solo se encontraron 2 casos con defectos de oxidación de ácidos grasos, esto pudiera tener varias explicaciones: *a)* los pacientes fallecen súbitamente y el diagnóstico no se sospecha, por lo que no se realiza estudio metabólico alguno (autopsia bioquímica)²⁵; *b)* presencia de falsos negativos para el análisis bioquímico, ya sea por depleción de carnitina o debido a que la muestra no se tomó al momento justo de la descompensación aguda^{26,27}, y *c)* la prevalencia de estos trastornos es baja en nuestra población, al igual que lo documentado por otros grupos^{10,13,18}.

Con la introducción de la MS/MS, se incrementó el número de casos diagnosticados en un 50% ([tabla 2](#)). Nuestros resultados muestran que el uso de una plataforma analítica consistente, compuesta por HPLC+GC/MS+MS/MS, mejora la detección diagnóstica de los EIMi dentro de la población de niños enfermos. Es importante mencionar que esto puede deberse tanto a la alta sensibilidad analítica

del equipo, como a la capacidad para procesar un mayor volumen de muestras.

Las características clínicas y de laboratorio que hacen sospechar un EIM en niños enfermos son bien conocidas^{11,17,28} y coinciden con las halladas en estos pacientes (tabla 3). En nuestro estudio, encontramos que el cuadro clínico típico se caracteriza por irritabilidad, rechazo al alimento, vómito, hipotonía, trastornos del estado de alerta, retraso del neurodesarrollo o crisis convulsivas, acompañadas de alteraciones bioquímicas tales como acidosis metabólica de brecha aniónica aumentada e hiperamonemia.

A diferencia de los estudios previos realizados en México, en los cuales los pacientes eran enviados principalmente por genetistas y neurólogos²⁹, registramos una mayor participación de los pediatras en la referencia de pacientes con EIMi. Esto probablemente responde a una mayor difusión del conocimiento sobre estas afecciones dentro del personal de salud mediante la impartición de conferencias, cursos y talleres; sin embargo, todavía debe reforzarse la capacitación puesto que la mayoría de los pacientes llegan a nuestro centro en forma tardía y en todos los grupos de edad estudiados el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es inaceptablemente largo (fig. 1). Es sustancial que reconozcan tempranamente los datos clínicos y sepan dónde realizar pruebas de laboratorio especializadas o enviar a los pacientes a los centros de referencia.

En este grupo, cerca del 25% de las familias tuvieron antecedentes heredofamiliares positivos para un probable EIM, por lo que realizar el interrogatorio dirigido en relación con muertes inexplicables en la infancia y otros hijos afectados con un cuadro clínico similar al del propósito cobra gran relevancia en el abordaje diagnóstico.

Anecdóticamente, el padre de una paciente PKU refirió a 2 casos de la misma enfermedad, en los que reconoció las características de pelo rubio, retraso del desarrollo y crisis convulsivas basado en su propia experiencia y conocimiento.

La búsqueda intencionada de EIM mediante el diagnóstico o tamiz selectivo es especialmente importante en niños en los cuales no se llevó a cabo un TNA³⁰, considerando que su limitante es que el paciente ya presentó una o varias descompensaciones metabólicas que pudieron dejar secuelas graves, especialmente a nivel neurológico. Existen evidencias sólidas, de buena calidad y orientadas a los pacientes, que establecen que el reconocimiento precoz de los EIM tiene el potencial de reducir la morbilidad y la mortalidad en los infantes afectados^{31,32} y que la MS/MS permite la identificación temprana de estas enfermedades en población asintomática^{31,33}, por lo que lo ideal es hacer el TNA; sin embargo, en los países que no tienen establecidos dichos programas, ya sea por dificultades logísticas del sistema sanitario o por cuestiones económicas, el tamiz selectivo es una opción viable, recordando que el diagnóstico de estas enfermedades, incluso en el peor escenario —cuando el niño fallece—, es indispensable para otorgar el asesoramiento genético de certeza y plantear acciones preventivas en futuros embarazos, ya que la mayoría de estas afecciones hereditarias tienen riesgo de recurrencia del 25%¹¹.

Estos resultados pueden servir como evidencia para que los EIMi sean incorporados al TNA en México o, en su defecto, se realice de manera sistemática el diagnóstico selectivo en todos los niños hospitalizados con datos clínicos sugestivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los médicos de todas las instituciones que tuvieron la confianza para enviar a sus pacientes al Instituto Nacional de Pediatría. También agradecemos la entusiasta participación de la Dra. Yamel Carolina Guevara Márquez en la captura de los datos clínicos y a la Q.F.B. Aída Hernández Montiel, por su colaboración en el procesamiento analítico de las muestras.

Bibliografía

1. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Molecular bases of variant human phenotypes. En: Scriver CR, editor. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3–51.
2. Sadubray JM, Sedel F. Enfermedades metabólicas hereditarias: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3.^a ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2010. p. 63–112.
3. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. Arch Dis Child. 2006;91:896–9.
4. Goel H, Lusher A, Boneh A. Pediatric mortality due to inborn errors of metabolism in Victoria, Australia: A population-based study. JAMA. 2010;304:1070–2.
5. Aldamiz-Echevarría L. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. An Sist Sanit Navar. 2008;31 Supl 2:55–74.
6. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. A clinical approach to inherited metabolic diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, van der Berge G, editores. Inborn metabolic diseases. 4.^a ed. Berlín: Springer-Verlag; 2006. p. 3–57.
7. Marsden D, Larson C, Levy HL. Newborn screening for metabolic disorders. J Pediatr. 2006;148:577–84.
8. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. Pediatrics. 2000;105:e10.
9. Raghuvver TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. Am Fam Physician. 2006;73:1981–90.
10. Klose D, Kölker S, Heinrich B, Prietsch V, Mayatepeck E, von Kries R, et al. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. Pediatrics. 2002;110:1204–11.
11. Sansaverino MTV, Wajner M, Giugliani R. Application of a clinical and laboratory protocol for the investigation of inborn errors of metabolism among critically ill children. J Pediatr (Rio J). 2000;76:375–82.
12. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. Am J Public Health. 2006;96:1955–9.
13. Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. Genet Med. 2012;14:937–45.
14. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system-executive summary. Pediatrics. 2006;117:S296–307.

15. Al Riyami S, Al Maney M, Joshi SN, Bayoumi R. Detection of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry among high-risk omani patients. *Oman Med J*. 2012;27:482–5.
16. Jouvet P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM, et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2007;166:461–5.
17. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr*. 1997;156:650–4.
18. Sun W, Wang Y, Yang Y, Wang J, Cao Y, Luo F, et al. The screening of inborn errors of metabolism in sick Chinese infants by tandem mass spectrometry and gas chromatography/mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1270–4.
19. Hori D, Hasegawa Y, Kimura M, Yang Y, Verma IC, Yamaguchi S. Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening. *Brain Dev*. 2005;27:39–45.
20. Hadj-Taieb S, Nasrallah F, Hammami MB, Elasmí M, Sanhaji H, Moncef F, et al. Aminoacidopathies and organic acidurias in Tunisia: A retrospective survey over 23 years. *Tunis Med*. 2012;90:258–61.
21. Lehnert W. Long-term results of selective screening for inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr*. 1994;153: S9–13.
22. Nagaraja D, Mamatha SN, De T, Christopher R. Screening for inborn errors of metabolism using automated electrospray tandem mass spectrometry: Study in high-risk Indian population. *Clin Biochem*. 2010;43:581–8.
23. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab*. 2011;104:470–5.
24. Borrajo G, Borrajo GJC. Panorama epidemiológico de la fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica. *Acta Pediatr Mex*. 2012;33:279–87.
25. Touati G, Huber J, Saudubray JM. Diagnostic procedures: Function test and postmortem protocol. En: Fernandes J, Saudubray JM, van der Berge G, editores. *Inborn metabolic diseases*. 4.^a ed. Berlín: Springer-Verlag; 2006. p. 59–69.
26. Ficcioglu C, Coughlin 2nd CR, Bennett MJ, Yudkoff M. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient with normal newborn screening by tandem mass spectrometry. *J Pediatr*. 2010;156:492–4.
27. Sahai I, Bailey JC, Eaton RB, Zytkevich T, Harris DJ. A near-miss: Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with normal primary markers in the initial well-timed newborn screening specimen. *J Pediatr*. 2011;158:172.
28. García-Silva MT. Errores congénitos del metabolismo con repercusión sobre el sistema nervioso en el recién nacido. Cuándo y cómo investigarlos. *Rev Neurol*. 2000;31:604–16.
29. Velázquez A, Vela-Amieva M, Cicerón-Arellano I, Ibarra-González I, Pérez-Andrade ME, Olivares-Sandoval Z, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res*. 2000;31:145–50.
30. Sempere A, Arias A, Farré G, García-Villoria J, Rodríguez-Pombo P, Desviat LR, et al. Study of inborn errors of metabolism in urine from patients with unexplained mental retardation. *J Inher Metab Dis*. 2010;33:1–7.
31. Raghuvier TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. *Am Fam Physician*. 2006;73:1981–90.
32. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA*. 2003;290:2564–72.
33. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348:2304–12.