

**DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS ASOCIADAS A ERRORES
INNATOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN EL SUROCCIDENTE
COLOMBIANO**

JAIME DAVID VIAFARA BELALCAZAR.

Nutricionista Dietista

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS - 7670
SANTIAGO DE CALI
2023**

**DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS ASOCIADAS A ERRORES
INNATOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN POBLACIÓN DEL
SUROCCIDENTE COLOMBIANO**

JAIME DAVID VIAFARA BELALCAZAR

Nutricionista Dietista

**Trabajo de grado como requisito parcial para optar al título de:
MAGISTER EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

Director

JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO M.D, M.Sc., Ph.D.

CoDirectora

LINA JOHANNA MORENO GIRALDO

M.D, Esp. Ped, M.Sc., Ph.D.

UNIVERSIDAD DEL VALLE

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS - 7670

SANTIAGO DE CALI

2023

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Santiago de Cali, diciembre 2022

Agradecimientos

Agradezco principalmente a mi tutor el doctor José María Satizábal Soto por su comprensión, acompañamiento, tutoría y mentoría, porque más que de genética, me enseñó sobre la vida; a mi tutora la doctora Lina Johanna Moreno Giraldo por su paciencia, ejemplo, comprensión, enseñanzas y lo más valioso el tiempo dedicado; a mi padre Jaime Viafara Polo por su apoyo moral incondicional, que a pesar de su desconocimiento de este tema, no dejó de alentarme a continuar en este camino; a mi mejor amigo y compañero de posgrado Andrés Mauricio Obando y a su familia por acompañarme en todo momento; a Dania Esther Prada por su apoyo moral y lectura de mi trabajo en repetidas ocasiones; a mis compañeros del grupo de investigación de Enfermedades Congénitas del Metabolismo por sus consejos y asesorías; a la Universidad del Valle por permitirme avanzar como profesional y académico al tener la oportunidad de ingresar a este postgrado de tan alta calidad y exigencia; al Instituto de Genética Medica GENOMICS de la ciudad de Cali por todo el apoyo y la información suministrada y un especial agradecimiento a todos los pacientes y sus familias por quienes realizamos este trabajo en búsqueda de la mejor evidencia posible con la esperanza de mejorar a futuro los procesos de diagnóstico temprano para su bienestar integral que oriente el tratamiento, seguimiento, pronóstico y consejería genética.

Indice

Resumen.....	16
Abstract	18
Introducción	20
1. Planteamiento del problema.....	23
2. Justificación	26
3. Objetivos	29
3.1 Objetivo General	29
3.2 Objetivos Específicos.....	29
4. Marco Teórico.....	30
4.1 Carbohidratos	30
4.1.1 Clasificación de los carbohidratos	30
4.1.2 La lactosa	31
4.2 Absorción y metabolismo de los carbohidratos	33
4.2.1 Fase de inversión de energía	34
4.2.2 Fase de generación de energía	35
4.2.3 Fase oxidativa	37
4.3 Errores innatos del metabolismo.....	37
4.4 Galactosemia.....	42
4.5 Fructosemia.....	49
4.5.1 Genética	50
4.5.2 Fisiopatología de la intolerancia hereditaria a la fructosa	51
4.5.3 Manifestaciones clínicas de la intolerancia hereditaria a la fructosa.....	52
4.5.4 Variantes patogénicas asociadas a HFI.....	53

4.6 Glucogenosis Tipo II.....	54
4.6.1 Genética	55
4.6.2 Fisiopatología de la glucogenosis tipo II manifestaciones clínicas de la glucogenosis tipo II.....	56
4.6.3 Manifestaciones clínicas de la glucogenosis tipo II.....	57
4.6.4 Variantes patogénicas asociadas a glucogenosis tipo II	58
4.7 Deficiencia del transportador de glucosa 1	61
4.7.1 Genética	62
4.7.2 Fisiopatología de la deficiencia del transportador de glucosa 1	63
4.7.3 Manifestaciones clínicas de la deficiencia del transportador de glucosa 1.....	64
4.7.4 Variantes patogénicas asociadas a DS Glut1	65
4.8 Deficiencia glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	67
4.8.1 Genética	68
4.8.2 Fisiopatología de la deficiencia glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.....	69
4.8.3 Manifestaciones deficiencia glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	69
4.8.4 Variantes patogénicas asociadas a G6PD	70
4.9 Variantes genéticas	73
4.9.1 Tipos de variantes	73
4.9.2 Variantes de pseudodeficiencia.....	75
4.10 Bioinformatica	75
5. Metodología	77
5.1 Tipo de estudio.....	77
5.2 Población de estudio	77
5.2.1 Criterios de inclusión	77
5.2.2 Criterios de exclusión	78

5.3 Revisión de la literatura	78
5.3.1 Extracción de datos de la revisión de literatura	79
5.3.2 Análisis de datos de la revisión de literatura	79
5.3.3 Secuenciación del exoma completo	79
5.4 Análisis bioinformático.....	82
5.5 Software bioinformático	83
5.5.1 Functional Analysis through Hidden Markov Models.....	83
5.5.2 Polymorphism Phenotyping v2 (Polyphen-2).....	83
5.5.3 Mutation Taster.....	84
5.5.4 Mutation Assessor.....	85
5.6 Provean	85
5.6.1 SIFT	86
5.6.2 UMD Predictor.....	87
5.6.3 Human Splicing Finder	88
5.7 Clasificación de variantes	88
5.8 Cálculo de frecuencias alélicas	89
5.8.1 Red de interacción de genes.....	89
6. Disposiciones Vigentes	91
6.1 Aspectos éticos.....	91
6.2 Código de Nuremberg Tribunal Internacional de Núremberg, 1947	94
6.2.1 Principios bioéticos universales.....	94
7. Resultados	97
7.1 Identificación de genes asociados a errores innatos en metabolismo de carbohidratos	97
7.2 Variantes genómicas en EIM de Carbohidratos.....	105
7.3 Clasificación de variantes por medio de análisis de genómico y bioinformático.....	149

7.4 Frecuencias alélicas encontradas	151
7.5 Predicción de interacciones entre los genes asociados a EIM y otros genes-moléculas ..	153
7.6 Predicción de interacciones entre ALDOB y otros genes-moléculas	153
7.7 Predicción de interacciones entre GALT y otros genes-moléculas	155
7.8 Predicción de interacciones entre GALK1 y otros genes-moléculas.....	157
8. Discusión.....	169
9. Conclusión	194
10. Perspectivas.....	198
11. Limitaciones del estudio	200
Referencias.....	201
Anexos	250

Listado de Figuras

Figura 1. Deficiencias de enzimáticas de la glucólisis asociadas a enfermedades genéticas	36
Figura 2. Ubicación genómica y producto proteico del gen GALT	43
Figura 3. Ubicación genómica y producto proteico del gen GALK	44
Figura 4. Ubicación genómica y producto proteico del gen ALDOB	51
Figura 5. Ubicación genómica y producto proteico del gen GAA	55
Figura 6. Ubicación genómica y producto proteico del gen SLC2A1	63
Figura 7. Ubicación genómica y producto proteico del gen G6PD	69
Figura 8. Pautas para clasificación de estas variantes según ACMG	75
Figura 9. Pipeline para secuenciación de exoma completo y lectura de variantes alineadas según GRCh38	81
Figura 10. Diagrama de flujo de búsqueda bibliográfica.....	98
Figura 11. Porcentaje de variantes encontradas en los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT, SLC2A1 en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM	106
Figura 12. Variantes genómicas encontradas en el gen ALDOB	107
Figura 13. Variantes genómicas encontradas en el gen GALT	107
Figura 14. Variantes genómicas encontradas en el gen	108
Figura 15. Variantes genómicas encontradas en el gen GAA	108
Figura 16. Variantes genómicas encontradas en el gen G6PD	109
Figura 17. Variantes genómicas encontradas en el gen	109
Figura 18. Red de interacción entre el gen ALDOB y genes asociados, generado con el programa GeneMania.....	154
Figura 19. Esquema de red de interacción génica asociada al gen ALDOB con el programa STITCH 5.....	155
Figura 20. Red de interacción entre el gen GALT y genes asociados, generado con el programa GeneMania.....	156
Figura 21. Esquema de red de interacción génica asociada al gen GALT con el programa STITCH 5.....	157

Figura 22. Red de interacción entre el gen GALK1 y genes asociados, generado con el programa GeneMania.....	158
Figura 23. Esquema de red de interacción génica asociada al gen GALK1 con el programa STITCH 5.....	159
Figura 24. Red de interacción entre el gen GAA y genes asociados, generado con el programa GeneMania.....	161
Figura 25. Esquema de red de interacción génica asociada al gen GAA con el programa STITCH 5.....	162
Figura 26. Red de interacción entre el gen G6PD y genes asociados, generado con el programa GeneMania.....	164
Figura 27. Esquema de red de interacción génica asociada al gen G6PD con el programa STITCH 5.....	165
Figura 28. Red de interacción entre el gen SLC2A1 y genes asociados, generado con el programa GeneMania.....	167
Figura 29. Esquema de red de interacción génica asociada al gen SLC2A1 con el programa STITCH 5.....	168

Listado de Tablas

Tabla 1. Clasificación de los errores innatos del metabolismo de los carbohidratos.	39
Tabla 2. Estudios que informan los genes asociados errores innatos del metabolismo de los carbohidratos y su prevalencias	100
Tabla 3. Variantes encontradas en genes asociados EIM de los carbohidratos	106
Tabla 4. Variantes del gen ALDOB en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas.	110
Tabla 5. Variantes del gen G6PD en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas	111
Tabla 6. Variantes del gen GAA en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas	115
Tabla 7. Variantes del gen GALK1 en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas	128
Tabla 8. Variantes del gen GALT en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas	142
Tabla 9. Variantes del gen SLC2A1 en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas	145

Tabla 10. Tipos de variantes encontradas en los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT, SLC2A1 en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM.....	149
Tabla 11. Caracterización del tipo de cambio cambios transicionales y transversionales encontradas en los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT, SLC2A1 en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM	150
Tabla 12. Frecuencia alélica de variantes patogénicas y de pseudodeficiencia encontradas en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM.....	151
Tabla 13. Frecuencia alélica de la variante p.Ser135Leu encontradas en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM en contraste con bases de datos poblacionales	173
Tabla 14. Frecuencia alélica de variantes de pseudodeficiencia encontradas en el gen GAA en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM en contraste con bases de datos poblacionales.....	180
Tabla 15. Frecuencia alélica de variantes de pseudodeficiencia encontradas en el gen G6PD en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM en contraste con bases de datos poblacionales.....	187

Listado de Abreviaturas

1,3-BPG: 1,3-bisfosfoglicerato

2-PG: 2-fosfoglicerato

3D: Tridimensional

ACMG: American College of Medical Genetics

ALDOB: Aldolasa B

AR: Autosómica recesiva

ATP: Adenosina trifosfato

CDG: desordenes congénitos de la glicosilación

CNP: Polimorfismos de numero de copia

CNV: Variantes de numero de copia

D-G6PD: Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

DHAP: Dihidroxiacetona fosfato

DS Glut1: Deficiencia del transportador de glucosa 1

EIM: Error Innato del Metabolismo

EIOP: Enfermedad de Pompe clásica de aparición infantil

EP: Enfermedad de Pompe

Fru-6-P: Fructosa-6-fosfato

Fru-1,6-BP: Fructosa-1,6- bifosfato

G6PD: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

GAA: Alfa-glucosidasa ácida

GALE: UDP-galactosa 4 epimerasa

GALK1: Galactoquinasa

GALM: Galactosa mutarotasa

GALT: Galactosa 1-fosfato uridililtransferasa

GAP: Gliceraldehído-3-fosfato

Glc-6-P: Glucosa-6- fosfato

GSD2: Glucógeno tipo II

GWAS: Estudios de asociación de todo el genoma

HFI: Intolerancia hereditaria a la fructosa

HGMD: Human Gene Mutation Database

IOPD: Enfermedad de Pompe de inicio infantil

LOPD: Enfermedad de Pompe de inicio tardío

LOVD: Leiden Open Variation Database

MAF: Alelo de frecuencia menor

NADP: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NADPH: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NV: Nacidos vivos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEP: fosfoenolpiruvato

SIFT: Sorting Intolerant From Tolerant

SIVIGILA: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública

SLC2A1: Familia de transportadores solutos 2 miembros 1

SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido

SNV: Variaciones de un solo nucleótido

SV: Variaciones estructurales

VB: Variante benigna

VP: Variante patogénica

VPB: Variante probablemente benigna

VPP: Variante probablemente patogénica

VUS: Variante Significado incierto

Resumen

Los EIM de los carbohidratos son producto de la interrupción de las vías catabólicas o anabólicas de diferentes carbohidratos, siendo la fructosa, galactosa y el glucógeno los más comunes y pertenecen a un grupo heterogéneo de trastornos que pueden ser heredados o pueden ocurrir como resultado de variantes genéticas espontánea. Los EIM de los carbohidratos que se pueden dividir en dos grupos; trastornos del transporte de glucosa y errores innatos del metabolismo de la fructosa, galactosa y trastornos que afectan el metabolismo del glucógeno, incluidas las enfermedades que perjudican la degradación del glucógeno pero también la formación del mismo. Actualmente la información sobre estas patologías en Colombia es poca y no se cuenta con datos exactos de prevalencia e incidencia. Con el objetivo de determinar las variantes genómicas asociadas a errores innatos del metabolismo de los carbohidratos en una población del suroccidente colombiano sin diagnóstico clínico y/o paraclínico de este grupo de enfermedades, se realizó un estudio transversal, descriptivo, no experimental, con los resultados obtenidos de la secuenciación del exoma completo de 320 pacientes con diferentes patologías, sin sospecha clínica de EIM de los carbohidratos. Las variantes encontradas se clasificaron de acuerdo con los estándares del Colegio Americano de Genética Médica y genómica, usando las bases de datos poblacionales y softwares bioinformáticos para predecir la significancia clínica de las diferentes variantes. Se calculó la frecuencia alélica de cada variante y se desarrollaron una red de interacción para cada gen asociado a EIM de los carbohidratos. Como resultado, se encontraron 286 variantes, de las cuales 206 no se han reportado previamente en la literatura, 73 variantes de significancia benigna o probablemente benigna, 6 variantes de significado incierto en los genes GALT, GAK1, ALDOB, GAA y SLC2A1, 1 variante de significancia patogénica en el gen GALT

asociada a galactosemia clásica y no se encontraron variantes probablemente patogénicas. Los genes con mayor cantidad de variantes fueron GAA y GALK1, relacionados con enfermedad de Pompe y galactosemia tipo II y 1 variante está asociada a patogenicidad en el gen GALT. Entre las 286 variantes, se encontraron 51 variantes intrónicas (18%), 15 de tipo misense (5%), 28 sinónimas (10%) y 67% no reportadas. Las redes de interacción de genes y moléculas permitieron conocer asociaciones entre los genes con funciones ontológicas compartidas y vía metabólicas cercanas. Nuestros hallazgos sobre las variantes genómicas en los genes asociadas a los EIM de los carbohidratos alertan a la comunidad médica sobre la presencia de variantes en la población del suroccidente colombiano para establecer programas de diagnóstico precoz. Esto permitirá un tratamiento específico para algunos de ellos, asociado a un manejo transdisciplinario que minimice la morbimortalidad atribuida a esta enfermedad, incluyendo un adecuado asesoramiento genética y educación el sobre riesgo de heredabilidad, realizando una medicina anticipatoria y preventiva, acercándonos a la medicina de precisión.

Palabras claves: Biología computacional, Errores Innatos del Metabolismo de los Carbohidratos, Enfermedad de Pompe, Galactosemias, Deficiencia de Glucosafosfato Deshidrogenasa, Secuenciación del Exoma Completo (DeCS).

Abstract

Carbohydrate IMEs are the product of disruption of the catabolic or anabolic pathways of different carbohydrates, fructose, galactose, and glycogen being the most common, and belong to a heterogeneous group of disorders that may be inherited or may occur as a result of variants. spontaneous genetics. The EIM of carbohydrates that can be divided into two groups; glucose transport disorders and inborn errors of fructose and galactose metabolism; and disorders affecting glycogen metabolism, including diseases that impair glycogen breakdown but also glycogen formation. Currently, the information on these pathologies in Colombia is scarce and there are no exact data on prevalence and incidence. With the objective of determining the genomic variants associated with inborn errors of carbohydrate metabolism in a population from southwestern Colombia without a clinical and/or paraclinical diagnosis of this group of diseases, a cross-sectional, descriptive, non-experimental study was carried out, with the results obtained from the sequencing of the complete exome of 320 patients with different pathologies, without clinical suspicion of EIM from carbohydrates. The variants found were classified according to the standards of the American College of Medical Genetics and genomics, using population databases and bioinformatics software to predict the clinical significance of the different variants. The allelic frequency of each variant was calculated and interaction networks were developed for each gene associated with carbohydrate EIM. As a result, 286 variants were found, of which 206 have not been previously reported in the literature, 73 variants of benign or probably benign significance, 6 variants of uncertain significance in the GALT, GAK1, ALDOB, GAA, and SLC2A1 genes, and 1 variant of pathogenic significance in the GALT gene associated with classic galactosemia. The genes with the greatest number of variants were GAA and GALK1, related to Pompe disease and

type II galactosemia, and 1 variant is associated with pathogenicity in the GALT gene. Among the 286 variants, 51 intronic variants (18%) were found, 15 misense type (5%), 28 synonymous (10%) and 67% unreported. The interaction networks of genes and molecules allowed us to discover associations between genes with shared ontological functions and close metabolic pathways. Our findings on the genomic variants in the genes associated with the EIM of carbohydrates alert the medical community about the presence of variants in the population of southwestern Colombia to establish early diagnosis programs. This will allow a specific treatment for some of them, associated with a transdisciplinary management that minimizes the morbidity and mortality attributed to this disease, including adequate genetic counseling and education on the risk of heritability, carrying out anticipatory and preventive medicine, approaching precision medicine.

Key Words: Computational Biology, Carbohydrate Metabolism, Inborn Errors, Disease, Pompe, Galactosemias, Deficiencia de Glucosafosfato Deshidrogenasa, Glucosephosphate Dehydrogenase Deficiency Whole Exome Sequencing (DeCS).

Introducción

El termino Error Innato del Metabolismo (EIM), fue introducido por el médico británico *Sir Archibald Garrod* en 1909, cuando describió las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades genéticas del metabolismo como la alcaptonuria, el albinismo, la cistinuria y la pentosuria, insinuando que estas condiciones hereditarias se debían al bloqueo de vías metabólicas, postulando una noción novedosa de “bioquímica individual” (JAMA, 2002). Los EIM constituyen un gran conjunto de trastornos raros de origen genético, heredables, causados por la falla funcional de proteínas que tienen funciones enzimáticas, transportadoras, receptoras o estructurales (Sanderson, Green, Preece y Burton, 2006), que en la actualidad son aproximadamente más de 1500 patologías de este orden bien definidos (Abdelhakim, et al., 2020; Ferreira, et al., 2021). Los EIM presentan una herencia autosómica recesiva (AR) en su gran mayoría, es decir, que las manifestaciones del fenotipo sólo aparecen si un individuo hereda ambas copias parentales del alelo mutado para un gen implicado en una ruta metabólica determinada (Wertheim, Gos, Sykut, y Bal, 2015). La herencia de un gen homocigoto mutado puede deberse por una variante patogénica aleatoria uno de los alelo en padres heterocigotos, sin embargo, otros EIM también presentan una heredabilidad autosómico dominante y otros un patrón de herencia ligado al cromosoma X (Israil, Showalter y Fiehn, 2019)).

Los EIM se clasifican según el tipo de sustrato que el organismo es incapaz de metabolizar, como los trastornos del metabolismo de los carbohidratos, trastornos del metabolismo de los aminoácidos, trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos y enfermedades por almacenamiento lisosómico (Sedel, 2013). Asimismo, los EIM de los carbohidratos son producto de la interrupción de las vías catabólicas o anabólicas de diferentes carbohidratos, siendo la

glucosa, fructosa, galactosa y el glucógeno los más comunes, con un pronóstico para los pacientes de estas enfermedades que varía de benigno a potencialmente mortal (Ferguson, 2017). Dependiendo del tipo de carbohidrato que es imposible descomponer cada trastorno genético tiene una denominación dentro de las cuales se encuentran la fructosemia (fructosa), galactosemias (galactosa) y glucogenosis (glucógeno).

Existe discrepancia en la literatura en la estimación general de la prevalencia de los EIM y aún más en los asociados en el metabolismo de los carbohidratos, sin embargo, las tasas de incidencia estimadas actualmente están entre 1/800 a 1/2500 nacidos vivos (NV) (Ghosh, et al., 2017) y, representan el 80% de las enfermedades huérfanas (Mussap, Zaffanello y Fanos, 2018), además, la incidencia de estas patologías varían entre diferentes países y regiones (Guo, et al., 2018). En Colombia, el diagnóstico de laboratorio de estos trastornos metabólicos no es una práctica habitual en los servicios de salud, debido a la complejidad del proceso, también, porque estos trastornos tienen una incidencia muy baja y no se encuentran entre las prioridades de los servicios de salud, sin embargo, gracias a los esfuerzos en conjunto de los proveedores de atención médica y profesionales de la salud, en los últimos años se han llevado a cabo importantes esfuerzos para intensificar la divulgación y el conocimiento de estos trastornos (Puentes, et al., 2020). Además, en conjunto con el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), del Instituto Nacional de Salud, se tiene información epidemiológica valiosa disponible sobre el comportamiento de las enfermedades raras, entre ellas las de origen endocrinológicas, nutricionales y metabólicas que son objeto de vigilancia y representan 9,4% de los casos reportados (Segura, 2019). No obstante, estos reportes aún no se tienen discriminados por el tipo EIM de los carbohidratos reportado. Hasta la fecha solo existe un reporte de cribado de los EIM en el suroccidente colombiano que mediante la aplicación de tecnología avanzada, como el análisis

automatizado de espectrometría de masas en tándem, que permitió el tamizaje de más de 40 EIM en un tamaño de muestra significativa (Cespedes, et al., 2017). Asimismo, no existe suficiente conciencia sobre la importancia de identificación de estos trastornos, lo que conduce a una falta de claridad en cuanto a las políticas de salud pública para su manejo (Rosselli, Rueda y Ruiz, 2014). De ello cobra la importancia los programas de salud pública de detección de recién nacidos (tamizaje neonatal) que brindan una detección precoz a escala poblacional de este tipo de enfermedades a fin de realizar un diagnóstico oportuno para instaurar un tratamiento temprano que evite o minimice las graves consecuencias que acarreen este tipo de patologías (Adhikari, et al., 2020).

Por lo anterior, el presente trabajo buscó identificar, determinar y caracterizar las variantes genómicas de los genes asociados a EIM de los carbohidratos, mediante el análisis de los resultados de exomas completos de 320 pacientes del suroccidente colombiano que se encuentran en la base de datos genómica de Genomics Instituto de Genética Médica de la ciudad de Cali, pacientes sin diagnóstico clínico o paraclínico de este tipo de patologías, con miras a determinar su frecuencias alélica, ampliando la información reportada hasta la fecha y permitiendo el desarrollo de futuras investigaciones, contribuyendo al incremento en el conocimiento que existe actualmente entre la comunidad médica – científica y autoridades de salud sobre estas patologías, a fin de sugerir la instauración de programas de tamización y diagnóstico precoz, que permita implementar tratamientos oportunos, ya que existen opciones específicas y dirigidas para algunas de estas patologías, lo cual impactará en la historia natural de la enfermedad y la morbilidad-mortalidad, y dar una consejería genética, educación sobre riesgo de heredabilidad, acercándonos con todas estas acciones a la medicina anticipatoria, preventiva, predictiva y de precisión.

1. Planteamiento del problema

Gracias a los primeros acercamientos y descripciones de Garrod de individuos con estructura corporal idéntica pero con diferencia en la química de los fluidos corporales, se dio a conocer la existencia de los EIM y su amplio espectro fenotípico (Mathers, 2017). La prevalencia de los EIM difiere entre países, probablemente porque se utilizan diferentes clasificaciones de EIM y métodos de detección, sin embargo, se estima que la incidencia global, son de uno en 800-2500 nacidos vivos, que a pesar de su rareza se comprenden como patologías que son individualmente raras, pero colectivamente comunes (Ferreira y Van, 2019). Así, los EIM pueden implicar una alta tasa de mortalidad si no se diagnostican tempranamente, ya que, representan una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil mundial, que comprende una proporción notable de muertes infantiles que actualmente no están delineadas en los esfuerzos de modelización mundial (Waters, et al. 2018).

En las últimas décadas, el número de casos de EIM han aumentado, acercándose a una prevalencia acumulada de 1/1000 recién nacidos vivos y dentro de la selección de EIM que poseen tratamiento en los programas de detección neonatal que son cruciales para el diagnóstico temprano, no todos los EIM están incluidos en estos programas (Coene, et al, 2018). Algo semejante ocurre en Colombia, donde la Resolución 412 de 2000 estableció el tamizaje neonatal obligatorio para hipotiroidismo congénito, dentro de un marco de “criterios de viabilidad, factibilidad y sostenibilidad económica”, lo cual, en comparación con el ámbito internacional es un programa de alcance limitado al dejar por fuera EIM que podrían ser tamizados (Valera, et al., 2020). Esto se traduce al desconocimiento de la magnitud del problema de salud pública que representan los EIM en Colombia principalmente que no se tienen datos y resultados exactos

acerca de las frecuencias de estas alteraciones (Arevalo, 2017). Así mismo, actualmente Colombia los programas de tamizaje neonatal están siendo creado bajo la ley 1980 del 2019 (Ley 1990 de 2019), la cual solo contempla seis patologías, como fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa y defectos de la hemoglobina, dejando por fuera otros EIM de los carbohidratos que están en listado en la ley 5265 del 2018 por la cual se actualizó el listado de las enfermedades huérfanas como es el caso de la enfermedad de Pompe (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018).

En algunos países como en el caso de china, para evaluar el espectro y la características genéticas de los EIM se emplea la espectrometría de masas en tándem en combinación con análisis genético, utilizando la tecnología NGS en los algoritmos de diagnóstico de estas enfermedades mejorando la precisión del diagnóstico (Yang, et al., 2020). Aun así, el amplio espectro de las manifestaciones clínicas y hallazgos bioquímicos de los EIM, las evaluaciones clínicas no son concluyentes en la mayoría de los casos, por lo tanto, herramientas como la secuenciación de exones y sus regiones flanqueantes es una opción eficaz y razonable para el diagnóstico de EIM (Shakiba y Keramatipour, 2018).

Sin embargo, los enfoques clínicos para diagnosticar EIM son difíciles, especialmente para variantes de enfermedades más raras lo cual representa un reto para el médico que debe conocer este grupo de condiciones y aprender a identificar las manifestaciones típicas de los diferentes EIM (Ferreira y Van, 2019). Al mismo tiempo, Colombia carece de estudios que caractericen y determinen la significancia clínica de las variantes encontradas en estudios genéticos poblacionales, además, no existen estudios previos de frecuencia alélica que permitan estimar el riesgo de aparición de estas enfermedades en el suroccidente colombiano, teniendo en cuenta que esta región persiste la endogamia asociadas a poblaciones geográficamente aisladas (Guauque,

2010), lo cual aumenta riesgo de aparición de estas patologías de herencia autosómica recesiva (Afzal, Lund y Skovby, 2018).

2. Justificación

Los hidratos de carbono participan en diversas vías en el metabolismo humano humano y se constituyen como la primera línea de obtención de energía para suplir las necesidades que permiten garantizar las funciones de los seres vivos, es por esto que, en los EIM de los carbohidratos la imposibilidad de la oxidación de monosacáridos como, la glucosa, fructosa y galactosa en precursores de piruvato, conlleva a manifestaciones clínicas que pueden considerarse de leves a severas (Harthan, 2018). Por ejemplo, un neonato con un EIM de la galactosa, denominado galactosemia por deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, da como resultado la acumulación de galactosa-1-fosfato, ocasionando en el paciente cataratas, discapacidad intelectual, dispraxia verbal, hipogonadismo hipergonádico, mayor riesgo de sepsis por *Escherichia coli*, coagulopatías, hipoglicemias y la muerte (Lak, et al., 2018; Welsink, et al., 2020). Prevenir la ingesta de lactosa y la galactosa es el principal sostén del tratamiento, por lo cual, la identificación rápida acompañada de las restricciones dietéticas para la galactosemia pueden revertir algunas de las complicaciones mencionadas y prevenir la discapacidad intelectual (Welling, 2017).

Los EIM de los carbohidratos en su mayoría por ser de herencia AR se distinguen por sus frecuencias variables en diferentes grupos étnicos y por poseer una penetrancia diferente y expresión variable, como resultado de la selección natural, favoreciendo su incidencia en países, donde prevalecen las mayores cifras de uniones consanguíneas (Afzal, Lund y Skovby, 2018), además, dentro de los EIM de los carbohidratos algunos pueden aparecer incluso antes del nacimiento, como es el caso de los desórdenes congénitos de la glicosilación (CDG), las cuales, son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias caracterizadas por una glicosilación

anormal de las proteínas y lípidos (Ondruskova, et al., 2017). Esto es evidente, en países ricos en su diversidad étnica como Colombia, donde la tradición de uniones en consanguinidad es una característica significativa registrando tasas de casamientos entre parientes que oscilan entre el 4,2% y 2,8% (Afzal, Lund y Skovby, 2018; Ceballos y Álvarez, 2011), lo cual, tiene impacto en el perfil genético de dicha población al aumentar la probabilidad de la aparición de estas enfermedades (Posch, et al., 2012; Port, Mountain y Bittles, 2005) y, aunque la cobertura del sistema de salud del territorio colombiano llega a más del 95% de la población (Ayala, 2014), los EIM y las enfermedades raras estuvieron fuera de los programas y políticas públicas de salud hasta el 2010, lo cual, cambio gracias a la implementación de la ley 1392, por medio de la cual, se reconocieron las enfermedades huérfanas dentro de las cuales están los EIM, como patologías de interés público, garantizando la protección social a la población que padece estas afecciones (Pareja, 2017), sin embargo, su implementación avanza lentamente, debido que, en los programas de detección neonatal de cobertura completa sólo el hipotiroidismo congénito se busca de manera activa como parte de un programa financiado a nivel nacional, a diferencia de los EIM que se diagnostican únicamente cuando inicia la sintomatología clínica de la enfermedad (Avellaneda, 2005), a pesar de no haber una prevalencia establecida para el territorio colombiano, existen estadísticas de algunos defectos metabólicos reportados al SIVIGILA como la galactosemia, que para el 2019 hasta a la semanas 36 se habían reportado solo tres casos confirmados (Segura, 2019). Asimismo, el conocimiento fraccionado y disperso, la falta de centros de referencia, excelencia, la falta de homogenización de los diagnósticos, tratamiento, seguimiento, sin consejería genética y sin programas de tamizaje neonatal, impide conocer la incidencia y prevalencia de este tipo de enfermedades en nuestra región. Por lo anterior, se hace necesario desarrollar estudios genómicos que permitan identificar, determinar y caracterizar las variantes patogénicas y probablemente

patogénicas de genes asociados a EIM de los carbohidratos en exomas completos de pacientes del suroccidente colombiano sin diagnóstico clínico y/o paraclínico de este tipo de patología, con miras a determinar su frecuencias alélica, ampliando la información reportada hasta la fecha y permitiendo el desarrollo de futuras investigaciones, contribuyendo al incremento en el conocimiento que existe actualmente entre la comunidad médica – científica y autoridades de salud sobre estas patologías, a fin de sugerir la instauración de programas de tamización y diagnóstico precoz, que permita implementar tratamientos oportunos, ya que existen opciones específicas y dirigidas para algunas de estas patologías, lo cual impactará en la historia natural y la morbilidad -mortalidad, y dar una consejería genética, educación sobre riesgo de heredabilidad, acercándonos con todas estas acciones a la medicina anticipatoria, preventiva, predictiva y de precisión.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Determinar las variantes genómicas asociadas a errores innatos del metabolismo de los carbohidratos en una población del suroccidente colombiano sin diagnóstico clínico y/o paraclínico de este grupo de enfermedades.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar genes asociados a errores innatos del metabolismo de carbohidratos y su prevalencia por medio de una revisión de literatura
- Buscar variantes de genes asociados a errores innatos en el metabolismo de carbohidratos en 320 exomas completos de una población del suroccidente colombiano sin diagnóstico clínico y/o paraclínico de estas patologías.
- Clasificar las variantes de los genes asociados a errores innatos del metabolismo de carbohidratos de acuerdo con su significancia clínica por medio de análisis genómico y bioinformático.
- Calcular las frecuencias alélicas de las variantes patogénicas y probablemente patogénicas asociadas a errores innatos en el metabolismo de carbohidratos en 320 exomas completos de una población suroccidente colombiano.
- Predecir el efecto metabólico de los genes asociados a errores innatos del metabolismo de carbohidratos mediante redes de interacción génica.
- Sugerir a las autoridades regionales- nacionales acciones de salud pública para la tamización, diagnóstico precoz, tratamiento oportuno de los EIM de carbohidratos.

4. Marco Teórico

1. 4.1 Carbohidratos

Los carbohidratos o también llamados hidratos de carbono, glúcidos o azúcares, son sustancias naturales compuestas por carbono, hidrógeno y oxígeno. Bioquímicamente se consideran aldehídos o cetonas polihidroxiados, también, se pueden clasificar según el número de carbonos que conforma el carbohidrato (Chavez, 2008). Los carbohidratos de mayor importancia dietética están compuestos por moléculas de seis carbonos o hexosas, como la glucosa, galactosa y manosa, que poseen grupos aldehídos, de ahí su nombre de aldosa. Sin embargo, en la dieta también encontramos cetohexosas, como la fructosa, a estos azúcares se les conoce como monosacáridos (Baynes y Dominiczak, 2019).

4.1.1 Clasificación de los carbohidratos

- ***Los monosacáridos***

Son carbohidratos sencillos que poseen de tres a siete átomos de carbono, por ser compuestos simples no pueden hidrolizarse a compuestos más sencillos. Sin embargo, algunos monosacáridos como la glucosa, fructosa, manosa y fructosa pueden perder un molécula de agua para realizar enlaces glucosídicos y dar como resultado un disacárido (McMurry, 2012). También pueden clasificarse como triosas, terosas, pentosas, hexosas o heptosas, dependiendo del número de átomos de carbono y como aldosas o cetosas, dependiendo de si tiene un grupo aldehído y cetonas, los alcoholes polihídricos en los cuales su grupo aldehído se ha reducido a un grupo alcohol.

- ***La glucosa***

La glucosa es el carbohidrato es el principal combustible metabólico de los mamíferos y el combustible universal de los fetos. También es el precursor para síntesis de muchos otros carbohidratos en el cuerpo, como el glucógeno, en la síntesis de la lactosa en la leche, en glucolípidos y en combinación con proteínas para la formación de glucoproteínas (Bender, Botham y Weil, 2016).

- ***Disacáridos.***

Los disacáridos están formados por el enlace entre el OH del carbono anomérico de un monosacárido y un grupo hidroxilo de otro monosacárido distinto. Los disacáridos de mayor importancia fisiológica, bioquímica y dietética son la lactosa y maltosa (Trejo y Chavarria, 2013).

4.1.2 La lactosa

Es el azúcar de la leche, producida en las glándulas mamarias y está conformada por enlaces glucosídico entre galactosa y glucosa (Plaza, Martínez y Gil, 2013).

- ***La maltosa***

Es un disacárido producto del enlace 1 – 4 alfa glucosídico entre dos moléculas de D-glucosa. También está presente en la maltodextrina y jarabes de azúcar, industrialmente se produce de la hidrólisis del almidón del arroz o maíz (Plaza, Martínez y Gil, 2013). La maltosa

naturalmente no se encuentra libre en la naturaleza, debido que, se obtiene de la hidrólisis parcial de polisacáridos de almidón y glucógeno (Trejo y Chavarria, 2013).

- ***Oligosacáridos***

Los oligosacáridos son productos de condensación de tres a 10 diez monosacáridos y en su mayoría no son digeribles por las enzimas del ser humano (Bender, Botham y Weil, 2016)

- ***Polisacáridos***

También llamados glucanos son polímeros de monosacáridos que pueden estar constituidos por la repetición de un solo monosacárido por que adoptan el nombre de homopolisacáridos, tal es el ejemplo del almidón y la celulosa, si por el contrario presenta dos monosacáridos diferentes en la repetición del polímero se denominan heteropolisacárido como las gomas y solo en aquellos que participe más de diez monosacáridos se consideran polisacáridos, de lo contrario menos monómeros serán oligosacáridos (Trejo y Chavarria 2013). También, se pueden clasificar según su función biológica como en el caso de la celulosa o pectinas que dan estructura celular y rigidez a los tejidos y aquellos que representan reservas energéticas en animales y plantas como el glucógeno y el almidón respectivamente (Badui y Badui, 2016).

En términos nutricionales el almidón es el polisacárido complejo más abundante en el vegetal, está presente en las plantas y en mayor proporción en tubérculos y en la semilla de los cereales, este se encuentra formado por monómeros de glucosa, sin embargo, su unidad estructural es la maltosa, lo cual, puede dar origen a la amilopectina y amilosa (Melo y Cuamatzi, 2020).

El glucógeno por el contrario está presente solo en tejidos animales, mayoritariamente en hígado y musculo, presenta numerosas ramificaciones de tipo α -d 1- 4 y α -d 1-6, por lo que representa una sustancia de reserva energética ideal para conservar el equilibrio entre gasto y almacenamiento de glucosa (Badui y Badui, 2016).

4.2 Absorción y metabolismo de los carbohidratos

Los carbohidratos o hidratos de carbono constituyen gran parte de la materia orgánica en el planeta tierra, útiles como combustible y reservas energéticas en los organismos vivos (Osorio, 2003). El metabolismo de los carbohidratos inicia con la digestión de los alimentos fuentes de monosacáridos, disacáridos o polisacáridos en el tracto gastrointestinal, seguido por la absorción de los monómeros glucosídicos por parte de los enterocitos. La glucosa se considera el centro del metabolismo de los carbohidratos por ser la fuente universal de energía de todas las células del cuerpo humano, fuente de carbono de diversos compuestos biológicos y estar presente en todas las vías metabólicas de los hidratos de carbono (Berg, Tymoczko y Stryer, 2002; Appleton y Vanbergen, 2013).

- ***Metabolismo de la Galactosa***

La vía de la galactosa o vía de Leloir Premio Nobel por su trabajo en la vía de oxidación de la galactosa, que ahora lleva su nombre, es catalizada por cuatro enzimas (Parodi y Leloir, 2012). El primer paso de la vía de Leloir es llevado a cabo por la galactosa mutarotasa al isomerizar la β - D- galactosa a α - D- galactosa. El siguiente paso del metabolismo de la galactosa implica la fosforilación dependiente de adenosín trifosfato (ATP) de α - D- galactosa por galactoquinasa para

producir galactosa 1-fosfato. Así, la tercera enzima en la ruta, la galactosa-1-fosfato uridililtransferasa, cataliza la transferencia de un grupo UMP de UDP-glucosa a galactosa 1-fosfato, generando así glucosa 1-fosfato y UDP-galactosa. Para completar la vía, la UDP-galactosa se convierte en UDP-glucosa por la UDP-galactosa 4-epimerasa (Holden, Rayment y Thoden, 2003; Sharpe, et al., 2021).

- ***Glucolisis***

En el hígado, los productos de escisión de la fructosa por la aldolasa B son dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído. El gliceraldehído debe ser fosforilado por la triosa cinasa para ser metabolizado en la glucolisis (Lieu, Kelekar, Bhalla y Kim, 2021).

La glucolisis es el catabolismo de la glucosa la cual tiene lugar en el citoplasma celular, convirtiendo una molécula de glucosa de seis carbonos en dos moléculas de tres carbonos conocidos como piruvato y dos moléculas de ATP. Aun cuando esta vía glucolítica no altamente eficiente en la producción de energía es el paso previo para la generación de intermediarios como el acetil coA que continuara descarboxilandose al entrar al ciclo de ácidos tricarboxilicos para una mayor generación de ATP y otras moléculas aceptores de electrones como $\text{NAD} + \text{H}^*$ y $\text{FAD} + \text{H}^*$ (Viola, et al., 2019).

4.2.1 Fase de inversión de energía

Primera reacción: la glucosa es fosforilada, para formar glucosa-6- fosfato (Glc-6-P) gracias a la acción de la hexoquinasa. El grupo fosfato es donado por el ATP.

Segunda reacción: Glc-6-P es isomerizada por la glucosa-fosfato isomerasa para dar lugar a fructosa-6-fosfato (Fru-6-P)

Tercera reacción: la Fru-6-P es fosforilada, por la fosfofructocinasa produciendo fructosa-1,6- bifosfato (Fru-1,6-BP). Es aquí donde se da la segunda inversión de ATP como donante del grupo fosforilo

Cuarta reacción: La Fru-1,6-BP es dividida en dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato (GAP) y dihidroxiacetona fosfato (DHAP)

Quinta reacción: La Triosa-fosfato isomerasa isomeriza DHAP a GAP (Appleton y Vanbergen, 2013).

4.2.2 Fase de generación de energía

Sexta reacción: Aquí las dos moléculas de GAP resultantes son deshidrogenadas y fosforiladas para formar 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG). Se produce un $\text{NADH} + \text{H}^+$ por cada GAP desidrogenado y fosforilado.

Séptima Reacción: En esta reacción se da la primera generación ATP cuando 1,3-BPG dona un grupo fosfato al ADP, dando como resultado 3-fosfoglicerato (3-PG) y un ATP por cada 1,3-BPG.

Octava reacción: El grupo fosfato del carbono 3 del 3-PG se transfiere al átomo de carbono 2, transformándose en 2-fosfoglicerato (2-PG).

Novena reacción: 2-PG es deshidratado para formar fosfoenolpiruvato (PEP)

Decima reacción: Esta es la segunda fosforilacion a nivel de sustrato en donde se generan dos moléculas de ATP adicionales por la transferencia de un grupo fosfato de PED al ADP (Appleton y Vanbergen, 2013).

Figura 1. Deficiencias de enzimáticas de la glucólisis asociadas a enfermedades genéticas

Enzima glicolítica	Defectos demostrados o posibles asociados a mutaciones
Hexoquinasa I	Anemia hemolítica no esferocítica
Hexoquinasa II	Anemia hemolítica no esferocítica; resistencia a la insulina; posible causa de aumento de la glucólisis en las células cancerosas
Glucoquinasa	Diabetes gestacional; hiperinsulinismo del recién nacido; diabetes de inicio de madurez de los jóvenes
Isomerasa de fosfoglucosa	Anemia hemolítica no esferocítica
Fosfofructoquinasa	Intolerancia al ejercicio y hemólisis compensada (enfermedad de Tarui)
Aldolasa B	Intolerancia hereditaria a la fructosa
Triosafofato isomerasa	Enfermedad multisistémica, letalidad en la primera infancia
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	Diversas funciones no glucolíticas podrían estar involucradas en, por ejemplo, cáncer de próstata, enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad
Fosfogliceroquinasa	Anemia hemolítica crónica
Fosfoglicerato mutasa	Intolerancia al ejercicio
Enolasa I	Desregulación del oncogén c- myc
Piruvato quinasa	Anemia hemolítica α -hereditaria

Nota: Tomado de Zimmermann, 2001.

- ***Metabolismo de las pentosas fosfato***

La vía de la pentosa fosfato es una vía alterna para el metabolismo de la glucosa, que al igual que la glucólisis ocurre en el citosol. Apenas de que no tiene como función la generación de ATP, tiene como función principal la formación de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) para la síntesis de ácidos grasos, esteroides y mantener reducido el glutatión para la actividad antioxidante lo cual es de suma importancias para los eritrocitos. La oxidación se logra por medio de deshidrogenación usando NADP⁺, como el aceptor final de hidrógeno y la secuencia de reacciones de esta vía puede dividirse en dos fases; una fase irreversible oxidativa, indispensable para generación de NADPH y una fase reversible no oxidativa (Aziz y Mohiuddin, 2021).

4.2.3 Fase oxidativa

La deshidrogenación glucosa 6-fosfato a 6-fosfogluconato es catalizada por la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, la cual es dependiente de NADP⁺ y la hidrólisis de la 6-fosfogluconolactona es realizada por la enzima gluconolactona hidrolasa. El segundo paso oxidativo es llevado a cabo por la 6-fosfogluconato deshidrogenasa, dependiente NADP⁺ como aceptor de hidrogeno. Posterior a ello ocurre una descarboxilación, para la formación de la cetopentosa ribulosa 5-fosfato y finalmente en el retículo endoplásmico, una isoenzima de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, la hexosa 6-fosfato deshidrogenasa, suministran NADPH para reacciones de hidroxilación y para 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (Aziz y Mohiuddin, 2021).

4.3 Errores innatos del metabolismo

Los EIM conforman un grupo heterogéneo de enfermedades que involucran trastornos genéticos del metabolismo que pueden heredarse o pueden ocurrir como resultado de una variante espontánea en genes únicos que codifican enzimas que facilitan la conversión de sustratos en productos (Reijngoud, 2018). El primer error innato del metabolismo fue descrito en 1902 por Sir Archibald Garrod (Garrod, 1902) y, desde entonces, se han descrito más de 1.015 errores innatos del metabolismo bien caracterizados descritos en la literatura (Ferreira, et al., 2019). Estas patologías, aunque raras a nivel individual, son colectivamente comunes, con una incidencia mundial estimada de 1 por 1900 nacimientos (Tebani, Abily, Afonso, Marret y Bekri, 2016). La edad de aparición puede variar desde la niñez hasta la adolescencia e incluso la edad adulta, aunque

las formas más graves tienden a manifestarse durante el período neonatal y se asocian con una mortalidad significativa (Moreno y Satizábal, 2021).

- **Errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono**

Los EIM pueden ser clasificados según el sustrato que el cuerpo humano es incapaz de metabolizar, convencionalmente se clasifican como; trastornos del metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos, metabolismo de ácidos orgánicos o enfermedades de almacenamiento lisosómico (Das, 2013). Dentro de los EIM de los carbohidratos que se pueden dividir en dos grupos; trastornos del transporte de glucosa y errores innatos del metabolismo de la fructosa, galactosa y trastornos que afectan el metabolismo del glucógeno, incluidas las enfermedades que perjudican la degradación del glucógeno pero también la formación del mismo (Staufner y Peters, 2014). Los EIM de los carbohidratos también se pueden clasificar según la vía metabólica del metabolismo de los carbohidratos afectada, estas se pueden dividir en: a) la captación y liberación celular de glucosa y otros monosacáridos por diferentes órganos, b) las vías intracelulares que unen el metabolismo de otros monosacáridos con el metabolismo de la glucosa, c) la ruptura y síntesis de glucógeno, d) otros pasos de utilización de la glucosa, como es el caso de la vía de las pentosas fosfato (Staufner y Peters, 2014). Otros autores han propuesto una nomenclatura diferente que abarca otros de los EIM que no están contempladas en las clasificaciones convencionales (Ferreira, et al., 2019). Estudios realizados por Echeverri et al., (2018) en un centro de referencia de diagnóstico, investigación, educación, formación y divulgación de los EIM colombiano, reportaron cerca 50 casos de EIM de los carbohidratos en un periodo de 10 años, sin

embargo, no describieron el tipo de EIM de los carbohidratos diagnosticado, lo cual es importante teniendo en cuenta la penetrancia y expresión variable de estas patologías (Echeverri, et al., 2018).

Tabla 1. Clasificación de los errores innatos del metabolismo de los carbohidratos.

Group/Name of IEM	Inheritance	Gene	OMIM gene number
Blood-brain barrier glucose transporter 1 deficiency	AD, AR	<i>SLC2A1</i>	138140
Neuronal glucose transporter deficiency	AR	<i>SLC45A1</i>	605763
Glucose transporter 2 deficiency	AR	<i>SLC2A2</i>	138160
Intestinal sodium-glucose cotransporter 1 deficiency	AR	<i>SLC5A1</i>	182380
Congenital sucrase-isomaltase deficiency	AR	<i>SI</i>	609845
Trehalase deficiency		<i>TREH</i>	275360
Congenital lactase deficiency	AR	<i>LCT</i>	603202
Renal sodium-glucose cotransporter 2 deficiency	AD, AR	<i>SLC5A2</i>	182381
Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency	AR	<i>GALT</i>	606999
Galactose epimerase deficiency	AR	<i>GALE</i>	606953
Galactokinase deficiency	AR	<i>GALK1</i>	604313
Hepatic fructokinase deficiency	AR	<i>KHK</i>	614058
Aldolase B deficiency	AR	<i>ALDOB</i>	612724
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	XLR	<i>G6PD</i>	305900
Ribose 5-phosphate isomerase deficiency	AR	<i>RPIA</i>	180430
Transaldolase deficiency	AR	<i>TALDO1</i>	602063
Transketolase deficiency	AR	<i>TKT</i>	606781
Sedoheptulose kinase deficiency	AR	<i>SHPK</i>	605060
L-xylulose reductase deficiency	AR	<i>DCXR</i>	608347
ATP-sensitive potassium channel regulatory subunit deficiency	AD, AR	<i>ABCC8</i>	600509
ATP-sensitive potassium channel regulatory subunit superactivity	AD, AR	<i>ABCC8</i>	600509

ATP-sensitive potassium channel pore-forming subunit deficiency	AR	<i>KCNJ11</i>	600937
ATP-sensitive potassium channel pore-forming subunit superactivity	AD, AR	<i>KCNJ11</i>	600937
Hepatocyte nuclear factor-4 α deficiency	AD	<i>HNF4A</i>	600281
Hepatocyte nuclear factor-1 α deficiency	AD	<i>HNF1A</i>	142410
Hepatocyte nuclear factor-1 β deficiency	AD	<i>HNF1B</i>	189907
Uncoupling protein 2 deficiency	AD	<i>UCP2</i>	601693
Insulin deficiency	AD	<i>INS</i>	176730
Proinsulin cleavage deficiency	AD	<i>INS</i>	176730
Insulin receptor dysregulation	AD	<i>INSR</i>	147670
Insulin promoter factor 1 deficiency	AD, AR	<i>PDX1</i>	600733
Neurogenic differentiation factor 1 deficiency	AD, AR	<i>NEUROD1</i>	601724
Krüppel-like factor 11 deficiency	AD	<i>KLF11</i>	603301
PAX4 deficiency	AD	<i>PAX4</i>	167413
BLK deficiency	AD	<i>BLK</i>	191305
APPL1 deficiency	AD	<i>APPL1</i>	604299
AKT2 superactivity	AD	<i>AKT2</i>	164731
RFX6 deficiency	AD, AR	<i>RFX6</i>	612659
Muscle glycogenin 1 deficiency	AR	<i>GYG1</i>	603942
Muscle glycogen synthase deficiency	AR	<i>GYS1</i>	138570
Hepatic glycogen synthase deficiency	AR	<i>GYS2</i>	138571
Glucose-6-phosphate transporter deficiency	AR	<i>SLC37A4</i>	602671
α -glucosidase deficiency	AR	<i>GAA</i>	606800
Glycogen debranching enzyme deficiency	AR	<i>AGL</i>	610860
Glycogen branching enzyme deficiency	AR	<i>GBE1</i>	607839
Muscle glycogen phosphorylase deficiency	AR	<i>PYGM</i>	608455
Liver glycogen phosphorylase deficiency	AR	<i>PYGL</i>	613741
Hepatic phosphorylase kinase α 2 subunit deficiency	XLR	<i>PHKA2</i>	300798
Phosphorylase kinase β subunit deficiency	AR	<i>PHKB</i>	172490

Hepatic phosphorylase kinase γ 2 subunit deficiency	AR	<i>PHKG2</i>	172471
Muscle phosphorylase kinase α 1 subunit deficiency	AR	<i>PHKA1</i>	311870
HOIL1 deficiency	AR	<i>RBCK1</i>	610924
Cardiac phosphorylase kinase deficiency	AD	<i>PRKAG2</i>	602743
Lysosome-associated membrane protein 2 deficiency	XL	<i>LAMP2</i>	309060
Laforin deficiency	AR	<i>EPM2A</i>	607566
Malin deficiency	AR	<i>NHLRC1</i>	608072
Glucose-6-phosphatase deficiency	AR	<i>G6PC</i>	613742
Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency	AR	<i>FBP1</i>	611570
Pyruvate carboxylase deficiency	AR	<i>PC</i>	608786
Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency	AR	<i>PCK1</i>	614168
Hemolytic anemia due to hexokinase deficiency	AR	<i>HK1</i>	142600
Hereditary motor and sensory neuropathy, Russe type	AR	<i>HK1</i>	142600
Retinitis pigmentosa type 79	AD	<i>HK1</i>	142600
Glucokinase deficiency	AD	<i>GCK</i>	138079
Glucokinase superactivity	AD	<i>GCK</i>	138079
Glucose-6-phosphate isomerase deficiency	AR	<i>GPI</i>	172400
Muscle phosphofructokinase deficiency	AR	<i>PFKM</i>	610681
Aldolase A deficiency	AR	<i>ALDOA</i>	103850
Triose phosphate isomerase deficiency	AR	<i>TPI1</i>	190450
Phosphoglycerate kinase deficiency	XLR	<i>PGK1</i>	311800
Muscle phosphoglycerate mutase deficiency	AR	<i>PGAM2</i>	612931
Enolase β deficiency	AR	<i>ENO3</i>	131370
Pyruvate kinase deficiency	AR	<i>PKLR</i>	609712
Lactate dehydrogenase A deficiency	AR	<i>LDHA</i>	150000
Lactate dehydrogenase B deficiency	AD, AR	<i>LDHB</i>	150100

Nota: Adaptado de: Carlos R. Ferreira et al., 2019.

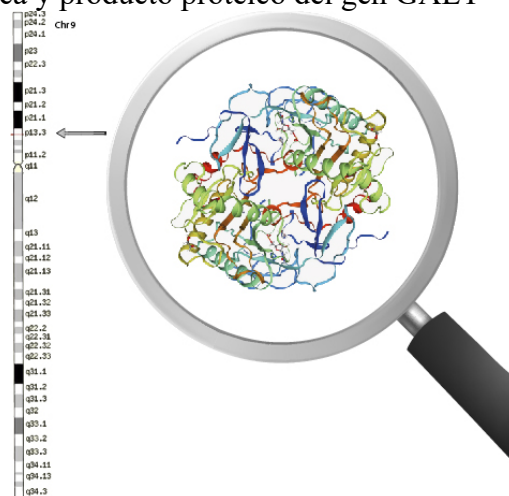
4.4 Galactosemia

Las galactosemias pertenecen a un conjunto raro de trastornos hereditarios del metabolismo de la galactosa. En 1917 Friedrich Groopert realizó la primera descripción minuciosa de la enfermedad en un niño con hepatomegalia, ictericia, retraso en el neurodesarrollo y excreción anormal de proteínas en orina, que al dar una alimentación a base de requesón (un queso con bajo contenido de lactosa) las cantidades de galactosa en orina disminuían (Timson, 2016). Asimismo, entre los años 1935 y 1950 ya existían varios reportes de casos de galactosemias a las cuales se les llamaba diabetes de la galactosa, que tenían en común la aparición en la infancia y la hepatomegalia como síntoma de mayor prevalencia (Godoy, et al., 2021). Hasta la fecha solo se han descrito cuatro tipos que afectan en productos génicos en los pasos de la ruta catabólica de la D-galactosa: tipo I, galactosa 1-fosfato uridililtransferasa- (GALT,); tipo II, galactoquinasa- (GALK1,); deficiencia de UDP-galactosa 4 epimerasa de tipo III (GALE,) y de la deficiencia de galactosa mutarotasa de tipo IV recientemente descrita (GALM) (Demirbas, Coelho, Rubio y Berry, 2018; Delnoy y Rubio, 2021; Wada, et al., 2019). Así, defectos en los genes GALT, GALK1, provocan galactosemia clásica y galactosemia tipo II, ambas con herencia autosómica recesiva (Demirbas, Coelho, Rubio y Berry, 2018). Se estima que la prevalencia de la galactosemia clásica o tipo I es de 1 / 50.000 en América del Norte y algunos países latinos (Pyhtila, Shaw, Neumann y Fridovich, 2014; Guía Práctica Clínica, 2017), a diferencia de la galactosemia tipo II, la cual su prevalencia puede variar entre 1 / 2.200.000 y 1 / 50.000 en Europa Occidental según el grupo ancestral, donde, la mayor prevalencia encontrada es en Alemania asociado a cambios demográficos de la población de recién nacidos (Daenzer y Fridovich, 2017).

- **Genética**

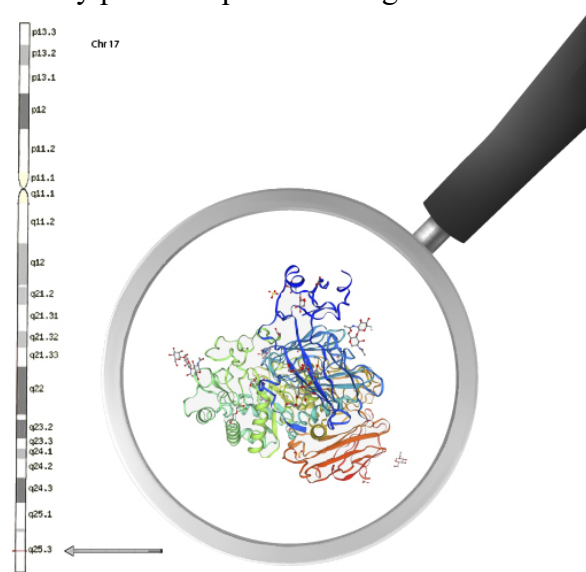
Tanto la galactosemia tipo I (CG, OMIM 230400) y tipo II (OMIM 230200) se heredan con rasgo autosómico recesivo, es decir, los padres portan variantes con pérdida de función en ambos alelos de GALT y GALK1, considerando a los padres heterocigotos obligados para las variantes de dichos genes (Schulpis, et al., 2017). La enzima Galactosa-1-fosfato uridil transferasa es codificada por el GALT, localizado en el cromosoma 9 en la región p13 (figura 2), con 4 kb de secuencia de genómica aproximadamente y compuesto por 379 aminoácidos y por 11 exones (Leslie, Immerman, Flach, Florez y Fridovich, 1992; Coelho, et al., 2015). La enzima galactoquinasa esta mapeado en el cromosoma 17 en la región q25.1 (figura 2), compuesta por 392 aminoácidos en ocho exones, de los cuales, tres regiones son altamente conservadas, una secuencia de firma en el exón 1 y dos sitios de unión a ATP en los exones 3 y 7 (Hennermann, Schadewaldt, Vetter, Shin, Mönch y Klein, 2011).

Figura 2. Ubicación genómica y producto proteico del gen GALT



Nota. Tomado de GeneCards, 2019; Uniprot.org, 2019).

Figura 3. Ubicación genómica y producto proteico del gen GALK



Nota. Tomado de GeneCards, 2019; Uniprot.org, 2019).

- **Fisiopatología de la galactosemia tipo I y II**

En individuos sanos la galactosa adquirida de manera exógena y endógena se fosforila a galactosa-1-fosfato (Gal-1-P) por la enzima galactoquinasa (GALK1), para luego reaccionar con la UDP-glucosa en presencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), así, la Gal-1-P interactúa con UDP-glucosa en presencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) formando glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa, sin embargo, debido a la deficiencia en la actividad enzimática de la galactoquinasa las vías secundarias se hacen necesarias, lo que conlleva a una acumulación de galactitol debido a su escasa difusión en las membranas celulares, provocando inflamación osmótica por la deshidratación de las fibras cristalino, ruptura de la membrana celular y desnaturalización de las proteínas ocasionando cataratas (Ramani y Arya, 2021). De la misma

manera, en la galactosemia clásica se presenta un bloqueo en el segundo paso de la vía de Leloir, donde el déficit enzimático es en GALK no permite que la galactosa fosforilada pueda metabolizarse, originando una acumulación anormal de galactosa, galactosa 1-fostato, galactonato y galactitol, desencadenando daño renal, hepático y cerebral, además, la deficiencia de sustratos energéticamente necesarios glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa (Coelho, Rubio, Vicente y Rivera, 2017).

- ***Manifestaciones clínicas de la galactosemia clásica***

Los neonatos con galactosemia clásica no presentan síntomas al nacer, estos ocurren unos días después de la ingestión de la galactosa proveniente de la leche materna o de las fórmulas infantiles y estos síntomas son potencialmente mortales si no se diagnostican ni se tratan, ocasionando la muerte en intervenciones tardías. Los primeros síntomas incluyen mala alimentación con escaso aumento de peso, vómitos y diarrea, daño hepatocelular, cataratas, letargo e hipotonía y sin la restricción de la galactosa en la dieta, estos pacientes pueden llegar a insuficiencia hepática y renal, sepsis por *E. coli* y posteriormente la muerte (Kotb, Mansour y Shamma, 2019). A pesar de, la restricción de la galactosa en la dieta algunos individuos desarrollan discapacidad intelectual, con una función ejecutiva por debajo del promedio con problemas del aprendizaje, habla, lenguaje, trastornos motores y problemas de memoria (Welsink, et al., 2020). En la galactosemia clásica el hígado suele ser el principal órgano afectado en esta patología, seguido del daño en la mucosa intestinal, músculo esquelético, riñones, gónadas, glóbulos rojos y leucocitos, sin embargo, desde la ingestión de leche materna en el neonato, a partir del segundo trimestre de gestación la actividad de enzimática de GALT es mucho mayor en glóbulos rojos

fetales, pulmón, músculo cardíaco e hígado, de lo que se puede inferir la posibilidad de daños *in útero* (Shin, Beier, Tan, Osang y Schaub, 1977; Cai, et al., 2017).

- ***Manifestaciones clínicas de la galactosemia tipo II***

La manifestación más prevalente en galactosemia tipo II es la aparición de cataratas, en los casos en los que no se presentan de manera clara, se puede manifestar como una incapacidad para realizar una sonrisa social o rastrear objetos visualmente (Nischal y Medsinge, 2015). También, se ha descrito que en seguimiento a largo plazo otras manifestaciones clínicas presentes en pacientes con esta patología son el alto riesgo de apraxia, retraso mental, retrasos motores, hipogonadismo (Shriberg, Potter y Strand, 2011; Potter, 2011). Otras síntomas adicionales que pueden presentarse son: sordera bilateral, hipoglucemia, hipercolesterolemia y hepatomegalia (Hennermann, Schadewaldt, Vetter, Shin, Mönch y Klein, 2011).

- ***Variantes patogénicas asociadas a galactosemia tipo I y II***

La prevalencia mundial estimada de la galactosemia clásica es de 1/48.000 aunque, en regiones específicas la prevalencia es más baja como es el caso de Irlanda; 1/16.476 (Berry, 2020), además, para el 2020 se han informado más de 300 variantes patogénicas para el gen GALT (Crespo, Eiroa, Otegui, Bonetto, Chertkoff y Gravina, 2020). En 2014 Cifuentes-Cifuentes, M. Y. et al realizaron el más reciente reporte de galactosemia en Colombia al describir a un paciente con ictericia neonatal a los 4 días de vida, que posteriormente con desarrollo otros síntomas como anorexia, somnolencia, succión pobre, hepatomegalia, hipotonía general, que después de la determinación de actividad enzimática de GALT por gotas de sangre en papel filtro, la

cuantificación de galactosa-1-fosfato demostró deficiencia de GALT, con lo cual dieron el diagnóstico de galactosemia, no obstante, en este reporte del caso no se realizó prueba molecular para la caracterización genotípica de la galactosemia (Cifuentes, Cifuentes, Estrada y Romero, 2014). En 2018, el senado de la Republica de Colombia realizó una propuesta para la ampliación de las pruebas de tamizaje obligatorio en todo el territorio nacional, para un total de 6 pruebas en las cuales serían hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa o defectos de la hemoglobina buscadas de manera activa, sin embargo, el programa de tamizaje neonatal avanza lentamente lo que representa un problema de salud latente en todo el país (Rodríguez, Silvab, Velascob y Zuluagab, s.f.). De misma forma Fortuna Pérez., en 2018 en República Dominicana sin la utilización de pruebas moleculares confirmaron el diagnóstico de galactosemia tipo I en un lactante menor de dos años, mediante la cuantificación de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa en Mayo Clinic Laboratories-Rochester USA, encontrando la ausencia de la actividad enzimática (Fortuna, Díaz, Pérez y Kendy, 2018). El fenotipo de la galactosemia ocasionada por la deficiencia del gen GALT varían según la región, por ejemplo la variante p.Gln188Arg se estima que está presente en aproximadamente en el 70% de personas con galactosemia con herencia homocigota en el norte de Europa, la variante p.Ser135Leu es la que prevalece en África y la variante p.Lys285Asn es la más frecuente en el sur de Alemania, Austria y Croacia (Berry, 2020). Estudios realizados por Crespo C, et al., en 2020 en 37 pacientes argentinos con actividad enzimática la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa por debajo del 35% del valor normal, identificaron entre 72 alelos no relacionados diferentes, 14 variantes de secuencia, de las cuales las dos variantes más frecuentes y causantes de la galactosemia fueron p.Gln188Arg y p.Lys285Asn, las variantes c.512T> C; p.Phe171Ser, c.876G> A; p.Thr292 = y c.945T> C; p.His315= ya habían sido reportadas previamente (Margraf,

et al., 2009) y las variantes c.601C> A; p.Arg201Ser, c.666C>A; p.Ser222Arg y c.688G>A; p.Glu230Lys eran novedosas puesto que no se habían reportado ni en ClinVar ni en HGMD y provocaban en 5 pacientes una actividad de GALT deficiente (Crespo, et al., 2020). En el mediterráneo oriental Papachristoforou R, et al., (2019), en una población de 528 grecochipriotas procedentes de todas partes de Chipre, en 14 pacientes midieron la actividad de GALT en los glóbulos rojos, para posteriormente someter a un análisis molecular de variantes por presentar alteraciones de la actividad enzimática, reportando cinco variantes patogénicas en pacientes y portadores de galactosemia clásica, tres variantes reportadas anteriormente en bases de datos p.Lys285Asn, p.Pro185Ser, c.820+ 3A> G, una delección de 8,5 kb reportada anteriormente por Papachristoforou R, et al. (2013), que según los autores, elimina todos los exones de GALT y una nueva variante puntual, c.378-12G> A en el intrón 4 del gen GALT (Papachristoforou, et al., 2019). Adicionalmente, estimaron las variantes de Duarte voluntarios sanos procedentes de todas las áreas de Chipre encontrando que la frecuencia de Duarte 1 era del 5,5% y la frecuencia de Duarte 2 era del 2,5%, dando como resultado una frecuencia combinada del 8% (Papachristoforou, et al., 2019). En el sudeste asiático en pacientes filipinos Canson Dm et. (2019), detectaron dos variantes de GALT previamente reportadas, c.347T> C; p.Leu116Pro y c.533T> G p.Met178Arg. Aquí, determinaron sus efectos funcionales sobre la enzima GALT mediante análisis *in silico* y en comparación con ensayos de actividad enzimática demostraron la inexistencia de la actividad enzimática variante de la proteína p.Leu116Pro y solo el 4,5% de la actividad de tipo salvaje para la variante de la proteína p.Met178Arg (Canson, Silao y Caoili, 2019). Los estudios *in silico* realizados Canson Dm et., en análisis computacional de las variantes reveló efectos estructurales desestabilizadores, planteando que el plegamiento en estas variantes es incorrecto en la proteína generando el mecanismo potencial de deterioro enzimológico (Canson, Silao y Caoili, 2019). Otros

estudios de la galactosemia tipo II, realizados por Ramandeep Singh et al. (2012), en una población de 200 lactantes indios que presentaron cataratas congénitas, reportaron variantes distintas en el gen GALK en cinco pacientes diferentes, de los cuales cuatro eran nuevas; c.236C> T; p.Ser79Phe, c.236C> A; Ser79Try, c.615C>A; Ser205Ser y c.824T>A Phe275Try, de la cuales, dos de las variantes mostraron un efecto patogénico al evaluar la importancia funcional y los defectos de empalme utilizando diferentes aplicaciones informáticas (Singh, Ram, Kaur y Prasad, 2012).

La mayor incidencia de alteraciones en el gen GALK1 se encuentra en las poblaciones romaníes con una incidencia de 1/40.000, donde la mayoría de los pacientes de origen bosnio o serbio presentan una herencia homocigota para la variante fundadora romaní p.Pro28Thr (Hennermann, et al., 2011). Esto es consecuente en los estudios realizados por K. Schulpis, G., en 2017 y 2018 siete pacientes griegos de origen romaní con deficiencia de GALK, al reportar la variante p.Pro28Thr en ambos alelos, siendo el primer reporte de casos de galactosemia tipo II en Grecia (Schulpis, et al., 2017; Schulpis, et al., 2018). Sin embargo, esta variante no fue encontrada en un reporte de caso realizado por Bzduch, et al (2017), en un paciente eslovaco con nistagmo, catarata bilateral y excreción excesiva de galactitol en orina, en el análisis molecular reveló dos variantes novedosas en el gen GALK1: p.M307del (c.919_921del1ATG) y p.M1V (c.1A> G), por lo que, el paciente fue diagnosticado como heterocigoto compuesto para GALK1 (Bzduch, et al, 2017).

4.5 Fructosemia

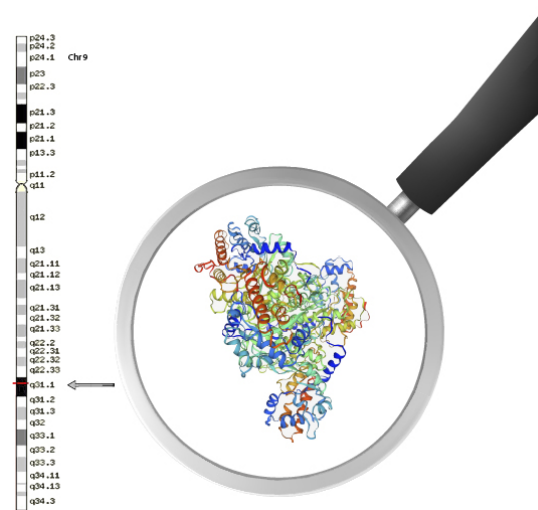
Los EIM de la fructosa se producen por la deficiencia de tres enzimas: fructoquinasa, aldolasa B (ALDOB) y fructosa 1-6-difosfatasa, que según el déficit enzimático pueden

desarrollarse patologías como fructosuria esencial o benigna, intolerancia hereditaria a la fructosa y deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa, respectivamente (Van, 1994). También, son patologías de origen genético de herencia autosómica recesiva, que pueden desencadenar en síntomas leves e inofensivos como fructosuria hasta efectos tóxicos y fatales que comprenden hipoglucemia, acidosis láctica, hepatomegalia, ictericia e insuficiencia renal (Bijarnia, Bhatia y Arora, 1993; Hegde y Sharman, 2021; Saudubray, Berghe y Walter, 2012).

4.5.1 Genética

La intolerancia hereditaria a la fructosa o fructosemia (HFI: OMIM # 229600) es una enfermedad heredable en forma autosómica recesiva que resulta de deficiencia de la enzima aldolasa B, la enzima principal del metabolismo hepático de la fructosa (Bouteldja y Timson, 2010) y, presenta con una incidencia estimada de 1 de cada 20.000 recién nacido (Schrodi, et al., 2010). ALDOB es un gen de 15,221 pb de longitud, mapeado del cromosoma 9 en la región q31.1 compuesto por nueve exones (Santer, et al., 2015). El producto genético de este gen cataliza la conversión de fructosa 1,6-bisfosfato y fructosa 1-fosfato en gliceraldehído (3-fosfato) y dihidroxiacetona fosfato (Simons, et al., 2020).

Figura 4. Ubicación genómica y producto proteico del gen ALDOB



Nota. Tomado de GeneCards, 2019; Information NC for B. Aldob, 2019).

4.5.2 Fisiopatología de la intolerancia hereditaria a la fructosa

La ingestión de fructosa, sacarosa o sorbitol en pacientes con deficiencia de aldosa B desencadena una serie de anomalías bioquímicas que conllevan a complicaciones de corto y largo plazo en la enfermedad. Al igual que el resto de los EIM en HFI existe un sustrato que tiende a acumularse, en este caso, la acumulación de fructosa-1-fosfato es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, debido que, la imposibilidad de metabolizar la fructosa-1-fosfato promueve el secuestro de fosforo intracelular, lo que es responsable de la depleción de ATP generando un desbalance en la relación AMP: ATP, aumentando de degradación de adenosín monofosfato (AMP) y produciendo la hiperuricemia en los individuos con HFI (Hegde y Sharman, 2021). La fructosa-1-fosfato es un fuerte inhibidor la fosfomanosa isomerasa; enzima involucrada en la vía de N-glicosilación, por lo que, su acumulación se relaciona con alteraciones

en la vía de la N-glicosilación en pacientes con HFI (Hegde y Sharman, 2021; Simons, et al., 2020)..

La hipofosfatemia y la baja fosforilación hepática por parte de la aldolasa B son responsables de las hipoglicemias, sumado a la influencia osmótica activa provocada por la acumulación de la fructosa-1-fosfato por encima de los niveles máximos tolerados, determina la aparición de náuseas, emesis y dolor intestinal, acompañado por la toxicidad ejercida en hígado y riñones (Mogoş y Iacobini, 2016).

4.5.3 Manifestaciones clínicas de la intolerancia hereditaria a la fructosa

Con la ingestión de fructosa contenido en los alimentos como frutas, verduras, leguminosas y formulas infantiles inician los primeros síntomas de HFI en lactantes, signos de intoxicación aguda como vómitos, dolor abdominal, acidosis láctica, hiperuricemia, hipoglicemia e insuficiencia hepática. El primero se manifiesta por ictericia, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia y transaminasas elevadas. La exposición crónica a la fructosa puede ocasionar enfermedad hepática como esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, retraso en el crecimiento, síndrome de Fanconi y la muerte (Li, et al., 2018). La patología renal es generada por la falta de acidificación urinaria, albuminuria y aminoaciduria. Los efectos nocivos de la fructosa 1 fosfato sobre el hígado y los riñones son aparentemente reversibles con la eliminación de la fructosa de la dieta y gran parte de la sintomatología se pueden evitar y prevenir con dietas restringidas en fructosa y sorbitos, el cual, promueve la producción de fructosa de endógena (Buziau, et al., 2020).

4.5.4 Variantes patogénicas asociadas a HFI

La prevalencia de HFI se estima que esta alrededor de 1: 10000 a 1: 100000 nacidos vivos y esta varía según el grupo étnico de interés (Valadares, et al., 2015). El diagnóstico molecular de la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es dirigido normalmente a las variantes más comunes en Europa y América del Norte en el gen ALDOB que son c.448G> C (p.Ala150Pro) c.524C> A (p.Ala175Asp), c.1005C> G (p.Asn335Lys), c.360_363delCAAA (p.Asn120LysfsTer32) y c.178C> T (p.Arg60Ter) (Kim, et al., 2021), sin embargo, Morales et al en 2019 describieron un reporte de caso colombiano con IHF, que en la confirmación molecular presento una variante poco común en la posición 1963 (c.1693T>A) entre los exones 2 y 9 de ALDOB, alterando la funcionalidad de la proteína y generando el fenotípico clásico de la enfermedad (García, Samper, Uribe y Nauffal, 2019). En ese mismo año y país Morales-Álvarez MC en 2019 reportaron un paciente de 33 años en Bogotá, Colombia con episodios repetidos de debilidad, mareos, hipoglicemia y dolor de cabeza tras la ingestión de alimentos, en el cual, las pruebas genéticas para las tres variantes más comunes en el gen ALDOB (c.448G> C, c.524C> A y c.1005C> G) resultaron negativas, no obstante, después de realizar secuenciación completa de Sanger, encontraron la misma variante en la posición 1963; c.1693T> A dentro de la región 3'UTR del exón 9, 515 nucleótidos antes codón del parada, siendo el primer reporte de caso de un paciente adulto con IHF en Colombia (Morales, 2019). En un estudios de casos y control F. Debray, K et al. (2020), en Bélgica identificaron y reclutaron 6 pacientes con HFI en heterocigosidad con las variantes patogénicas más comunes en el gen ALDOB; de los cuales 5 participantes portaban la variante c.448G> C, p.Ala150Pro; y un participante la variante patogénica c.548T> C, p.Leu183Pro, todo con la intención de demostrar que las variantes patógenas del gen ALDOB

confieren una mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de la fructosa en la dieta, ejercen efectos maléficos sobre las concentraciones de ácido úrico y la sensibilidad a la insulina hepática (Debray, et al., 2022). De la misma forma, otros estudios realizados por L. Adámiz-Echevarria, J en 2020 demostraron que pacientes con HFI bajo la variante c.448G> C presentaban mayor infiltración grasa en el hígado, desencadenando enfermedad del hígado graso no alcohólico (Aldámiz, et al., 2020). Del mismo modo, en Corea del Sur Kim MS et al., en 2021 realizaron el primer reporte de caso de un paciente coreano con HFI diagnosticado en la edad adulta, con las manifestaciones clínicas clásicas: sudoración, náuseas y vómitos post ingesta de dulces, con una variante heterocigota patógena de tipo sin sentido, reportada anteriormente c.178C> T, p.Arg60Ter y una variante de desplazamiento del marco de lectura (c.360_363delCAAA, p.Asn120LysfsTer32) confirmada mediante secuenciación de Sanger (Kim, et al., 2021).

4.6 Glucogenosis Tipo II

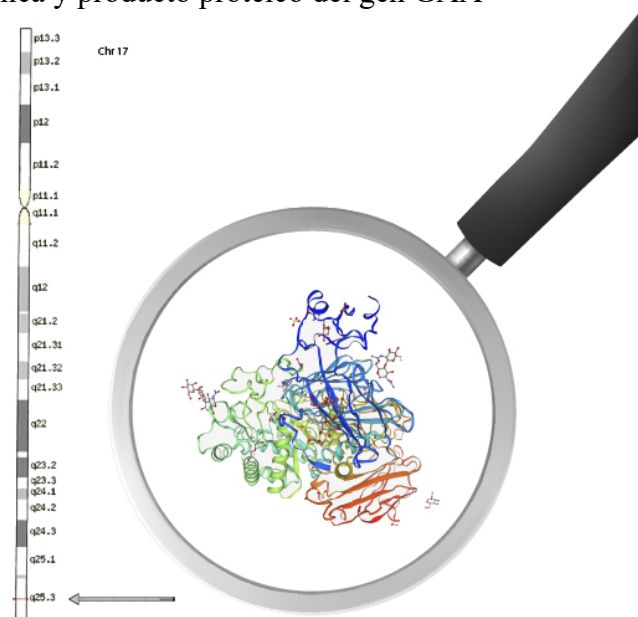
La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II (GSD2; OMIM: 232300) es una miopatía metabólica grave, de herencia autosómica recesiva que genera depósitos de glucógeno dentro del lisosoma de diversos tejidos. Conocida como enfermedad de Pompe (EP) por el medico patólogo holandés, Johannes Cassianus Pompe quien describió la idea principal de la enfermedad; almacenamiento masivo de glucógeno vacuolar en todos los tejidos tras realizar una autopsia de una niña de 7 años diagnostica con hipertrofia miocárdica idiopática en 1932 (Pompe, 1932). La enfermedad de Pompe se categoriza como temprana por su edad de aparición en la infancia y es causada por la deficiencia enzimática de la alfa-glucosidasa ácida (GAA), encargada de degradar el glucógeno en el medio ácido del lisosoma permitiendo la liberación de glucosa. En la

enfermedad de Pompe la acumulación del glucógeno lisosomal en múltiples tejidos, es letal especialmente en el tejido cardíaco y esquelético (Kohler, Puertollano y Raben, 2018).

4.6.1 Genética

Las variantes patogénicas en el gen GAA heredado de forma autosómica recesiva conducen a producto proteico nulo. Este gen se encuentra en el cromosoma 17 en la región 25.3 y codifica para la alfa glucosidasa ácida que cataliza los enlaces 1,4 y alfa 1,6 del glucógeno lisosómico, compuesta de 952 aminoácidos y hasta la fecha se han identificado más 500 variantes genéticas humanas incluyendo variantes sin sentido, inserciones, microdeleciones, cambios del marco de lectura y alteraciones en el sitio de empalme (Adhikari, 2019).

Figura 5. Ubicación genómica y producto proteico del gen GAA



Nota. Tomado de GeneCards, 2019; Information NC for B. Aldob, 2019).

4.6.2 Fisiopatología de la glucogenosis tipo II manifestaciones clínicas de la glucogenosis tipo II

Actualmente no se ha descrito el mecanismo preciso que explique como la acumulación de glucógeno lisosómico genera el deterioro de las células musculares (Morales y Anilkumar, 2021). Sin embargo, la compleja naturaleza de la enfermedad de Pompe se ha expandido más allá del metabolismo del glucógeno lisosomal, se conoce que las anomalías de la autofagia repercuten en diversas células musculares afectadas por la enfermedad de Pompe e incluso se especula que esto interfiere en los tratamientos de remplazo enzimático, lo que sugiere que existen otros procesos posteriores a la acumulación de glucógeno que explican la fisiopatología de Pompe (Kishnani, Beckemeyer y Mendelsohn, 2012). Análisis de biopsias en pacientes no tratados con EP demostraron la presencia de enormes lisosomas sin bordes claros expandidos, lo que es una característica principal que apoya la hipótesis de la ruptura lisosomal que provoca la liberación de glucógeno y enzimas líticas en el citoplasma que promueven la destrucción muscular (Lim, Li y Raben, 2014). Además, de la disrupción en el flujo autofágico coexiste otra anomalía en los pacientes con EP no tratados evidenciado en biopsias musculares y son las grandes estructuras autofluorescentes de forma irregular que se encuentran el 75% de las fibras musculares ubicadas generalmente en el área de acumulación de autofagia y autolisosomas formados por fusión autofagosomal-lisosomal (Lim, Li y Raben, 2014), a los cuales se les denomina lipofuscina. Este es un lipopigmento que se compone de agregados de proteínas no degradables altamente reticulados, lípidos, carbohidratos y metales, especialmente hierro (Terman, Kurz, Navratil, Arriaga y Brunk, 2010). La acumulación intralisosómica de lipofuscina en células diferenciadas terminalmente como neuronas, epitelio pigmentario de la retina, miocitos cardíacos y células

musculares son signos característicos de daño oxidativo y envejecimiento celular (Feeney, et al., 2014).

Sumado a ello, el papel fundamental de la autofagia y los lisosomas en la degradación mitocondrial, la disminuida capacidad de los lisosomas en estos organelos y la acumulación progresiva de lipofuscina conduce a la inadecuada rotación de la autofagia o flujo autofágico mitocondrial, lo que a su vez da a lugar generaciones reactivas de oxígeno, daño mitocondrial y formación de proteínas oxidadas, afectando el tráfico de enzimas lisosomales recién sintetizadas, decreciendo aún más la capacidad de degradación de los lisosomas, ocasionando en la célula un círculo vicioso de daño oxidativo mitocondrial y aumento progresivo de depósito lisosómico de lipofuscina, lo que se conoce como “teoría del envejecimiento del eje mitocondrial-lisosómico” (Lim, Li y Raben, 2014).

4.6.3 Manifestaciones clínicas de la glucogenosis tipo II

Aun así, la enfermedad de Pompe se divide ampliamente según la edad de aparición: de inicio infantil (IOPD) o de inicio tardío (LOPD), que se distinguen por la gravedad clínica y la edad de inicio (Byrne, et al., 2011). La enfermedad de Pompe afecta a los individuos portadores de todas las edades con diferentes grados de severidad, sumando al amplio espectro fenotípico que también se puede sub clasificar en función de los síntomas y la presencia o ausencia de miocardiopatías (Kohler, Puertollano y Raben, 2018).

La enfermedad de Pompe clásica de aparición infantil (EIOP) es la presentación más grave, con una edad de aparición ≤ 12 meses acompañado de miocardiopatía hipertrófica rápidamente progresiva, obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotonía y debilidad muscular, dificultad respiratoria con pérdida progresiva, problemas de alimentación y macroglosia; la

principal causa de muerte son las insuficiencia cardíaca y respiratoria, lamentablemente solo un pequeño porcentaje de los pacientes no tratados tiene una expectativa de vida mayor al año primer año de edad (Kohler, Puertollano y Raben, 2018). A diferencia de la enfermedad de Pompe clásica, la forma no clásica presenta una sintomatología similar a diferencia de una miocardiopatía menos grave, donde, la principal preocupación es de la debilidad muscular severa que provoca insuficiencia respiratoria si no se dé un tratamiento oportuno (Mccall, et al., 2018).

4.6.4 Variantes patogénicas asociadas a glucogenosis tipo II

Al igual que otros EIM su incidencia varía según la etnia y la región; se estima que la aparición de esta enfermedad en afroamericanos es de 1/14.000, 1/40.000, para los norteamericanos y 1/ 8684 a 138.000 en todo el mundo (Schoser, et al., 2017). En Colombia hasta el 2013 solo se habían reportado 24 casos de glucogenosis tipo II, para este año Castrillón-Castrillón, et al., que mediante una muestra de sangre cuantificaron la actividad de la alfa glucosidasa ácida, con un resultado de actividad enzimática <16% y porcentaje de inhibición de alfa glucosidasa > 86,5%, para dar el diagnóstico a un paciente pediátrico de 5 meses de edad, sin embargo, para este reporte de caso no se realizó la prueba molecular, debido a fallecimiento por causa de una falla ventilatoria asociada a sepsis, antes del inicio de su tratamiento (Castrillón y Velasco, 2015). Para la región latinoamericana la prevalencia glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe es desconocida (Arias, Gómez, Fernández y Celis, 2016), ahora, S. Arias et al. (2016), en Caracas Venezuela describieron un paciente masculino lactante menor de siete meses de edad con un cuadro clínico de bronquiolitis recurrente desde los tres meses, problemas de crecimiento, cuadro de neumonía, padres consanguíneos y antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca de la hermana a los cuatro meses; encontrando una variante patogénica en el gen GAA c.2237G>A;

p.Trp746Ter al realizar las pruebas moleculares para el diagnóstico de EP(Arias, Gómez, Fernández y Celis, 2016).

Estudios con una población con un mayor número de casos realizados por Reuser, et al, (2019), informaron sobre el número, la naturaleza, la frecuencia y la distribución geográfica de las variantes patogénicas del gen GAA, en 1.079 pacientes elegibles, donde, encontraron 2.075 variantes de GAA y 80 variantes novedosas únicas localizadas en todo el gen, en un total 73 en exones y 7 en intrones, de las cuales, la sustitución de sentido erróneo fue el tipo de variante más informado, representando el 40,0% de las 80 variantes novedosas, seguido de las variantes de desplazamiento de marco 33,8%. (Reuser, et al., 2019).

Además a ello, Reuser, et al., (2019), encontraron que en general hay cinco variantes con una alta frecuencia en el registro más grande de Pompe siendo la variante c.2560C> T es la más común a nivel mundial y asimismo, en América del Norte, América Latina y Europa se encuentra entre las cinco más comunes; la variante c.1935C> A, fue la segunda más común a nivel mundial y la más común en Asia-Pacífico; c. - 32-13T> G es la variante informada con más frecuencia a nivel mundial, al igual que, en Europa y América del Norte (140). Ese mismo año en el continente asiático Ngiwsara, et al. (2019), en una población de doce pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil, mediante amplificación por PCR y secuenciación directa de Sanger del gen GAA reportaron cuatro variantes nuevas: c.876C> G (p.Tyr292X), c.1226insG (p.Asp409GlyfsX95), c.1538G> A (p.Asp513Gly), c.1895 T> G (p.Leu632Arg), y un alelo raro reportado previamente de significado incierto: c.781G> A (p.Ala261Thr) demostrando en estas variantes una actividad enzimática <1% de lo normal en GAA al realizar una transfección transitoria en células COS-7 para verificación funcional de la calidad y cantidad del producto proteico (Ngiwsara, et al., 2019). Además, Ngiwsara, et al. (2019), utilizaron el software bioinformático PyMOL Molecular

Graphics System para describir las características estructurales alteradas en la proteína GAA basado en las nuevas variantes identificadas (Ngiwsara, et al., 2019).

En ese mismo continente al sur de Asia Ullah, et al. (2020), describieron dos familias afectadas por la enfermedad de Pompe, encontraron dos variantes nuevas y poco frecuentes en la población paquistaní. Así, describieron una variante homocigótica de sentido erróneo p.Arg854Gln en una de las familias y una única variante heterocigótica p.Asn925His en familia diferente que segregaban según el fenotipo de la enfermedad (Ullah, et al., 2020).

Los análisis *in silico* predijeron que las variantes tendrían efectos nocivos sobre la estructura de la proteína, ya que, al utilizar el software bioinformático ProteinPredict demostraron que los cambios de p.Arg854Gln y p.Asn925His afectan la composición de la estructura secundaria de la proteína normal y que la condición heterocigótica compuesta predicha con c.2773 A> C (p.Asn925) una de las familia era más perjudicial (Ullah, et al., 2020).

De Faria, et al, (2021), realizaron una actualización la base de datos; Pompe disease GAA variant database al incluir 226 variantes nuevas asociadas a la enfermedad de Pompe que se publicaron hasta 2020, encontraron que las variantes c.1726G>A; p.Gly576Ser, 2065G>A; p.Glu689Lys presentaban una frecuencia de alelos menores (MAF) de un 14% y 23% en Asia oriental respectivamente (Faria, et al, 2021).

Además, realizaron estudios de expresión para las nuevas variantes más comunes de sentido erróneo para predecir la gravedad de las nuevas variantes, en donde las variantes: c.307T> G (p.Cys103Gly), c.655G> A (p.Gly219Arg), c.670C> T (p.Arg224Trp), c.1655T> C (p.Leu552Pro), c.1798C> T (p.Arg600Cys), c.1597T> C (p.Cys533Arg) y c.309C> G (p.Cys103Trp), anularon completamente la actividad enzimática de GAA después de los ensayos de transfección en cultivos celulares (COS-7). No obstante, De Faria, et al., (2021), en esta

actualización de variantes realizadas también incluyeron una re categorización de variantes de secuencia común que presentan un MAF > 67% en la población mundial que no causan la enfermedad de Pompe, como es el caso de las variantes c.547-67C> G (rs8069491) y 547-39T> G (rs12452721) (Faria, et al, 2021).

En un estudio retrospectivo realizado por Huang, et al. (2021), reportaron en una población de 57 pacientes diagnósticos con enfermedad de Pompe desde 1 de enero de 2010 hasta el 31 de mayo de 2020, 47 variantes diferentes en el gen GAA de las cuales tres variantes: c.797C> T, c.1109G> A y c.1757C> no se habían reportado hasta la fecha del estudio y las variantes c.1935C> A y c.2238G>C 21,9% y 13,2% fueron las variantes más frecuentes respectivamente (Huang, et al., 2021). Huang YL et al también estimaron la tasa de portadores de variantes patogénicas en el gen GAA entre niños sanos que fue de 24/2395, lo que les permitió calcular una incidencia estimada de enfermedad de Pompe en esta población asiática de 1/40 000 aproximadamente (Huang, et al., 2021).

4.7 Deficiencia del transportador de glucosa 1

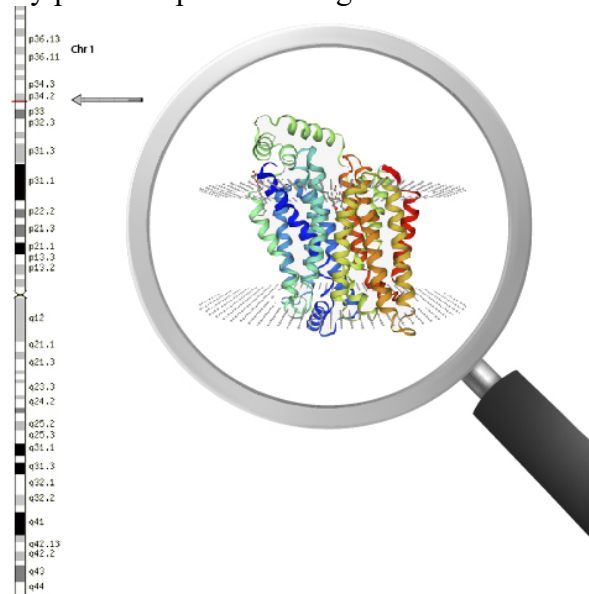
La glucosa es el principal sustrato alimenticio para el cerebro, necesaria para sus necesidades energéticas y fisiológicas como el aumento de tamaño y generación de nuevas conexiones sinápticas en el periodo posnatal (Prebil, Jensen, Zorec y Kreft, 2011). La neuroglucopenia es la escasez de glucosa cerebral durante los primeros meses de vida, privando al cerebro de energía y deteniendo el desarrollo neuronal, este escenario se replica en el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (DS Glut1; OMIM: 606777). Todos los pacientes con DS Glut1 presentan niveles reducidos de glucosa en el líquido cefalorraquídeos acompañado de

niveles bajos de lactato en sangre (Leen, et al., 2013). En 1998, se demostró que alteraciones en el gen de la familia de transportadores solutos 2 miembros 1 (SLC2A1) se correlacionaba con bajos niveles de GLUT1, desencadenando SD GLUT1 (Cura y Carruthers, 2012). La mayoría de las alteraciones en el gen SLC2A1 son adquiridos de novo, a pesar de ello, se pueden heredar de manera autosómica dominante y en pocas ocasiones se han observado un patrón autosómico recesivo resultantes en heterocigotos compuestos (Rotstein, et al., 2010), en los cuales, se observa actividad Glut1 residual; la ausencia total de la proteína nunca ha sido reportada y, en consonancia con su expresión generalizada y función de mantenimiento, sería embrionariamente letal, que gracias a la identificación genética de SD Glut1 el diagnóstico de la enfermedad es más preciso teniendo en cuenta que hay tratamientos que puede aminorar la severidad del curso de la enfermedad (Rotstein, et al., 2010). Se estima que la incidencia en países como EE.UU es 1/75.000 nacimientos vivos y una prevalencia mundial de 1/105.000 de pacientes con DS Glut1 (Fiest, et al., 2017).

4.7.1 Genética

El gen SLC2A1 por sus siglas en inglés (*Solute Carrier Family 2 Member 1*) miembro 1 de la familia de portadores de solutos 2, codifica la proteína GLUT-1 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 en la banda citogenética 34.2 compuesto por 492 aminoácidos y su producto proteico es el portador de energía más importante del cerebro: presente en la barrera hematoencefálica y asegura el transporte facilitador e independiente de la energía de glucosa al cerebro (Hanci, et al., 2018).

Figura 6. Ubicación genómica y producto proteico del gen SLC2A1



Nota. Tomado de GeneCards, 2019; National Center for Biotechnology Information, 2015)

4.7.2 Fisiopatología de la deficiencia del transportador de glucosa 1

La sintomatología clínica de la enfermedad parte de la comprensión de importancia del transporte de glucosa en el cerebro, que es facilitado por Glut1. El gasto energético en el cerebro es bajo durante el desarrollo fetal, el cual, aumenta de manera línea en el momento del nacimiento y alcanzando su punto máximo a los tres años, es por esto que, el riesgo de manifestaciones clínicas aumentan durante la infancia y la niñez temprana (Wang, Pascual y De Vivo, 2018). El margen de seguridad y eficiencia para el transporte de glucosa, a través de la barrera hematoencefálica para cumplir los requerimiento metabólicos y energéticos cerebral es estricto, debido al fenotipo y la gravedad de la sintomatología varía según la actividad enzimática, donde 75%-65% de la actividad enzimática de traduce a un fenotipo leve con epilepsia, discinesias y ataxia y una actividad del 60%-25% se correlaciona con un fenotipo más severo (Garone, et al., 2020).

Estudios en murinos con Glut1 DS han demostrado alteraciones en la microvasculatura cerebral provocado por la haploinsuficiencia de Glut1 que detiene la angiogénesis cerebral dando como resultado una microvasculatura cerebral relativamente diminuta, lo cual es coherente, puesto que, la expresión de Glut1 es particularmente abundante en las células endoteliales del cerebro y su importancia en la unión de un subconjunto de estas células – células de la punta endotelial para la expansión de la microvasculatura (Tang, et al., 2017). Se especula que la combinación de Glut1 reducido (~ 50%) en las células endoteliales cerebrales y menos capilares cerebrales privara al cerebro de los recursos energéticos necesarios, para establecer correctamente sus circuitos, aunque no es claro cómo ocurre exactamente esto, se ha descrito que el tamaño del cerebro Glut1 DS se reduce significativamente, lo que está relacionado con la microcefalia (Tang, et al., 2021).

4.7.3 Manifestaciones clínicas de la deficiencia del transportador de glucosa 1

Las manifestaciones clásicas de la enfermedad se caracterizan por un amplio espectro de convulsiones; tónica generalizada, focal, atónica, mioclónica, epilepsia paroxística inducida por el ejercicio, y ausencia atípica, donde en algunos neonatos los movimientos episódicos anormales de los ojos y la cabeza son indicio del inicio de las convulsiones (De Giorgis y Veggiotti, 2013). Otras manifestaciones como la discinesias y coreoatetosis paroxística con espasticidad, trastornos paroxísticos no epilépticos, distonia, ataxia intermitente y hemiplejia alternante son parte del fenotipo del SD Glut1 (De Giorgis y Veggiotti, 2013). Las anormalidades del movimiento característicos enmarcan la aparición de ataxias, distonías y coreas, que pueden ser continuo, influenciado por factores ambientales como el ayuno o el estrés por episodios infecciosos. A largo plazo, se ha descrito que los pacientes con SD Glut1, también presentan un espectro variado de la

gravedad del deterioro cognitivo que va desde problemas del aprendizaje hasta discapacidad intelectual grave (Wang, Pascual y De Vivo, 2018; Pearson, et al., 2013).

4.7.4 Variantes patogénicas asociadas a DS Glut1

No existen estimaciones concretas de la incidencias y prevalencia de DS Glut1, puesto que, se han informados casos en todo mundo sesgados por el conocimiento médico de la patología misma, sin embargo, algunos autores han estimado la prevalencia de esta patología para propia población tal es el caso de Jan Larsen, et al. (2015), estimaron la prevalencia del síndrome de deficiencia de GLUT1 en Dinamarca es de 1/83.000, al tomar todos los pacientes diagnosticados con DS Glut1 en los departamentos de pediatría y genética clínica más importantes de Dinamarca (Larsen, et al., 2015). En la deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (DS Glut1) es posible identificar variantes patogénicas en heterocigosidad en el gen SLC2A1 en el 81% - 89% de los casos gracias al análisis genético, en relación al 11% -14% de los casos se deben confirmar mediante análisis de delección/duplicación específico (Klepper, et al., 2020). Sumado a ello, en américa latina son pocos los reportes de casos de paciente con DS Glut1, el estudio más reciente en pacientes de habla hispana con confirmación molecular fue realizado por V. Cornejo E et al., (2007) en chile al reportar una variante de tipo delección 969 kb, C971T, ubicada en el exón 6, de gen SLC2A1 que ocasionó todo el espectro fenotípico clásico de DS Glut1 (Cornejo, et al., 2007). Jan Larsen et al., no solo calcularon la prevalencia de la enfermedad en su país, sino también, encontraron seis variantes raras en el gen SLC2A1 en familias autosómicas dominantes en diversas formas de epilepsia, una de las variantes anteriormente reportada c.667C> T, p.Arg223Trp, tres variantes con cambio de sentido que alteraron los aminoácidos conservados evolutivamente,

c.696G>A; p.Arg232His, c.667C>T; p.Arg223Trp, c.641T> C; p.Leu214Pro, una delección intrónica c.679 + 25_680-43del no reportada en Exome Variant Server ni en la base de datos ExAc, una delección por desplazamiento de marco de lectura c.17del; p.Lys6Argfs * y una variante sin sentido c.143G> A; p.Trp48 * que para estas dos últimas, desencadenan la desintegración del ARN mensajero, además, evaluaron la disfuncionalidad proteica con programas bioinformáticos como PolyPhen2 y SIFT (Pearson, et al., 2013).

Para el 2018, en el sureste de Europa Nevyana Ivanova et al., reportaron en una población treinta y ocho pacientes búlgaros con diferentes formas de epilepsia genética generalizada, tres variantes novedosas del gen SLC2A1, una variante de sustitución del aminoácido c.480C>A; p.His160Gln, otra que ocasionó el truncamiento c.1078C>T; p.Gln360 * y una microdelección de 164,26 Kb en la región del cromosoma 1p34.2 que abarcaba los exones 2 al 10 del gen SLC2A1 (Cornejo, et al., 2007).

En el mismo continente, estudios realizados por Soto-Insuga, et al. (2019), en una cohorte de 43 pacientes españoles de varios hospitales de Madrid, presentaron dos variantes patogénicas asociadas a las características clínicas en DS Glut1, que mediante secuenciación de Sanger y análisis de amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple, encontraron una variante patogénica de novo del sitio de empalme c.115-2G>A y una variante heterocigota c.847C> T, p.Gln283Ter (rs587784397) reportada anteriormente con una significancia patogénica en la base de datos *clinvar* (Soto, et al., 2019). De igual forma, en el continente Europeo en Italia, Milán, Barbara Castellotti et al. (2019), realizaron un estudio retrospectivo por historia clínica de todos los pacientes que fueron sometidos al cribado genético de alteraciones de SLC2A1 entre enero de 2005 y diciembre de 2016, analizando 354 pacientes de los cuales reportaron 19 pacientes portadores con variantes patogénicas y cinco variantes nuevas hasta la fecha c.1278delG+1delG,

c.1177G>A; p.Glu393Lys, c.692T>C; p.Leu231Pro, c.85_89delAACAC; p.Trp29fs*57 y C.26C>T; p.Thr9Met con el objetivo de resumir y correlacionar las características clínicas y las variantes patogénicas en SLC2A1 de los pacientes portadores (Castellotti, et al., 2019).

Por otro lado en Asia, en estudios realizados por Takahashi, S et al. (2020), identificaron 37 pacientes que portaban variantes patogénicas de SLC2A1, de las cuales 24 variantes reportadas anteriormente, 12 variantes nuevas y una delección genética completa, de las cuales una 19 sin sentido, 5 sin sentido, 9 cambio de marco, uno en marco, un sitio de empalme y una variante de inicio de traducción, Takahashi, et al. (2020), describieron la transmisión fue autosómica dominante en la mayoría de los DS Glut1, a excepción de los pacientes gemelos monocigóticos que compartían la variante de novo c.742_743delAG.ya que, entre las variantes identificadas, 28 se produjeron de novo y 9 se heredaron de 11 pacientes familiares pertenecientes a cuatro familias en las que al menos 2 miembros de la familia tenían Glut1DS (Takahashi, et al., 2020).

4.8 Deficiencia glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los eritrocitos humanos son especialmente vulnerables a las especies reactivas de oxígeno (ROS), debido a su papel en el transporte de oxígeno y su incapacidad de hacer recambio de proteínas celulares como células maduras (Liu, et al., 2020). De aquí, la importancia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), la cual, se encuentra en el citoplasma de todas las células del cuerpo y en los eritrocitos juega un papel fundamental al prevenir el daño celular, proporcionando defensas ante los ROS mediante la formación de NADPH a partir de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) (Liu, et al., 2020). En personas con deficiencia hereditaria de G6PD solo se pueden producir cantidades limitadas de NADPH dejando expuesto a los glóbulos rojos

expuestos antes los efectos nocivos de las especies reactivas de oxígeno, desencadenando episodios hemolíticos graves y en recién nacidos hiperbilirrubinemia extrema y encefalopatía por bilirrubina (Chu, et al., 2018). Hasta la fecha se estima que 500 millones de personas en todo el mundo portan un alelo deficiente para el gen G6PD pronosticando una prevalencia desproporcionadamente alta, especialmente en zonas tropicales y subtropicales. Por ser un evento de interés público, a nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha categorizado la deficiencia de G6PD en cinco categorías según la actividad enzimática y la severidad de la enfermedad (Liu, et al., 2020).

4.8.1 Genética

El gen G6PD se encuentra mapeado en el cromosoma Xq.28, por lo tanto, su herencia es ligada al cromosoma X (Zahedpasha, et al., 2013). Este gen está compuesto por 13 exones y 12 intrones que codifican 515 aminoácidos y gracias a su estructura molecular pueden ocasionarse diversas variantes genéticas que cambian la estructura de la proteína, lo que reduce su actividad o la cantidad de enzima producida y se han caracterizado más 200 variantes patógenas puntuales, en su mayoría que afectan un solo nucleótido (Zahedpasha, et al., 2013). Es importante aclarar que, ninguna de las variantes patógenas observadas en humanos han causado la inactivación completa de G6PD, debido que, esto sería letal para el feto en el desarrollo embrionario (Lauden, et al., 2019).

kernicterus acompañado de letargo, somnolencia extrema, tono muscular deficiente y en contados casos pueden desarrollar ictericia con altos niveles de bilirrubina en sangre (Richardson y O'Malley, 2021). En adultos los síntomas más frecuentes son anemia hemolítica seguido de otras manifestaciones como palidez, ictericia, fatiga, esplenomegalia y orina oscura (Richardson y O'Malley, 2021).

4.8.4 Variantes patogénicas asociadas a G6PD

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (D-G6PD) es una importante eritroenzimopatías en la vía de las pentosas fosfato y se considera la afección enzimática más común en los glóbulos rojos ya que afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo y se hereda como un trastorno ligado al cromosoma X (Devendra, et al., 2020). Se han descrito más de 300 variantes del gen G6PD en D-G6PD y han sido categorizadas en cinco clases, desde la Clase I a la Clase V, por la OMS basándose en el fenotipo bioquímico y las manifestaciones clínica (Vela, et al., 2021). Dentro de la clase I para D-G6PD se encuentra la variante de volendam (C514T), caracterizada por una deficiencia grave y asociada con anemia hemolítica no esferocítica crónica, para la clase II, se ha descrito la variante mediterránea (C563T), que da como resultados una actividad enzimática inferior al 10%, lo que provoca los síntomas y crisis más frecuentes, en la clase III, se incluye las variantes del gen G6PD A (A376G), A- (G202A / A376G), G6PD Asahi (G202A), que produce una actividad enzimática que varía del 10 al 60% y los pacientes suelen ser asintomáticos, pero la relevancia clínica es la expresión de crisis hemolíticas inducidas por medicamentos, en la clase IV, se encuentra la variante de São Borja (G337A), que tiene entre el 60 y el 150% de la actividad enzimática normal, sin manifestaciones clínicas y por último, en la clase V que tiene una actividad enzimática aumentada (> 150%), se ha descrito solo una vez la

variante de Hektoen, en 1969, siendo los genotipos más comunes A376G, que tiene una actividad enzimática normal; G202A, que presenta del 10 al 60% de la actividad enzimática normal; y C563T, con un 7% de actividad normal (Pereira, et al., 2019).

La deficiencia de G6PD no ha sido estudiada de manera exhaustiva en América Latina, de igual manera, en Colombia son pocos los estudios moleculares asociados a G6PD (Carmona, et al., 2008), el estudio molecular más reciente fue realizado por S. Valencia, I., et al en 2016 en 426 personas pertenecientes a poblaciones endémicas de malaria en la costa del Pacífico de Colombia, donde la variante del gen G6PD c.376 A> G y c.202 G> A fue identificada en 10 hombres homocigóticos y siete mujeres, cuatro heterocigotos y tres homocigotos asociadas a alteraciones de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Valencia, et al., 2016). En el mismo continente en México V. Martinez-Rosas, M., et al en 2020 caracterizaron funcional y bioquímicamente la variantes más frecuentes del país, las cuales incluían sustituciones de un solo nucleótido Asn126Asp, Asn126Tyr, Arg387Cys , y Asn126Asp + Arg387Cys, demostrando en estas cuatro variantes mediante estudios *in silico* e *in vitro*, alteraciones en la actividad catalítica, estructura secundaria y estabilidad global y cambios en la estructura tridimensional (3D) de la proteína con respecto a la enzima y su actividad salvaje (Martínez, et al., 2020).

Un estudio con una población mayor realizado por Yongqing Tong., et al, (2020), en una población de mil quinientos sesenta y cinco bebés con ictericia patológica, reportaron 9 tipos de variantes de G6PD y una nueva variante de sentido erróneo; c.1118 T> C; p.Phe373Ser en el exón 9 del gen G6PD en tres familias en donde la nueva variante demostró una actividad disminuida de G6PD (Yongqing, et al, 2020). En 2020 A. Chaves, S., et al, reportaron en un paciente de 19 meses con anemia hemolítica no esferocítica crónica, sin antecedentes familiares de anemia, ictericia u orina oscura una variante en el gen G6PD que no se había informado anteriormente

(Lak, et al., 2017). Mediante la secuenciación de Sanger encontraron una variante hemiciigótica encontrada en el último nucleótido del exón 7 (NM_001042351.2: c.770G> A, hg19: chrX g.153762250C> T), la cual según los autores conduce al cambio de aminoácido p.Arg257Gln afectando la secuencia de empalme del donante consenso. Además, la variante c.770G> A se definió como de novo con prueba de maternidad confirmada y clasificado como probable patógeno de acuerdo con las pautas del American College of Medical Genetics (Lak, et al., 2017)

En Asia occidental M. Alagoz, N., et al en 2020 reportaron un caso anemia hemolítica por deficiencia de G6PD en un niño de 8 años con variación en el gen G6PD mediante análisis de exoma completo encontrando la variante hemiciigótica de c.653C> T; p.Ser218Phe causando la deficiencia de la actividad enzimática y el cuadro anémico (182). En el mismo continente en un programa de cribado neonatal Tang, et al. (2020), en 377 casos con resultados positivos en el tamizaje de G6PD encontraron 15 variantes informadas previamente en literatura, siendo las variantes c.1388G>A (35.07%), c.1376G>T (32.13%), c.95A>G (12.72%), c.871G>A (8.32%), c.1024C>T (4.08%) y c.392G> T (2.28%), lo que representaron el 94.62% de todos los alelos presentes en los neonatos con G6PD (Tang, et al., 2020). De igual manera, en el sur de China, Suwapat Sathupak, et al. (2021), encontraron las mismas variantes; c.1388G>A y c.1376G>T en el 11,8% de los pacientes con deficiencia de G6PD, que para los autores es consistente con su línea de ascendencia históricamente cercana a un efecto fundador que se produjo durante la migración transfronteriza de China a Tailandia (Sathupak, et al., 2021).

Liu, C., et al. (2021), verificaron la expresión exógena en células HEK-293 del producto proteico de la variante c.697G>C en el gen G6PD, la cual fue significativamente menor que la G6PD de tipo salvaje (Wada, et al., 2019). Además, Utilizaron distintas líneas celulares que expresaron la variante c.697G> C de forma endógena, confirmando el papel deteriorante de la

variante en su actividad enzimática, determinando su papel patogénico de la deficiencia de G6PD (Wada, et al., 2019).

4.9 Variantes genéticas

Según Lemke JR, et al, la definición de variante es cualquier cambio heredable en la secuencia de nucleótidos en el DNA (Jackson, Marks, May y Wilson, 2018). Estas variantes se describen al comparar la secuencia de DNA de un individuo o población de interés, con el genoma de referencia humano, donde pueden existir dos o más versiones diferentes de la misma variante a lo que se le denomina alelo que al analizar una gran cantidad de genomas humanos es posible calcular la frecuencia con la que prevalece un determinado alelo, que puede ser de frecuencia menor (MAF) o por el contrario, si está presente en al menos el 1% de la población se le designa la terminología de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (Jackson, Marks, May y Wilson, 2018). Igualmente son las diferencias o variación genómica, es decir entre los diferentes genomas, las que representan un impacto significativo en la salud.

4.9.1 Tipos de variantes

Las variaciones de un solo nucleótido (SNV) son las de mayor frecuencia en el genoma humano, estas solo afectan a un solo par de bases que dependiendo de su prevalencia poblacional pueden o no ser SNP. Los polimorfismos son los responsables de la variabilidad entre individuos, debido que, ocurren cada 300 pares de base en promedio, sin embargo, también se han tomado

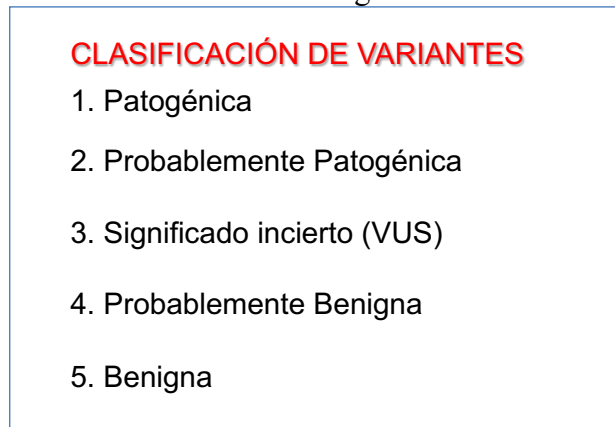
como marcadores o factores de riesgo para la investigación de genes asociados a enfermedades (Zarrei, et al., 2015; Johnston, Keats y Sherman, 2019).

Otras variaciones comunes en el genoma son las inserciones y deleciones o también llamadas indels, las cuales, pueden abarcar hasta 1000 pares de bases, y son más frecuentes en el genoma las indels más pequeñas (Sehn, 2015).

Poblacionalmente las variaciones estructurales (SV) también pueden darse con cierta frecuencia, a pesar de que, son cambios que afectan fragmentos de DNA de más 1000 pares de bases que pueden presentarse en forma de inversión, deleciones de gran tamaño, translocaciones y variantes de numero de copia (CNV) que pueden contener varios genes completos (Jackson, et al., 2018; Mahmoud, et al, 2019). También es necesario resaltar que las SV aportan hasta un 1,5% de la variación genómica entre individuos (Heath, 1988). Al igual que los SNV si su frecuencia poblacional alcanza el 1% se denominan polimorfismos de numero de copia (CNP), asimismo, diferentes estudios han demostrado la importancia de estas variantes en la divergencia de la funcionalidad génica entre poblaciones (Sudmant, et al, 2015; Sedlazeck, Lee, Darby y Schatz, 2018).

Resulta de gran importancia entender los efectos que pueden causar las variaciones genéticas, para ello el *American College of Medical Genetics* (ACMG) ha desarrollado pautas para clasificación de estas variantes según su impacto o significado clínico para su correlación con el fenotipo o afección presente en un individuo o población, las cuales pueden ser clasificadas en: variante patogénica (VP), variante probablemente patogénica (VPP), significado incierto (VUs), variante probablemente benigna (VPB) y variante benigna (VB) (Richards, et al., 2005).

Figura 8. Pautas para clasificación de estas variantes según ACMG



4.9.2 Variantes de pseudodeficiencia

Las variantes de pseudodeficiencia son causada principalmente por cambios no patogénicos en el gen correspondiente, lo cuales conducen a la labilidad *in vitro* de la molécula de enzima, mientras que *in vivo* la enzima conserva su actividad funcional (Olkhovych y Gorovenko, 2016). Las variantes de pseudodeficiencia normalmente genera un producto proteico alterado pero que no causa enfermedad, en el caso de las enfermedades de depósito lisosomal existen algunos ejemplos de alelos de pseudodeficiencia que se encuentran en varios trastornos, incluida la enfermedad de Pompe (Mashima y Okuyama, 2017) y a menudo la presencia de alelos de pseudodeficiencia son obstáculos importantes que afectan negativamente los programa de tamizaje neonatal debido a la detección incorrecta de personas con pseudodeficiencia como falsos positivos (Sawada, et al., 2021).

4.10 Bioinformatica

El entendimiento de las variantes genéticas día a día está en evolución y cambio, debido que, aún hay un gran número de variantes con de significado incierto lo que implica el uso de

enfoques bioinformáticos capaces de analizar y organizar la gran cantidad de datos provenientes de los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y dar claridad sobre el efecto y la clasificación de dichas variaciones (Perezleo, et al., 2003). Para ello existen herramientas *in-silico* como los programas de predicción computacional, disponibles comercial o públicamente que ayudan a la interpretación y clasificación de variantes y su uso depende de los algoritmos que utilizan, ya sea para la predicción de la función cambios sin sentido, la conformación estructural de la proteína o predicción en afecciones en los sitios de empalme (Kircher, et al., 2014). Diversos estudios han determinado exitosamente el rendimiento de estos software de predicción al comprar y evaluar su poder de predicción de variantes causantes de enfermedades comunes (Thompson, et al. 2013; Hicks, Wheeler, Plon y Kimmel, 2011). Dentro de los software más utilizados por los laboratorios se encuentran, PolyPhen2 (Adzhubei, et al., 2010), SIFT (Kumar y Henikoff, 2009) y MutationTaster (Schwarz, et al., 2010) por su funcionalidad de predecir e interpretar variantes de tipo no sinónima. Sin embargo también hay software específicos para analizar cambios en los sitios de empalme a nivel intrónico y exónico como GeneSplicer (Jian, Boerwinkle y Liu, 2014). La ACMG recomienda el uso de diverso software para la clasificación e interpretación de las variantes, debido que, cada programa predictor posee diferentes fortalezas y debilidades dependiendo del algoritmo, incluso la variabilidad del rendimiento puede presentarse según la secuencia de genes o proteínas analizadas (Richards, et al., 2015).

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo transversal, donde se identificó, determinó y clasificó genómica y bioinformáticamente las variantes de los genes GALT, GALK1, ALDOB, GAA, SLC2A1 y G6PD asociadas a galactosemia tipo I y II, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad de Pompe, deficiencia del transportador de glucosa I, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, encontradas en una población del Suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados clínica y/o paraclínicamente con EIM de los carbohidratos.

5.2 Población de estudio

Para el presente estudio se tomaron los resultados obtenidos de la secuenciación del exoma completo de 320 pacientes sin diagnóstico clínico y/o paraclínico de EIM de los carbohidratos del Suroccidente Colombiano, pertenecientes a la base de datos del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali), con firma previa de consentimiento y asentimiento informado para uso de datos.

5.2.1 Criterios de inclusión

Resultados de exomas completos de pacientes sin diagnóstico clínico y/o paraclínico de EIM de los carbohidratos pertenecientes a la base de datos del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali).

- Pacientes originarios de regiones del Suroccidente colombiano.
- Todos los pacientes que firmaron un consentimiento informado para el uso de datos.

5.2.2 Criterios de exclusión

Pacientes que no firmaron el respectivo consentimiento- asentimiento informado para toma de muestra y uso de datos para futuros estudios.

5.3 Revisión de la literatura

Para la selección de los genes asociados a EIM de los carbohidratos, se realizó una revisión de literatura en las bases de datos: Scopus, PubMed y Lilacs de artículos publicados entre 2010 y febrero del 2021, los idiomas inglés, español y portugués, incluyendo artículos que hicieron referencia únicamente a errores innatos del metabolismo de los carbohidratos, proporcionaron información sobre la prevalencia, características clínicas y/o información de letalidad y que fueron realizados en humanos

La ecuación de búsqueda que se utilizó fue la siguiente:

((gene) AND (carbohydrate metabolism, inborn errors)) AND (prevalence)

Dependiendo de la base de datos, se utilizaron formas plurales de los términos de búsqueda y comillas. También se identificaron artículos adicionales, mediante una búsqueda manual de las listas de referencias de publicaciones relevantes.

No se tuvieron en cuenta aquellas publicaciones que no presentaron datos de la prevalencia de error innato del metabolismo estudiado, estudios realizados in vitro o en modelos animales, estudios sin diagnóstico claro de EIM de los carbohidratos asociado a un gen, artículos de revisión, puntos de vista y/o cartas hacia editoriales, estudios con diseño o análisis de estudio ambiguo y estudios con definiciones de casos poco claras o aplicadas de manera inconsistente

5.3.1 Extracción de datos de la revisión de literatura

Las publicaciones resultantes de la ecuación de búsqueda final se tabularon en una hoja de cálculo de Excel, por base de datos consultada, con el objetivo de organizar los resultados de arrojados por la ecuación.

5.3.2 Análisis de datos de la revisión de literatura

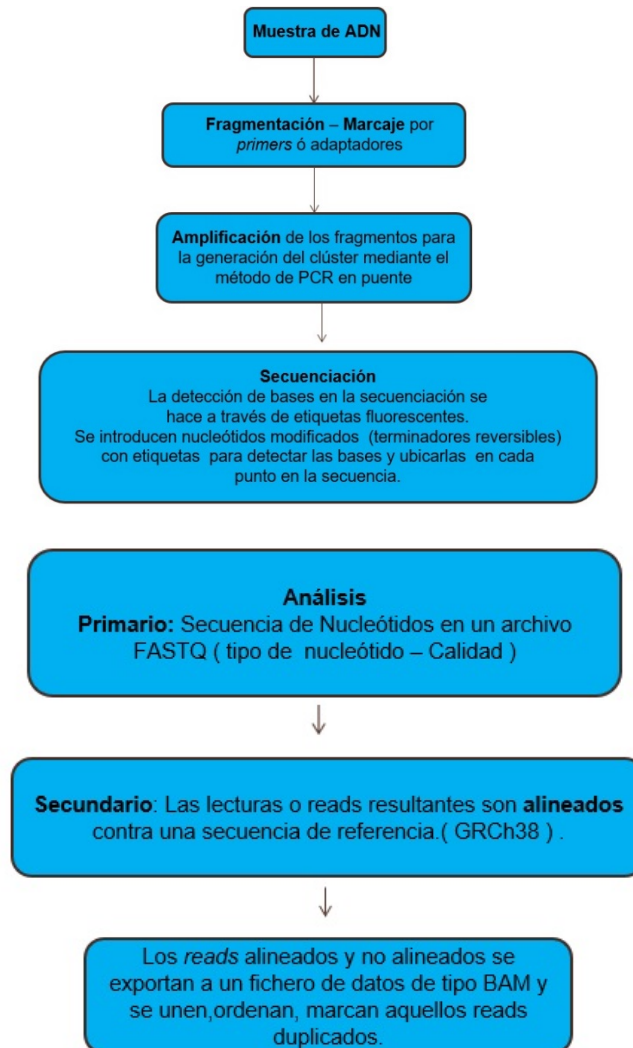
Dos investigadores realizaron la búsqueda de forma independiente y un tercer investigador corroboró la de información. Posteriormente, se registró la información relevante en una hoja de cálculo Excel para ordenar las publicaciones y resumir los principales datos.

5.3.3 Secuenciación del exoma completo

La metodología que utilizaron para la secuenciación del exoma completo declarada por el Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali) fue la extracción de sangre y posterior colección en papel de filtro e inmersión en tampón de fosfato. Extracción de DNA, mediante paquete DNeasy de Qiagen; cada muestra fue cuantificada y verificada en calidad y cantidad de ADN. Seguido se realizó secuenciación masiva de librerías Nextera TM mediante plataforma

Illumina con cobertura de 100X. Alineamiento con genoma de referencia GRCh38. La secuenciación de nueva generación mediante la plataforma *Illumina*, utilizara nucleótidos modificados con etiquetas fluorescentes. Estos nucleótidos presentan una modificación química (terminadores reversibles), que evita la unión de más de un nucleótido marcado en cada sitio de reacción, ubicando el nucleótido correspondiente en cada punto de secuencia, disminuyendo la tasa de errores en el proceso de secuenciación. Se utilizó el HiSeq 2500 machine, con longitud de lectura (2 x 150 pb), bases totales por secuenciación: 450-500 Gb, número de lectura (ciclos) realizadas (millón) 4000 y cobertura 100X. Los resultados de la secuenciación se obtendrán en archivos *varian call format* (VCF) y se pasarán por un primer filtro de interpretación y priorización, todo con el objetivo de garantizar la veracidad y la calidad de los datos genómicos obtenidos como se muestra en la figura 9.

Figura 9. Pipeline para secuenciación de exoma completo y lectura de variantes alineadas según GRCh38



Fuente: (Rubio, et al., 2020)

5.4 Análisis bioinformático

Se realizó el análisis de las variantes encontradas en los genes GALT, GALK1, ALDOB, GAA, SLC2A1 y G6PD asociados en el metabolismo de los carbohidratos mediante una extensa búsqueda en las siguientes bases de datos, con el objetivo de conocer su significado clínico:

Clinvar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Es una base de datos pública para laboratorios clínicos, investigadores y paneles de expertos que contiene informes de la evidencia encontrada entre las variantes y los fenotipos reportados basados en el nivel de confianza de la precisión de las llamadas de variantes y las afirmaciones de importancia clínica depende en gran medida de la evidencia de apoyo, por lo que esta información, cuando está disponible y es visible para los usuarios (Landrum y Kattman, 2018). De igual forma a través de esta base de datos es posible acceder a bases de datos poblacionales como Exome Aggregation Consortium (ExAC) y 1000 genomas y consultar datos de frecuencia alélicas.

Varsome (<https://varsome.com>). Es un motor de búsqueda para la variación genómica humana que recopila datos de múltiples bases como Ensembl genome browser en una sola ubicación central, en la cual también se tiene acceso a bases de datos poblacionales como gnomAD Exomas. (Kopanov, et al., 2019).

InterVar (<https://wintervar.wglab.org>). Es una software disponible en línea con lenguaje Python, para la interpretación de variantes genéticas según las guías ACMG-AMP de 2015, con una interfaz fácil de usar con un paso de interpretación automatizado y un paso de ajuste manual, útiles especialmente para abordar trastornos del desarrollo congénitos graves o de inicio muy temprano con alta penetrancia. InterVar permite cargar archivos previamente anotados en formatos delimitados por tabuladores o archivos de entrada sin anotaciones en formato VCF o formato de

entrada ANNOVAR. La ejecución de InterVar comprende dos pasos principales; primero la interpretación automática de la variante mediante el uso de los criterios de la ACMG-AMP y posteriormente, un ajuste manual de criterios específicos para reinterpretar la importancia clínica (Li y Wang, 2017).

5.5 Software bioinformático

Se utilizó programas de predicción génica como Mutation Taster, Provean, UMD Predictor, SIFT, Human Splicing Finder y POLYPHEN para determinar la patogenicidad de las variantes.

5.5.1 Functional Analysis through Hidden Markov Models

FATHMM es un software de uso gratuito que predice las consecuencias funcionales de variantes codificantes, es decir, variantes no sinónimas de un solo nucleótido y variantes no codificantes, asimismo utiliza un esquema de ponderación que atribuye puntuaciones de tolerancia más altas a los SNV en proteínas, proteínas relacionadas o dominios que incluyen una gran fracción de variantes patogénicas. Además, también es posible realizar evaluaciones de regiones no codificantes donde es probable que se encuentren también de variantes patógenas (Rogers, et al., 2018).

5.5.2 Polymorphism Phenotyping v2 (Polyphen-2)

Es una herramienta bioinformática disponible a través de un servidor web, que permite la predicción de manera automática del posible impacto de la sustitución de aminoácidos y la función de una proteína humana, en dicho cambio utilizando consideraciones estructurales y evolutivas

comparativas, ejecuta anotaciones funcionales de SNP, asigna SNP codificantes a transcripciones de genes, extrae anotaciones de secuencias de proteínas y atributos estructurales, y crea perfiles de conservación y estima la probabilidad de que la variante sin sentido sea dañina basándose en una combinación de todas estas propiedades, lo que ha posibilitado su uso en el campo de la investigación clínica-genética humana moderan. Dentro de sus usos permite la identificación de alelos raros que ocasionan enfermedades mendelianas, escaneo de alelos potencialmente procesables desde el punto de vista médico en el genoma de un individuo y el perfil del espectro de variaciones raras descubiertas por secuenciación de grandes poblaciones (Adzhubei, Jordan, y Sunyaev, 2013). PolyPhen-2 predice la importancia funcional del reemplazo de un alelo, a partir de sus características individuales, mediante un clasificador Naïve Bayes entrenado mediante aprendizaje automático supervisado, para una variante, PolyPhen-2 calcula la probabilidad posterior de Naïve Bayes de que esta variante sea dañina e informa estimaciones de la sensibilidad de predicción y especificidad. Las variantes se evalúan cualitativamente como benigna, probablemente dañina según pares de umbrales de tasa de falsos positivos, optimizados por separado para cada uno de sus dos modelos. PolyPhen-2 es capaz de analizar grandes volúmenes de datos producidos por proyectos de secuenciación de próxima generación, gracias al soporte integrado para entornos informáticos de alto rendimiento como Grid Engine y Platform LSF (Adzhubei, Jordan, y Sunyaev, 2013).

5.5.3 Mutation Taster

Es una aplicación de acceso gratuito, a través de un servidor web que evalúa el potencial patogénico de las alteraciones de la secuencia de ADN, prediciendo las consecuencias funcionales en las sustituciones de aminoácidos, alteraciones intrónicas y sinónimas, variantes de inserciones

y/o deleciones cortas (*indels*) y variantes que abarcan los límites intrón-exon. *Mutation Taster* incluye todos los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) e *indels* disponibles públicamente del Proyecto 1000 Genomas y variantes de enfermedades conocidas de bases de datos ClinVar y HGMD Public. Hay que mencionar que, MutationTaster2 está diseñado específicamente para ayudar en la identificación de variantes raras con impacto severo como es el caso de los trastornos monogénicos y no pretende predecir las consecuencias de variantes comunes con efectos pequeños (Schwarz, Cooper, Schuelke y Seelow, 2014).

5.5.4 Mutation Assessor

Es un servidor que proporciona enlaces semánticos a análisis de variantes, anotaciones, página HTML de alineación de secuencia múltiple de variantes y página de estructura 3D de variantes de manera asincrónica (Reva, Antipin y Sander, 2011). Predice el impacto funcional de las sustituciones de aminoácidos en las proteínas, como las variantes descubiertas en el cáncer o los polimorfismos sin sentido (Grimm, et al., 2015). Otro rasgo de MutationAssessor es que tiene un enfoque basado en la conservación más elaborado al distinguir entre patrones de conservación dentro de familias alineadas (puntuación de conservación) y subfamilias (puntuación de especificidad) de homólogos y, por lo tanto, intenta explicar los cambios funcionales entre subfamilias de proteínas (Reva, Antipin y Sander, 2011).

5.6 Provean

Provean o *Protein Variation Effect Analyzer* es un software disponible en la web para predecir el efecto funcional de sustituciones, inserciones y deleciones de uno o varios aminoácidos,

además, proporciona un análisis rápido de variantes de proteínas de cualquier organismo y también admite análisis de alto rendimiento para variantes de humanos y ratones tanto a nivel genómico como de proteínas (Choi, et al., 2012). La función principal del software es brindar una predicción para una secuencia de proteínas originada, a partir de cualquier organismo y es capaz de aceptar una secuencia de proteínas y variaciones de aminoácidos como entrada, al realizar una búsqueda BLAST para identificar secuencias homólogas y generar la puntuación de la significancia clínica de la predicción, en un tiempo no mayor a 20 minutos. Provean también una función que permite el procesamiento por lotes para una gran cantidad de variaciones de proteínas basadas en cálculos previos, admitiendo en la entrada del procesamiento los identificadores de proteínas públicos como NCBI RefSeq, UniProt y Ensembl con sus respectivas listas de variaciones de posición de aminoácidos. Asimismo el software tiene una función similar a nivel genómico llamada *La función PROVEAN Genome Variants* que permite el procesamiento por lotes para una gran cantidad de variaciones encontradas en todo el genoma, aceptando una lista de variaciones genómicas, como SNP, sustituciones, inserciones o deleciones de múltiples nucleótidos (Choi y Chan. 2015).

5.6.1 SIFT

Sorting Intolerant From Tolerant es un algoritmo que predice el impacto potencial de las sustituciones de aminoácidos en la función de las proteínas con actualizaciones en su función como predecir indels con desplazamiento del marco de lectura en una secuencia de aminoácidos, no obstante, SIFT se ha destacado en el campo de la predicción de los efectos funcionales de variaciones no sinónimas. Su algoritmo usa la homología de una secuencia para calcular la probabilidad de que una sustitución de aminoácidos tenga un efecto patogénico sobre la función

de la proteína partiendo que las regiones conservadas evolutivamente tienden a ser menos tolerantes a las variantes lo que supone que es más probable que las sustituciones o inserciones/deleciones de aminoácidos altamente conservados evolutivamente afecten a la función proteica. El análisis realizado por SIFT inicia con una proteína de interés que se busca en la bases de datos de proteínas contenidas en el programa, para obtener las secuencias homologas, para así elegir las secuencias con diversidad apropiada, y alinearlas para realizar el análisis de la composición de los aminoácidos y calcular la puntuación que determina la significancia clínica (Sim, et al., 2012).

5.6.2 UMD Predictor

UMD-Predictor funciona como una plataforma independiente disponible gratuitamente para uso no comerciales la web y contiene todas las predicciones para todas las sustituciones de cualquier transcripción humana, además, todas las sustituciones teóricas de las transcripciones que codifican proteínas, están modeladas, calculadas, y almacenadas en su base de datos, lo que permite tener un análisis rápido de enormes conjuntos de datos. Dentro de sus principales en la interfaz web esta: el análisis único de todas las variantes de un gen seleccionado por símbolo de gen, ID de gen Ensembl, ID de transcripción de Ensembl, ID de péptido RefSeq o ID de Uniprot; análisis múltiple de variantes de diferentes loci o posiciones cromosómicas y la posibilidad de realizar un archivo VCF. Además, su interfaz de texturas en la plataforma del servidor es amigable para el usuario al utilizar una tabla de predicciones que contiene opciones avanzadas de filtrado y clasificación permite un acceso rápido a predicciones individuales, con valores de predicción y clases codificadas por colores en un sistema de semáforo (Salgado, et al., 2016).

5.6.3 Human Splicing Finder

Es una herramienta bioinformática que está disponible gratuitamente en línea e incluye todos los genes y transcripciones alternativas, así como secuencias intrónicas que se extrajeron de la base de datos del genoma humano Ensembl con el objetivo de poder evaluar los efectos potenciales de los SNP en los procesos de empalme. Las secuencias almacenadas en HSF pueden ser consultadas utilizando el nombre del gen, Id del gen Ensembl, ID del transcrito Ensembl o ID del péptido de RefSeq para la realización de análisis de secuencia simples o comparaciones de variante con la secuencia salvaje, que se pueden realizar como análisis completo de una secuencia, comparación de una variante en una secuencia y de tipo salvaje, o análisis simultáneo de varios mutantes relacionados o no con la misma transcripción. Cabe resaltar que HSF solo puede procesar pequeños reordenamientos como sustituciones, pequeñas inserciones y deleciones intrónicas o exónicas y duplicaciones e indeles. Es de gran importancia, que esta herramienta este actualizada periódicamente para incluir nuevos datos de bioinformática y estudios experimentales con el fin de mejorar las predicciones (Desmet, et al., 2009).

5.7 Clasificación de variantes

A un total de 320 exomas completos registrados y pertenecientes al Big data del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali), para la obtención de las variantes en el metabolismo de carbohidratos, se utilizó el programa derivado del trabajo doctoral de la Dra. Lina Johanna Moreno Giraldo denominado VCF/Editor1.0 desarrollado en la plataforma Python. Se identificó las variantes en los genes GALT, GALK1, ALDOB, GAA, SLC2A1 y G6PD asociados al metabolismo de los carbohidratos y para cada una de ellas se tabuló según su posición, cambio de

nucleótido, cambio de aminoácido, significado clínico, frecuencia alélica y referencia en NCBI, Clinvar y Varsome. Las variantes fueron clasificadas en el marco de las pautas del *American College of Medical Genetics* publicada en 2015 con estándares y pautas actualizadas para la interpretación clínica de las variantes de secuencia con respecto a las enfermedades humanas, según la clasificación: variantes patogénicas; que tienen evidencia fuerte asociación con la enfermedad, probablemente patogénicas; que son aquellas variantes que probablemente están asociadas con la enfermedad, pero no hay evidencia suficiente para demostrar relación, variantes de significado incierto; que tienen posibles cambios de la funcionalidad proteica sin embargo, la evidencia es contradictoria o para considerarla benigna o patogénica, variantes probablemente benignas; son aquellas con evidencia que sugiere benignidad, pero con datos débiles en la literatura que no descartan impacto biológico y clínico y variantes benignas.

5.8 Cálculo de frecuencias alélicas

La frecuencia alélica para las variantes reportadas se usó la ecuación (219):

$$\frac{\text{Número de copias del Alelo en la población}}{\text{Número total de copias del gen en la población}}$$

5.8.1 Red de interacción de genes

Se realizó una red de interacción para los genes involucrados en el metabolismo de carbohidratos asociados a EIM con las proteínas y moléculas pequeñas relacionadas, a través del software GeneMANIA, el cual tiene en cuenta la evidencia en la literatura, bases de datos de

procesos biológico, función molecular, ruta o dominio de la proteína que se veía alterada y co-expresión utilizando un nivel de confianza de 0.900.

Se utilizó también el software STITCH 5, el cual es una herramienta está disponible a través de una nueva interfaz web rediseñada en <http://stitch.embl.de> , enfocada en la búsqueda de sustancias químicas que interactúan con el ADN y que se integra estas fuentes de datos dispares para 430 000 sustancias químicas en un solo recurso fácil de usar. La red proteína-química en STITCH es global y considera interacciones en cualquier parte de un organismo, esto a través de una función que permite a los usuarios filtrar una red de interacción humana para que solo se muestren las proteínas que se cree que están presentes en un tejido específico, esto lo hace gracias a que integra patrones de expresión de proteínas específicos del tejido (Szkarczyk, et al., 2016). Las interacciones proteína-química de STITCH usa herramientas para el análisis de enriquecimiento de genes para vincular sustancias químicas a través de proteínas con términos, vías y enfermedades específicas, estas interacciones experimentales proteína-química de STITCH también se utilizan a veces como un conjunto de puntos de referencia al desarrollar métodos de predicción (Szkarczyk, et al., 2016)

6. Disposiciones Vigentes

De acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano, este trabajo se considera como una Investigación con riesgo mínimo, ya que es un estudio que utilizará una base de datos provenientes del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali), en donde se encuentra consignada la información de los exomas completos de pacientes con patologías diferentes y sin diagnóstico clínico y/o paraclínico de esta patología. Se preservará la confidencialidad de los datos por medio de la asignación de un código alfa numérico a cada paciente, el cual reemplazará sus datos de identidad, impidiendo así su individualización por fuera del estudio. Se cuenta con consentimiento- asentimiento informado por parte de los participantes.

6.1 Aspectos éticos

El presente proyecto ha tenido en cuenta:

- Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas de comité de experimentación humana responsable y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM)

- Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo.

- Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y se obtuvo consentimiento informado por parte del representante legal (padre y madre) de la paciente

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” en donde se consideran como aspectos fundamentales para el cumplimiento de los objetivos de manera profesional y disciplinar. Dentro de estos se destacan para este proyecto:

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de este deber.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sea eficaz, efectivo, accesible y de calidad.

9 Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquier medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

Principios básicos para toda investigación médica.

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21: Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente antes testigos.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses.

6.2 Código de Nuremberg Tribunal Internacional de Núremberg, 1947

1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

Además, se tuvo en cuenta entre todos con mayor énfasis otros principios medico legales como son el evitar todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental. No debe realizar experimento alguno cuando hay una razón a priori para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable; excepto, quizá, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación.

6.2.1 Principios bioéticos universales

En esta investigación se ha tenido en cuenta la relevancia en la aplicación de los principios bioético-universales de Autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia y de este modo aportar a la comunidad científica y sociedad en general.

Informe Belmont. Se tuvo presente para la definición de metodología, consentimiento informado cumplimiento de objetivos de esta investigación los Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación, ya que dentro de otros aspectos se considera relevante brindar la oportunidad de elegir a quienes participen del mismo, lo que les pueda ocurrir o no, además estableciendo con claridad que no hay riesgos en su bienestar.

Declaración universal del genoma humano:

- La dignidad humana y el genoma humano.

Se ha tenido en cuenta los principios rectores para la práctica de investigación la cual relacionada con parte del genoma teniendo en cuenta el respeto por la dignidad de los pacientes y sus familias y que los beneficios no sean diferentes a los académicos.

De los principios a la práctica:

- Artículo 1 El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad.

- Artículo 2 a) Cada individuo tiene derecho al respeto de su dignidad y derechos, cualesquiera que sean sus características genéticas. b) Esta dignidad impone que no se reduzca a los individuos a sus características genéticas y que se respete el carácter único de cada uno y su diversidad.

- Artículo 3 El genoma humano, por naturaleza evolutivo, está sometido a variantes. Entraña posibilidades que se expresan de distintos modos en función del entorno natural y social de cada persona, que comprende su estado de salud individual, sus condiciones de vida, su alimentación y su educación.

- Artículo 4 El genoma humano en su estado natural no puede dar lugar a beneficios pecuniario.

El presente proyecto contó con:

- Buenas prácticas de laboratorio: Que aseguran la calidad de los procesos preanalíticos, analíticos y post-analíticos de la secuenciación NGS.
- Constancia de Habilitación en el registro especial de prestadores de Servicios de Salud –SSD del Instituto de Genética Médica GENOMICS (Cali)

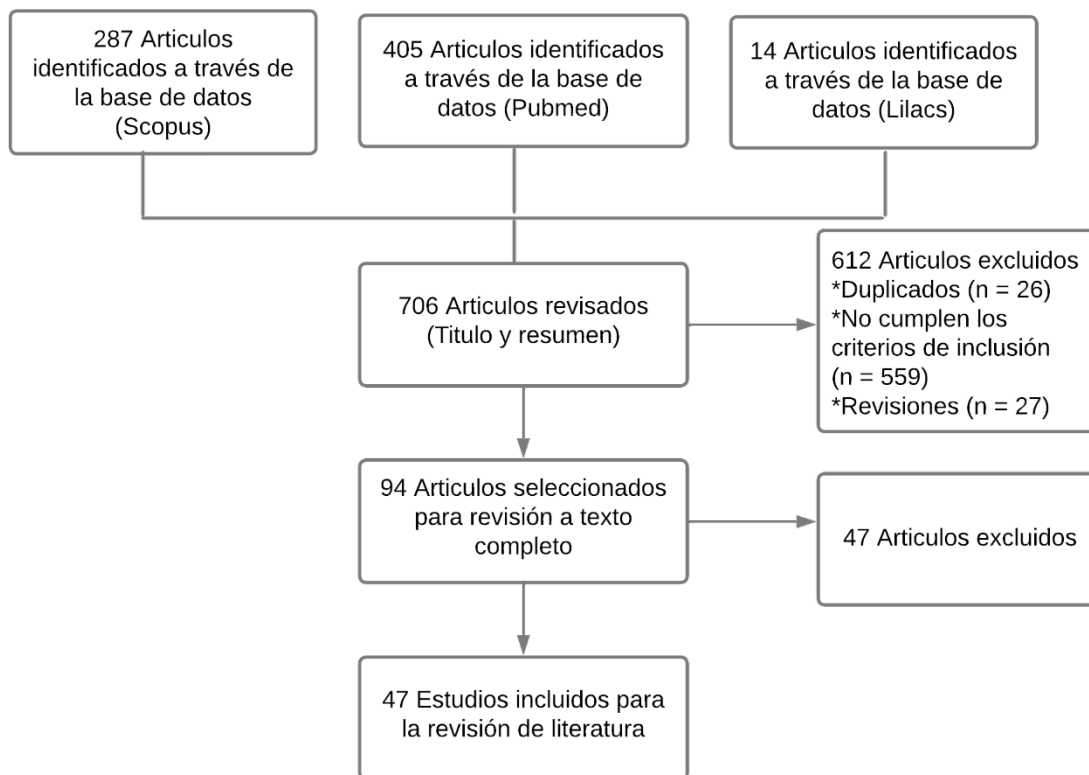
- Sistemas de validación y calidad del reporte, análisis, interpretación y validación de hallazgos.
- Aval Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, código E 051-021

7. Resultados

7.1 Identificación de genes asociados a errores innatos en metabolismo de carbohidratos

Mediante la revisión de literatura de información en las bases de datos Scopus, PubMed y Lilacs, de artículos publicados entre 2010 y 2021 y la ecuación de búsqueda descrita en la metodología se identificaron los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT y SLC2A1 asociados EIM de los carbohidratos más prevalentes reportados por literatura y descritos como una causa importante de morbi-mortalidad a nivel mundial además, de comprender una proporción notable de los casos de EIM asociados al metabolismo de los carbohidratos reportados. La búsqueda arrojó 706 registros, tras la exclusión de los registros duplicados y la aplicación, se incluyeron 47 estudios en el análisis final. Los resultados de la búsqueda se muestran en la figura 10.

Figura 10. Diagrama de flujo de búsqueda bibliográfica.



Dentro de la literatura consultada se encontró un metanálisis el cual tuvo como objetivo proporcionar estimaciones globales de la prevalencia al nacer de IEM reportando la galactosemia y la enfermedad de Pompe como EIM de los carbohidratos más frecuente con una prevalencia estimada de 6.19 en 100000 a nivel mundial (Waters, et al., 2018).

De los 47 estudios incluidos en el análisis, 27 estudios determinaron la prevalencia específicamente para la población de estudio, los otros artículos restantes utilizaron la prevalencia mundial determinada para cada EIM elegidos para el desarrollo de los estudios. Dentro de los 47 estudios analizados, se encontraron 4 artículos para el gen ALDOB asociado a intolerancias hereditaria a la fructosa, con una prevalencia estimada de 1/10000 a 1/100000 y con un total de 230 casos reportados. El mayor número de estudios estuvieron relacionados con el gen G6PD asociado

a deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa con un total 21 artículos incluidos, con un aproximado de 12000 casos reportados. Se incluyeron 9 artículos para el gen GAA asociado a la enfermedad de Pompe, con 1235 casos reportados en los estudios incluidos con una prevalencia estimada de 1/40000 a 1/10000 según el autor y la población de estudio. Se incluyeron 3 tres artículos incluidos relacionados al gen GALK y a la deficiencia de galactoquinasa, con una prevalencia estimada de 1/1000000 y 50 casos reportados en la búsqueda realizada. Asimismo, 5 estudios para galactosemia clásica fueron incluidos, asociados al gen GALT, con una prevalencia estimado de 1/16000 a 1/105000, con un total 551 casos reportados. De los 47 estudios analizados, 5 artículos de sobre la deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 asociado al gen SLC2A1 fueron incluidos, con una prevalencia de 1/83000 a 2,6/1000000, con 57 casos reportados en los estudios consultados. Con respecto a la ubicación de los estudios incluidos en el análisis, 6 eran estudios multicéntrico, 13 estudios fueron realizados en el continente asiático, 9 fueron realizados en población africana, 13 estudios pertenecen a regiones europeas y 5 artículos incluidos fueron realizados en el continente americano.

Tabla 2. Estudios que informan los genes asociados errores innatos del metabolismo de los carbohidratos y su prevalencias

Autor	Gen	EIM	Ubicación	Poblacion	Casos	Prevalencia
Valadares E.R., et al. (119)	ALDOB	Intolerancia hereditaria a la fructosa	Belo horizonte	NR	4	1/10000 a 1/100 000
Aldámiz-Echevarría L, et al. (124)	ALDOB	Intolerancia hereditaria a la fructosa	Madrid	NR	16	1/20000
Erin M. Coffee, et al. (221)	ALDOB	Intolerancia hereditaria a la fructosa	Multicentrico (Argentina, Brasil, Canadá y los Estados Unidos)	NR	153	1/20000
Coffee EM, Tolan DR. (222)	ALDOB	Intolerancia hereditaria a la fructosa	Boston	153	57	1/20000
Sanephonasa A, et al. (223)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Laos (sudeste asiático)	252	29	11,51 de la población de estudio
Ming He, et al. (224)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Yunnan	1902	154	8% de la población de estudio
Devendra R, et al. (175)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Multicéntrico de 15 estados de la India	20896	350	1.6% de la población de estudio

Zhidai Liu, et al. (168)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Multicéntrico de 26 estados de China	1764299	9.950	0,006% de la poblacion de estudio
Amoah LE, et al. (225)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Ghana	6108	1225	20,06 de la población de estudio
Lo E, Zhong D, et al. (226)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Ethiopia	344	21	6.1% de la población de estudio
Amoah LE, et al. (227)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Ghana	170	21	12.4% de la población de estudio
Motshoge T, et al. (228)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Botswana	3019	38	1,26% de la población de estudio
Okebe J, et al. (229)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Gambia	1437	162	11.3 de la población de estudio
Leslie T, et al. (230)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Afganistán	1436	45	3,1% de la población de estudio
Tseghereda YG, et al. (231)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Eritrea	311	39	12,5% de la población de estudio

Charoenkwan P, et al. (184)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Tailandia	296	40	13,51% de la población de estudio
Howes RE, Chan ER, et al. (232)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Madagascar	365	47	12,9% de la población de estudio
Moiz B, et al. (233)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Pakistán	210	4	2,8% de la población de estudio
Dombrowski JG, et al. (234)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Amazonas (Brazil)	516	23	4,5% de la población de estudio
Bancone G, et al. (235)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Tailandia y Myanmar	514	69	13,4% de la población de estudio
Vizzi E, et al. (236)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Venezuela	664	24	6,3% de la población de estudio
Molou E, et al. (237)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Atenas	1189	92	7,7% de la población de estudio
Millimono TS, et al. (238)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	República de Guinea	187	10	5,3% de la población de estudio

Yang H, et al. (239)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Chaozhou, China	2500	67	2,68% de la población de estudio
Hu R, et al. (240)	G6PD	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Jiangxi, China	2331	82	3,60% de la población de estudio
Reuser AJJ, et al. (140)	GAA	Enfermedad de Pompe	Multicentrico (Europa, América del Norte, Asia-Pacífico, América Latina y Oriente Medio)	1753	1079	61% de la población de estudio
Su X, et al. (241)	GAA	Enfermedad de Pompe	China	NR	21	1/40000
Alila-Fersi O, et al. (242)	GAA	Enfermedad de Pompe	Túnez	NR	12	1/40000
Johnson K, et al. (243)	GAA	Enfermedad de Pompe	Newcastle	606	12	1/40 000
Liu X, et al. (244)	GAA	Enfermedad de Pompe	China	NR	27	1/40 000
Dasouki M, et al. (245)	GAA	Enfermedad de Pompe	Kansas	NR	12	1/28000
Vanherpe P, et al. (246)	GAA	Enfermedad de Pompe	Belgica	NR	52	3,9/100000
Golsari A, et al. (247)	GAA	Enfermedad de Pompe	Hamburgo	69	2	2,9% de la población de estudio

Fu L, et al. (248)	GAA	Enfermedad de Pompe	Shanghai	NR	18	1/50000
Schulpis KH, et al. (102)	GAKL	Deficiencia de galactoquinasa	Grecia	NR	5	1/101,000
Singh R, et al. (101)	GAKL	Deficiencia de galactoquinasa	Chandigarh, India	200	16	8% de la población de estudio
Rubio-Gozalbo ME, et al. (249)	GAKL	Deficiencia de galactoquinasa	Multicentrico	53	29	1/1000000
Rubio-Gozalbo M.E., et al. (250)	GALT	Galactosemia	Multicentrico	509	404	1/16 000
Ramadža DP, et al. (251)	GALT	Galactosemia	Croacia	NR	16	1/47000
Papachristoforou R, et al. (99)	GALT	Galactosemia	Chipre	528	6	1/31000
Boutron A, et al. (252)	GALT	Galactosemia	Francia	NR	69	1/105000
Özgül RK, et al. (253)	GALT	Galactosemia	Turquía	NR	56	1/40 000
Herrero J.R., et al. (254)	SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	Madrid	18	6	33% de la población de estudio
Nicita F., et al. (255)	SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	Roma	140	2	1,4% de la población de estudio
Larsen J., et al. (159)	SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	Copenhague	170	6	1/83.000

Ito, Yasushi; et al. (256)	SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	Japan	57	33	57% de la población de estudio
Ramm-Pettersen, et al. (257)	SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	Noruega	NR	10	2,6/1000000

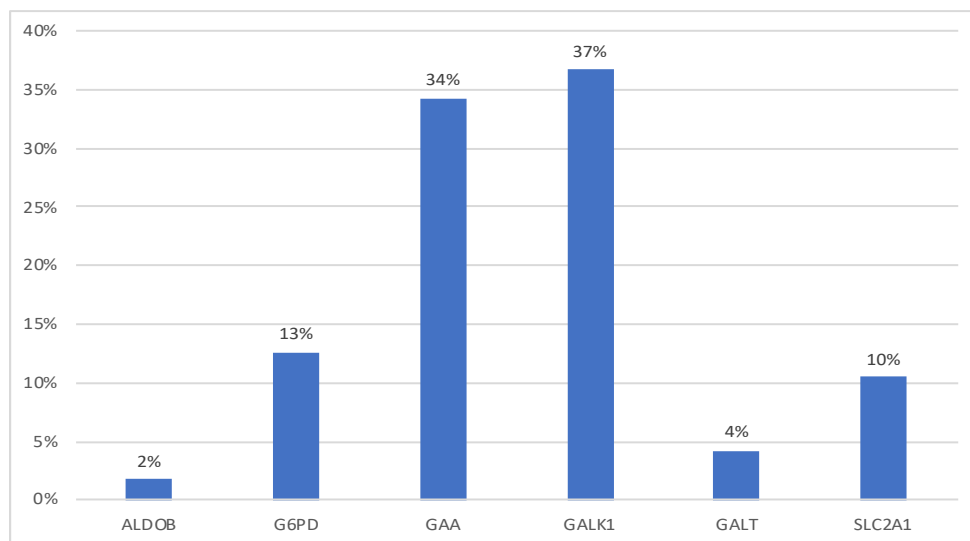
7.2 Variantes genómicas en EIM de Carbohidratos

Del análisis genómico y bioinformático realizado a los 320 exomas completos de pacientes del suroccidente colombiano, sin diagnóstico clínico y/ paraclínico asociados a errores innatos del metabolismo de los carbohidratos, se encontraron 286 variantes relacionadas a los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT y SLC2A1 (tablas 3, 4, 5, 6, 7 y 8), 191 de estas variantes no habían sido reportada (NR) con anterioridad en las bases de datos Clinvar y Varsome, de las cuales, 19 no presentan significancia clínica reportada en estas plataformas. Los genes que más variantes presentaron fueron GALK1, GAA y G6PD asociados con galactosemia tipo II, Enfermedad de Pompe y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa respectivamente; los genes que reportaron menos variantes fueron ALDOB y GALT, con 5 y 12 variantes respectivamente (tabla 3).

Tabla 3. Variantes encontradas en genes asociados EIM de los carbohidratos

Gen	Benign a	Patogénic a	Probablement e benigno	Probablement e patogénico	VUS	No reportad a	Total general
ALDOB		-	1	-	1	3	5
G6PD	4	-	3	-		29	36
GAA	28	-	13	-	1	56	98
GALK1	4	-	3	-	2	96	105
GALT	4	1	4	-	1	2	12
SLC2A 1	4	-	5	-	1	20	30

Figura 11. Porcentaje de variantes encontradas en los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT, SLC2A1 en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM



Entre las variantes que han sido reportadas con anterioridad el 29% constituyeron cambios de tipo sinónimo, es decir, que codificó el mismo aminoácidos con diferente nucleótido en la conformación, 16% de tipo missense que fueron producidas por la aparición de un codón que

codifica un aminoácido diferente y 55% fueron variantes en regiones no codificantes en los genes asociados a EIM de los carbohidratos (tabla 4).

Figura 12. Variantes genómicas encontradas en el gen ALDOB

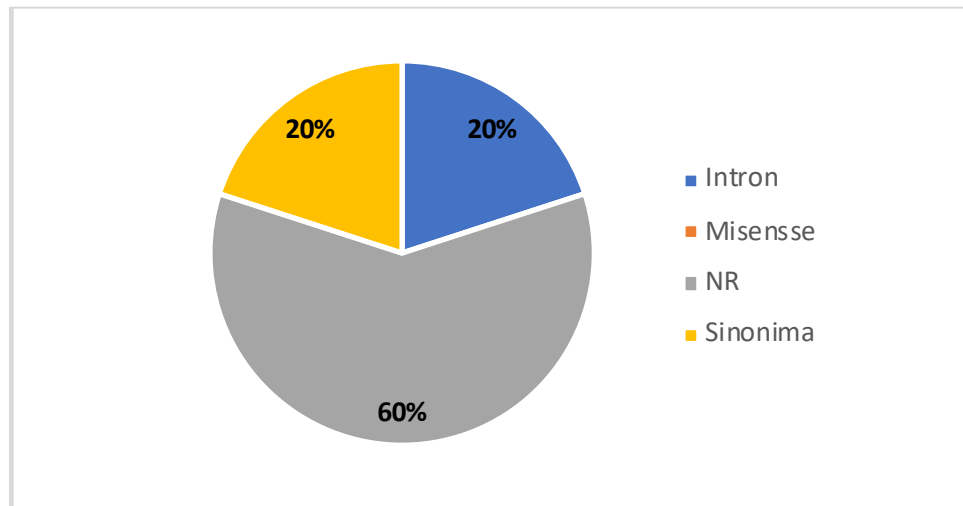


Figura 13. Variantes genómicas encontradas en el gen GALT

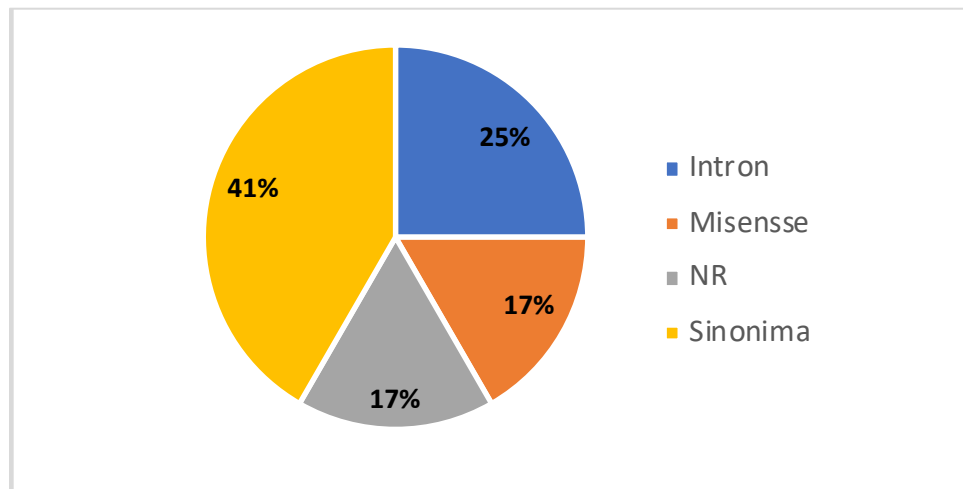


Figura 14. Variantes genómicas encontradas en el gen

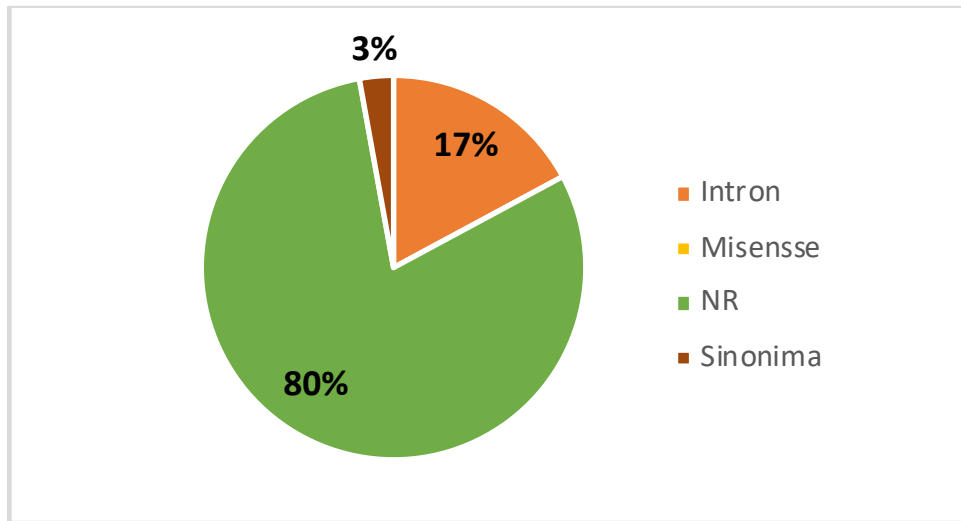


Figura 15. Variantes genómicas encontradas en el gen GAA

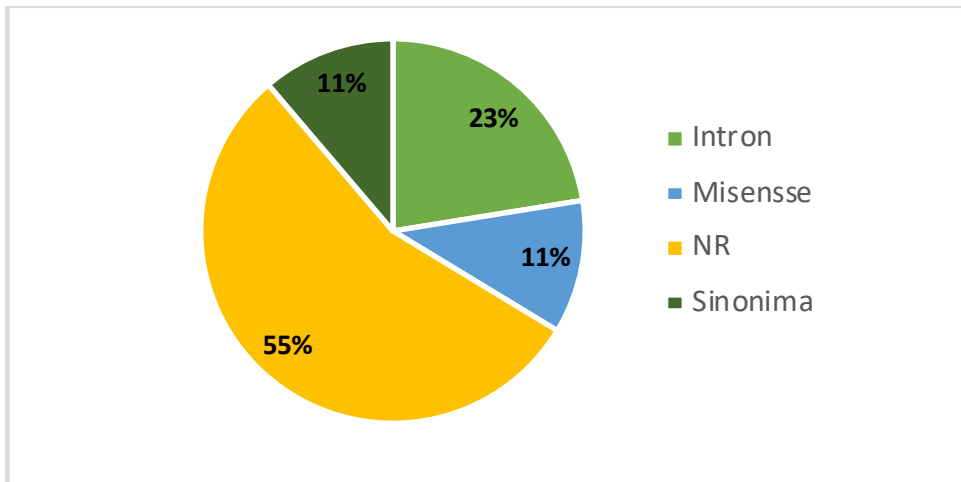


Figura 16. Variantes genómicas encontradas en el gen G6PD

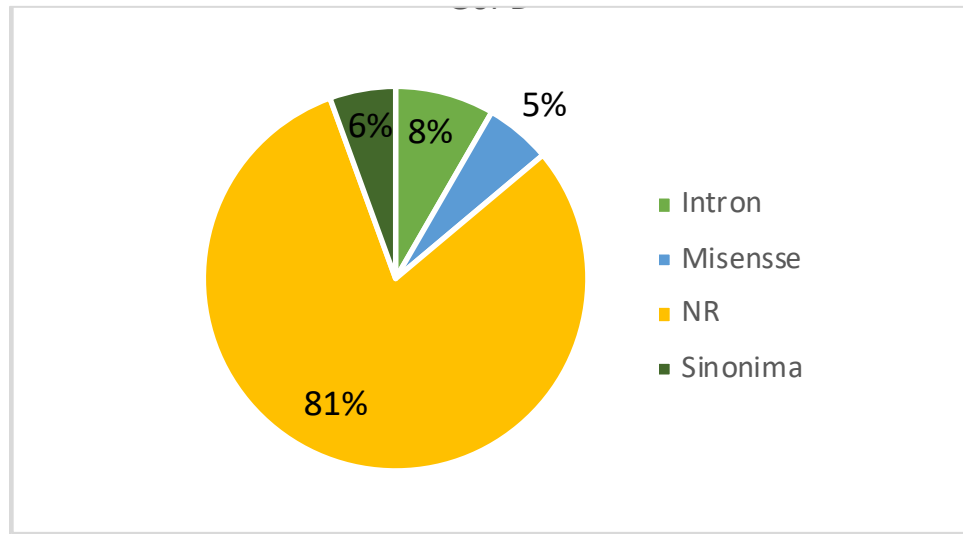


Figura 17. Variantes genómicas encontradas en el gen

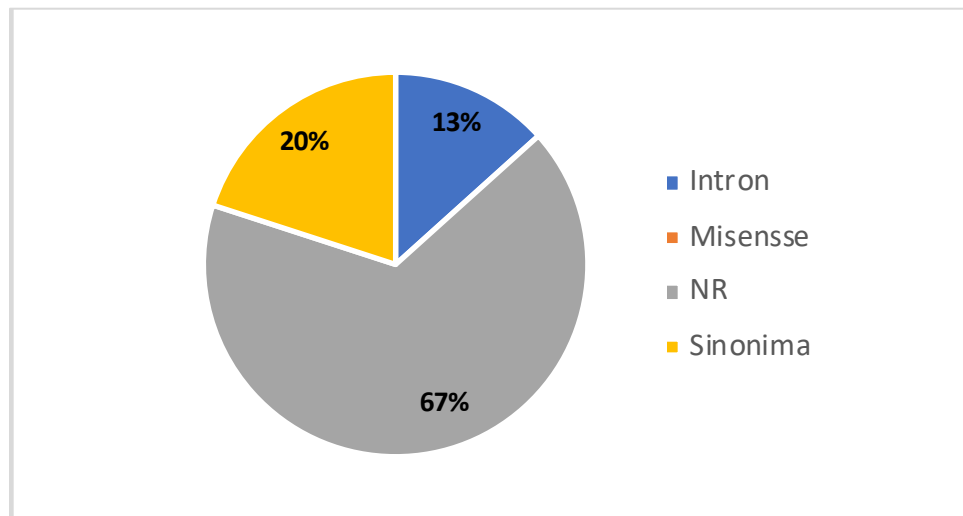


Tabla 5. Variantes del gen G6PD en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas

Gen	Posicion	Cam bio de nucle otido	Cambi o de A.A	Tipo de Cambi o	Refere ncia clinva r	Significado Clínico- Clinvar	Varso me	Huma n Splici ng Finde r	UM D- Pred ictor	Polyp hen	Prov ean	SIF T	Muta tion Taste r	Muta tion asses or	FATH MM	InterVar	Frecuen cia alélica
G6PD	chrX:153 760508	c.145 5- 13T> C	-	Intro n	rs2071 429	Benigno/Prob ablemente benigno.	Benig no	Benig na	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,165625
G6PD	chrX:153 761359	c.865- 16C> T	-	Intro n	rs1999 70830	VUS	Proba bleme nte benig no	Benig na	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,00625
G6PD	chrX:153 762392	c.645- 17C> T	-	Intro n	rs5986 875	Benigno/Prob ablemente benigno.	Benig no	Benig na	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,00625
G6PD	chrX:153 763492	c.466 A>G	p.Asn1 56Asp	Mise nsse	rs1050 829	VUS	VUS	Benig na	Beni gna	NR	NR	Ben igna	Benig na	Benig na	Patogé nico	Probable mente patogéni ca	0,04375

Tabla 6. Variantes del gen GAA en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas

[illegible]

							benig no										
GA A	chr17: 78084 769	c.1581G> A	p.Arg5 27=	Sino nima	rs1042 396	Benigno	Benig no	Patogé nico	Benig na	NR	Benig na	Beni gna	Beni gna	NR	NR	Benign a	0,1093 75
GA A	chr17: 78084 867	c.1636+4 3G>T	-	Intro n	rs2304 842	Benigno	Benig no	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0156 25
GA A	chr17: 78085 871	c.1726G> A	p.Gly5 76Ser	Mise nsse	rs1800 307	Benigno	VUS	Patogé nico	Proba blemente benig na	Patogé nico	Patog énico	Patog énico	Beni gna	Patog énico	Patogé nico	Probabl emente benigna	0,025
GA A	chr17: 78085 911	c.1754+1 2G>A	-	Intro n	rs2304 840	Benigno	Benig no	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0312 5
GA A	chr17: 78086 531	c.1888+2 1G>A	-	Intro n	rs2304 837	Benigno	Benig no	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0468 75
GA A	chr17: 78086 846	c.2040+2 0A>G	-	Intro n	rs2304 836	Benigno	Benig no	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,2875
GA A	chr17: 78087 041	c.2065G> A	p.Glu6 89Lys	Mise nsse	rs1800 309	Benigno	Benig no	Benign a	Benig na	Benign o	Benig na	Beni gna	Beni gna	Benig no	Patogé nico	Benign a	0,0468 75

GA A	chr17: 78090 932	c.2331+2 4T>C	-	Intro n	rs2304 831	Benigno/Pr obablement e benigno.	Benig no	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0937 5
GA A	chr17: 78091 359	c.2332- 40C>G	-	Intro n	rs2019 04830	Probableme nte benigno	Benig no	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0031 25
GA A	chr17: 78091 387	c.2332- 12A>T	-	Intro n	rs2009 65268	VUS	VUS	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0031 25
GA A	chr17: 78091 405	c.2338G> A	p.Val7 80Ile	Mise nsse	rs1126 690	Benigno	Benig no	Benign a	Benig na	Benign o	Benig na	Beni gna	Beni gna	Neutr al	Patogé nico	Benign a	0,2937 5
GA A	chr17: 78081 307	c.693- 49C>T		Intro n	rs7885 5075	Benigno	Benig no	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0531 25
GA A	chr17: 78091 513	c.2446G> A	p.Val8 16Ile	Mise nsse	rs1800 314	Benigno	Benig no	Benign a	Benig na	Benign o	Benig na	Beni gna	Beni gna	Benig no	Patogé nico	Benign a	0,0156 25
GA A	chr17: 78091 564	c.2481+1 6G>A	-	Intro n	rs4129 2408	VUS	VUS	Benign a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,0031 25
GA A	chr17: 78092 063	c.2553G> A	p.Gly8 51=	Sino nima	rs1042 397	Benigno	Benig no	Patogé nico	Benig na	NR	Benig na	Beni gna	Beni gna	NR	NR	Benign a	0,2

Tabla 7. Variantes del gen GALK1 en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas

[illegible]

GAL K1	chr17: 737542 48	c.1108- 40C>T	-	Intro n	rs7435 54	NR	Benigno	Benig na	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,1
GAL K1	chr17: 737545 09	c.944+21 C>T	-	Intro n	rs5573 1940	NR	Benigno	Benig na	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,009 375
GAL K1	chr17: 737546 10	C>A	-	NR	rs2012 47556	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,006 25
GAL K1	chr17: 737590 61	c.611+34 G>A	-	Intro n	rs7674 3658	Benigno/Pr obablement e benigno.	Benigno	Benig na	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,009 375
GAL K1	chr17: 737595 52	c.356- 32C>T	-	Intro n	rs7209 235	NR	Benigno	Benig na	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,312 5
GAL K1	chr17: 737604 17	c.166- 250T>G	-	Intro n	rs1511 09760	NR	VUS	Patog énico	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,012 5
GAL K1	chr17: 737608 20	c.165+23 3C>T	-	Intro n	rs5571 5426	NR	Benigno	Patog énico	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,040 625
GAL K1	chr17: 737541 97	c.1119C> T	p.Gly 373=	Sino nima	rs7399 7615	Benigno/Pr obablement e benigno.	Benigno	Patog énico	Proba bleme nte patog enica	NR	Benig na	Ben igna	Benig na	NR	NR	Benign a	0,009 375

Tabla 8. Variantes del gen GALT en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM.

Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas

[illegible]

GA LT	chr 9: 346 494 42	c.940A> G	p.Asn31 4Asp	Mise nsse	rs207 0074	VUS	VUS	Patogé nico	Benign a	Benign o	Benign a	Ben igna	Benign a	NR	Patogé nico	Benign a	0.0437 5
GA LT	chr 9: 346 478 55	c.404C> T	p.Ser13 5Leu	Mise nsse	rs111 0336 90	Patogénico/P robablement e patogénico	Patoge nico	Patogé nico	Probabl emente patogen ica	Patogé nico	Patogé nico	Pat ogé nico	Patoge nico	Patogé nico	Patogé nico	Probabl emente patogén ica	0.0062 5
GA LT	chr 9: 346 494 47	c.945T> C	p.His31 5=	Sinon ima	rs617 3598 2	Benigno	Benign o	Benign a	Benign a	NR	Benign a	Ben igna	Benign a	NR	NR	Probabl emente benigna	0.0218 75
GA LT	chr 9: 346 490 53	c.879C> T	p.Ser29 3=	Sinon ima	rs115 5279 42	Benigno/Pro bablemente benigno.	Probabl emente benign o	Patogé nico	Benign a	NR	Benign a	Ben igna	Patoge nico	NR	NR	Probabl emente benigna	0.0031 25
GA LT	chr 9: 346 490 50	c.876G> A	p.Thr29 2=	Sinon ima	rs105 5607	Benigno	Benign o	Benign a	Benign a	NR	Benign a	Ben igna	Benign a	NR	NR	Probabl emente benigna	0.0218 75

Tabla 9. Variantes del gen SLC2A1 en 320 pacientes del suroccidente colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM. Contiene información sobre cambios de nucleótidos, aminoácidos, código clinvar, significado clínico de acuerdo con diversas herramientas bioinformáticas

[illegible]

7.3 Clasificación de variantes por medio de análisis de genómico y bioinformático.

Con respecto a la significancia clínica dada por el ACGM y de acuerdo con los softwares de predicción utilizados en las variantes encontradas el 24,5% presentaron una significancia benigna y probablemente benigna, el 0,3% obtuvo una clasificación de patogénica o probablemente patogénica y el 3,1% presentó significancia incierta. Para esta última clasificación, en el gen GAA, los software de modelamiento y predicción arrojaban un efecto de patogenicidad en tres variantes (p.Asp91Asn, p.Gly576Ser y p.Thr927Ile) sin embargo, debido a su frecuencia alélica tan alta 2.2%, 2.5% y 1.6% respectivamente se reclasificaron dentro de las variantes benignas y probablemente benignas. El 72% restante correspondió a las variantes que no han sido reportadas de manera funcional y actualmente se desconoce al momento su significancia clínica.

Tabla 10. Tipos de variantes encontradas en los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT, SLC2A1 en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM

Tipo de cambio	n= 286	%
Intron	51	18%
Misense	15	5%
Sinonima	28	10%
NR	192	67%

En relación a los cambios en nucleótidos, los de tipo transicional (C >G, G >C, A >T, T >A) representaron un 7,3% de las variantes encontradas, de igual modo, los cambios de tipo transversional (C >A, T >C, T >G, G >T, C >T, G >A, A >C, A >G) reportaron el 90,3% de las

variaciones en la muestra. Asimismo, el cambio transversional C>A se encontró en un 36,7% del total de las variantes (tabla 9)

Tabla 11. Caracterización del tipo de cambio cambios transicionales y transversionales encontradas en los genes ALDOB, G6PD, GAA, GALK1, GALT, SLC2A1 en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM

	<i>Tipo de cambio</i>	<i>n= 286</i>	<i>%</i>	
transición	C >G	9	3,1%	7,3%
	G >C	7	2,4%	
	A >T	3	1,0%	
	T >A	2	0,7%	
Transversion	C >A	103	36,7%	90,3%
	T >C	14	4,8%	
	T >G	5	1,7%	
	G >T	19	6,6%	
	C >T	41	14,2%	
	G >A	54	18,7%	
	A >C	5	1,7%	
	A >G	17	5,9%	
Inserción	G >GC	1	0,3%	1,4%
	G >GGGTGAGAAAT	1	0,3%	
	G >GT	1	0,3%	
	A >AGCAGCGG	1	0,3%	
Delección	AGCGGCGG >A	1	0,3%	1,0%
	AT >A	1	0,3%	
	GCT >G	1	0,3%	

7.4 Frecuencias alélicas encontradas

Conforme a las frecuencias alélicas analizadas, la variante en la posición chr17:g.73753661C>T en el gen GALK1 presentó la frecuencia más alta, con un 34,38% en toda la muestra, sin embargo, esta variante no presentó significancia clínica reportada en la base de datos como Clinvar y Varsome. De la misma forma la variante c.*22+1116G>C en el gen GALK1 reportó una frecuencia del 32,19%, la cual no ha sido reportada en bases de datos como Clinvar, ni en programas de predicción en regiones intrónica como Human Splicing Finder, no obstante, presentó una significancia clínica de benigna en otras bases de datos como Varsome.

Tabla 12. Frecuencia alélica de variantes patogénicas y de pseudodeficiencia encontradas en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM

Gen	Variante patogénica y pseudodeficiencia	frecuencia alélica en el presente trabajo
GALT	p.Ser135Leu	0.00625
GAA	p.Asp91Asn	0.021875
GAA	p.Gly576Ser	0.025
GAA	p.Thr927Ile	0.015625
G6PD	p.Val98Met	0.025
G6PD	p.Asn156Asp	0.0437

NR: No reportado

Las variantes que fueron analizadas por los software de predicción y clasificaron como patogénicas, probablemente patogénicas o variantes de pseudodeficiencia, tal y como se muestra

en la tabla 11, presentaron una frecuencia alélica que osciló entre 0.025 y 0.00625, siendo 0.00625 la frecuencia menor reportada para la variante p.Ser135Leu del gen GALT.

Las variantes que fueron analizadas por los software de predicción y clasificaron como patogénicas o probablemente patogénicas, tal y como se muestra en la ilustración 10, presentaron una frecuencia alélica que osciló entre 0.025 y 0.00625, siendo 0.00625 la frecuencia menor reportada para la variante p.Ser135Leu del gen GALT. En comparación con las bases de datos poblacionales como 1.000 Genomas, ExAC y gnomAD, se encontró que la variante p.Aps91Asn para GAA presentó una frecuencia alélica de 0.021875, que se encuentra dentro de los valores de la frecuencia global entre 0.02143 y 0.01158, pero muy por encima de la frecuencia génica para Latinoamérica (LA), en GnomAD y Exac con una frecuencia alélica de 0.01864 y 0.009068 respectivamente. La variante Gly576Ser para GAA presentó una frecuencia de 0.025, lo cual es una frecuencia alélica por encima de lo reportado en bases de datos poblacionales que contiene frecuencias génicas de poblaciones latinoamericanas, asimismo, esta variante presenta una prevalencia mucho más elevada en población latina en comparación con la frecuencia global de dichas base de datos. Con respecto a la variante p.Thr927Ile para GAA, reportó una frecuencia de 0.015625, lo cual se encuentra dentro de los rangos de las frecuencias reportadas entre 0.01597 y 0.006317 para LA, sin embargo, es menor en comparación con los datos globales que varían entre 0.022.02 y 0.05431. Para la frecuencia alélica más baja perteneciente a GALT (p.Ser135Leu) fue mucho mayor en el presente trabajo en contraste con las frecuencias latinas reportadas por ExAC (0.00008637) y gnomAD (0.0004581), de igual forma, se encontró que la frecuencia de esta variante en la población de estudio fue mayor a las frecuencias globales que oscilan entre 0.0003459 y 0.00120.

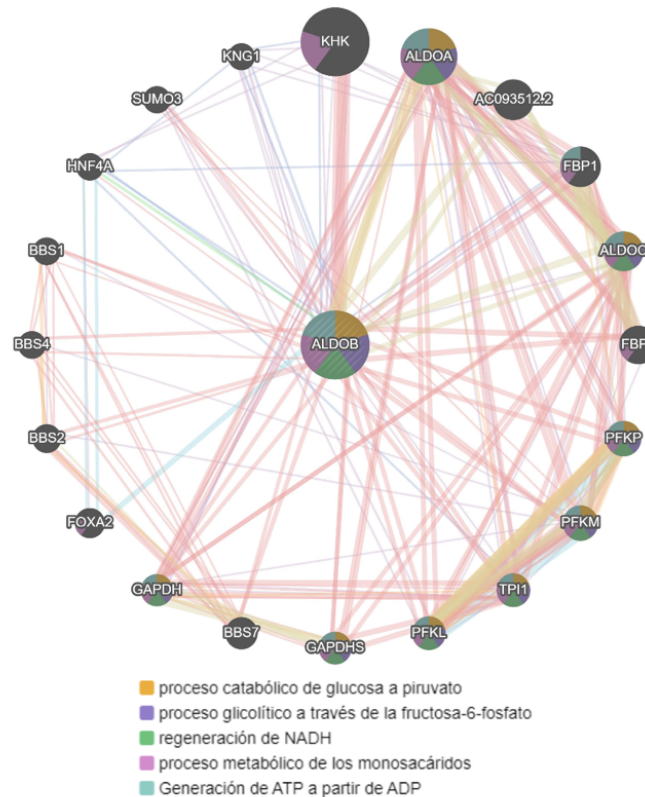
7.5 Predicción de interacciones entre los genes asociados a EIM y otros genes-moléculas

Gracias a la red de interacción génica construida en el programa GeneMania, fue posible observar redes basadas en interacciones físicas (línea rosa), co-expresión (línea morada), predicción de asociaciones (línea naranja) e interacciones genéticas (línea verde), que se ubican entre los genes ALDOB, GALT, GALK1, GAA, G6PD y SLC2A1 y los demás genes que pueden interactuar entre ellos de una manera más leve en cuanto a funcionalidad.

7.6 Predicción de interacciones entre ALDOB y otros genes-moléculas

Se encontró una fuerte interacción física entre ALDOB y KHK, que codifica para la primera enzima involucrada en el metabolismo de la fructosa al realizar la conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato. Asimismo, se observó una interacción física con otros 15 genes, dentro de los cuales destacan la isoforma ALDOA y ALDOC, que también realizan la conversión reversible de fructosa-1,6-bifosfato en gliceraldehído 3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato, sin embargo, su expresión génica es principalmente en tejido muscular y cerebro respectivamente. De igual forma, comparte funciones del proceso catabólico de la glucosa a piruvato, regeneración de NADH, generación de ATP a partir de ADP, con las fosfofructoquinasa de plaquetas, hígado, músculo (PFKP, PFKM, PFK) y las enzimas encargadas de la fosforilación oxidativa reversible del gliceraldehído-3-fosfato (GAPDH y GAPDHS). Además, presenta una interacción genética con el factor de transcripción HNF-4, el cual regula la expresión de varios genes hepáticos incluidos ALDOB por su tejido de expresión predominante.

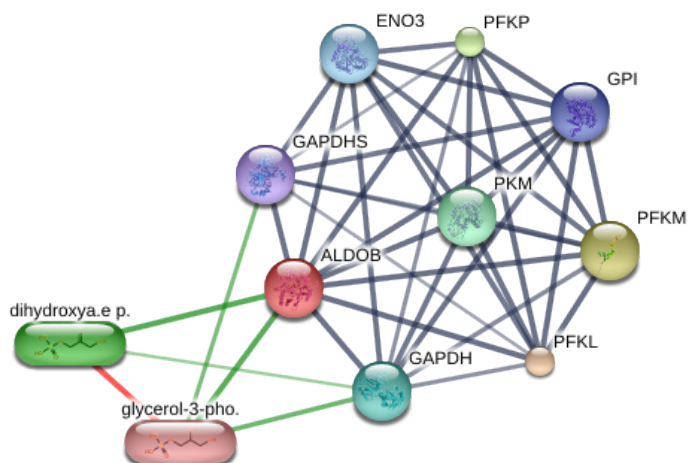
Figura 18. Red de interacción entre el gen ALDOB y genes asociados, generado con el programa GeneMania



En la red interacción del programa bioinformático STITCH 5, se identificaron 9 de genes relacionados con las funciones biológicas y moleculares de ALDOB, que permiten realizar procesos metabólicos de la 6-fosfofructoquinasa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (NAD⁺) (fosforilante), gluconeogénesis y procesos metabólico del ATP.

Al igual, en la figura 11 se observa la asociación cercana entre ALDOB y PFKP, PFKM, PFK, GAPDH y GAPDHS reportada previamente en GeneMania con una interacción de oscila entre 0.998 y 0.971, al involucrar las actividades glucolíticas mencionadas anteriormente en diferentes tipos de células.

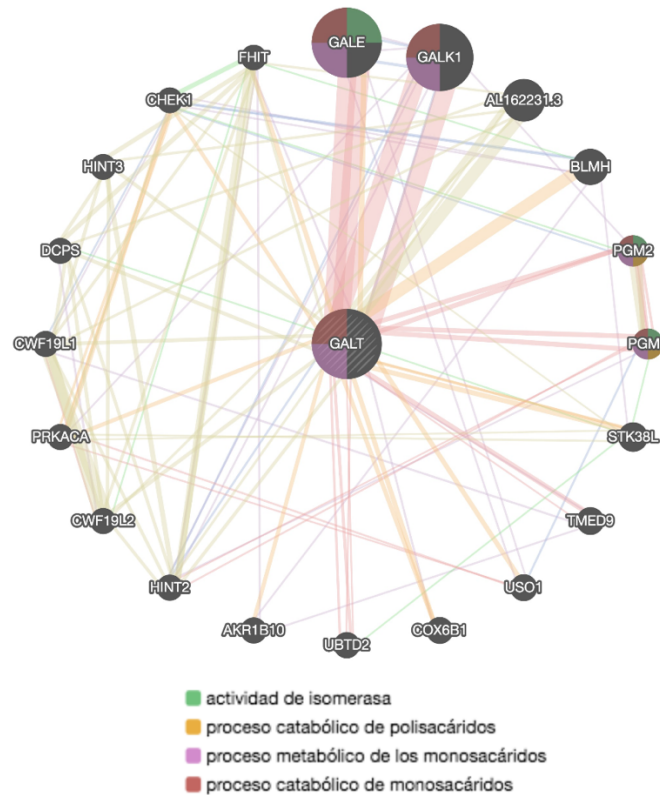
Figura 19. Esquema de red de interacción génica asociada al gen ALDOB con el programa STITCH 5



7.7 Predicción de interacciones entre GALT y otros genes-moléculas

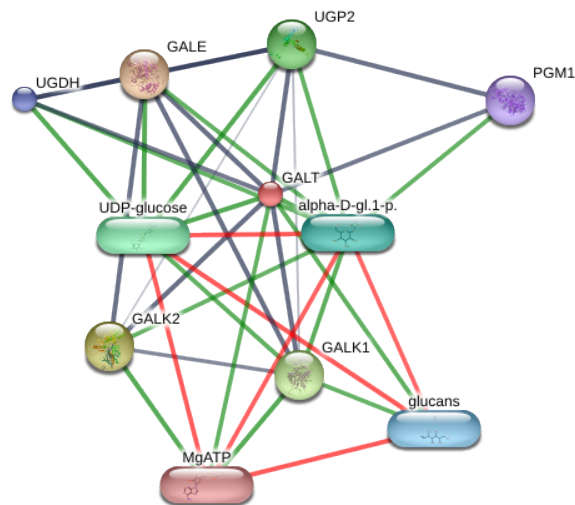
La red interacción génica de GALT, evidencio una fuerte interacción física con GALE y GALK1, genes involucrados en el metabolismo de la galactosa y en menor medida de manera cualitativa (línea roja), con genes que comparten funciones glucolíticas como las fosfohexosas mutasa (PGM1, PGM2), responsables de la fosforilación de la glucosa entre las posiciones 1 y 6, y otros genes con los que no comparten funciones glucolíticas responsables de las proteínas de transporte ubicadas en el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi (TMED9) y proteínas citoplasmáticas con dominio de ubiquitina (UBTD2). De igual forma, se observó interacciones de coexpresión con genes que no están involucrados en los procesos metabólicos y catabólicos de los monosacáridos, sin embargo, el adecuado funcionamiento de GALT podría impactar en proteínas del metabolismo de las purinas como FHIT y procesos de la transferencia de electrones del citocromo C en la cadena respiratoria mitocondrial (COX6B1).

Figura 20. Red de interacción entre el gen GALT y genes asociados, generado con el programa GeneMania



En la red de interacción de genes y moléculas construida en STITCH 5, se encontró asociación con genes similares a los encontrados en la red de interacción de GeneMania para GALT como GALE, GALK1 Y PMG1, en un nodo de 7 genes, donde hubo interacción con UGP2, catalizador de la conversión de glucosa-1-fosfato en UDP-glucosa, precursor crucial para la producción de glucógeno y en las glándulas mamarias de lactantes, se convierte UDP-galactosa en lactosa, con un puntaje de asociación 0.998.

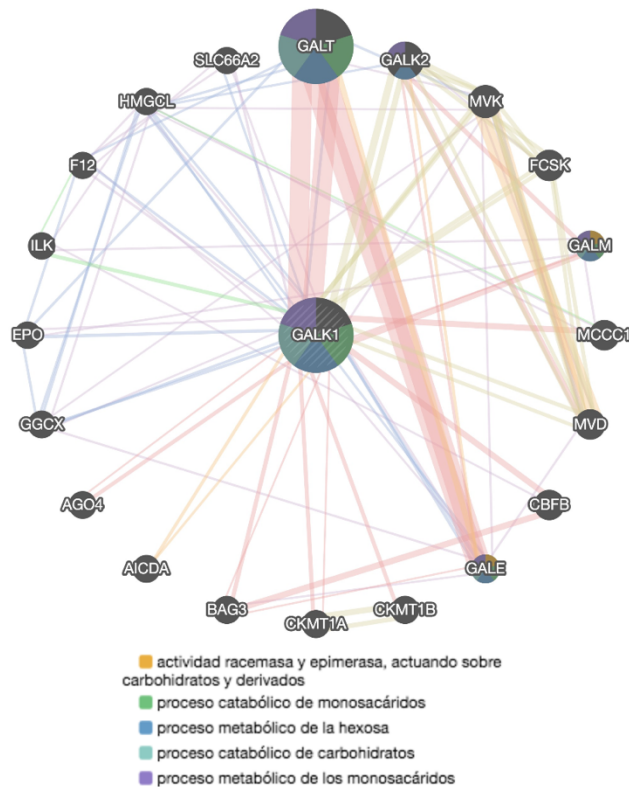
Figura 21. Esquema de red de interacción génica asociada al gen GALT con el programa STITCH 5



7.8 Predicción de interacciones entre GALK1 y otros genes-moléculas

Se encontró una fuerte interacción física entre los genes GALT, GALE y en menor proporción GALK2, relacionados con la actividad epimerasa sobre carbohidratos (línea amarilla), procesos catabólicos de monosacáridos (línea verde), procesos metabólicos de la hexosa (línea azul oscuro) y procesos metabólicos de los monosacáridos (línea morada) (ilustración 14). Asimismo, se observó que los genes GALE, GALT, GALK2, comparten las mismas funciones metabólicas de GALT. El funcionamiento de estos cuatro genes influye en la coexpresión de genes como GGCX, EPO, ILKF12, HMGCLSLC66A2, MVK, FCSKMCCC1, MVD, CBFB, a pesar de que no comparten asociación en la función metabólica relacionada con GALK1 según la red.

Figura 22. Red de interacción entre el gen GALK1 y genes asociados, generado con el programa GeneMania

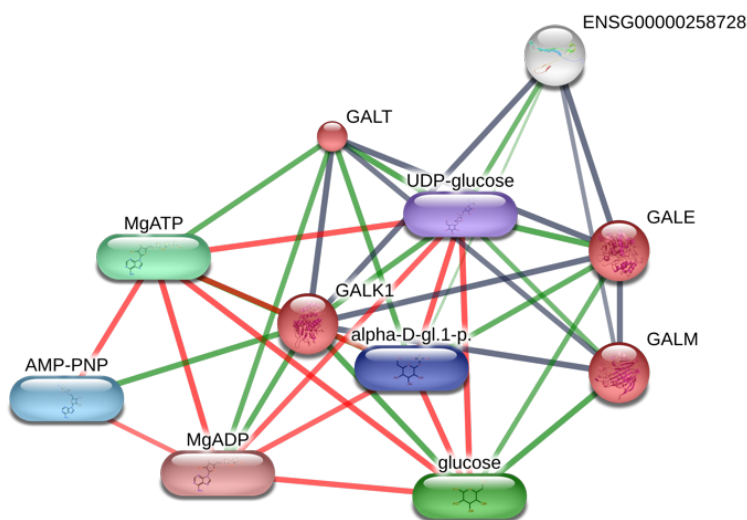


Por otro lado, la red obtenida con el programa STITCH 5 evaluó 4 nodos de genes relacionados involucrados en la misma vía metabólica de GALK1, en los procesos metabólicos y catabólicos de galactosa como la conversión de la alfa-D-galactosa en el anómero beta, fosforilación para la producción de galactosa 1-fosfato y el paso final de la vía de Leloir en la epimerización reversible de UDP-glucosa a UDP-galactosa para la obtención intermediaria de glucosa 6-fosfato (ilustración 15). Esta red reafirma la asociación entre GALK1 y GALM, GALE, GALT observada previamente en GeneMania, con una interacción 0.999, 0.998 y 0.996 para

GALT, GALM y GALE respectivamente, los cuales son genes de interés en el diagnóstico diferencial de las hipergalactosemias.

Figura 23. Esquema de red de interacción génica asociada al gen GALK1 con el programa STITCH

5

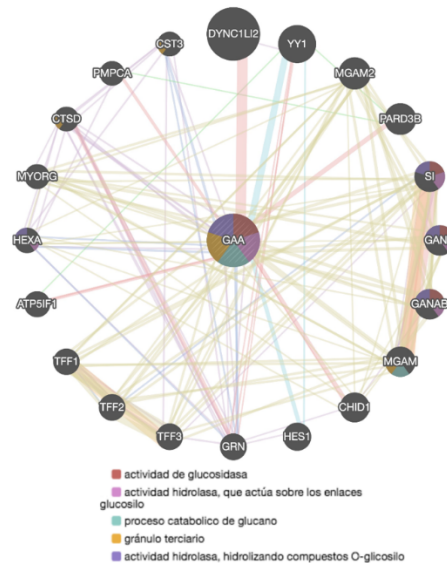


Predicción de interacciones entre GAA y otros genes-moléculas

Se encontró una mayor interacción física entre GAA y DYNC1LI2, que codifica para una dineína citoplasmática que participa en la motilidad retrograda intracelular de vesículas y orgánulos a lo largo de los microtúbulos intracelular. Cualitativamente hubo menor interacción física con genes implicados en los procesos de polarización celular (PARD3B), detección de patógenos y la neutralización de endotoxinas (CHID1), inhibición de la ATPasa mitocondrial (ATP5IF1) y escisión de péptidos en el tránsito de las proteínas mitocondriales en el núcleo (PMPCA), los cuales no comparten funciones biológicas con GAA. No obstante, los procesos moleculares de GAA como actividad de glucosidasa, hidrólisis de enlaces glucosídicos y O-glicosídicos, procesos catabólicos de glucano y acción en los gránulos terciarios, son compartidos

por otros genes como SI; quien juega un papel importante en la etapa final de la digestión de carbohidratos al hidrolizar oligosacáridos alfa-1,4 lineales y alfa-1,6 ramificados, GANC; enzima que hidroliza el enlace glucosídico entre dos o más carbohidratos con enlaces terminales (1,4) alfa-glucosídicos y enlaces (1,6) beta-glucosídicos, liberando alfa-glucosa y beta-glucosa, GANAB; una subunidad alfa de la glucosidasa II que escinde los residuos de glucosa de las glicoproteínas inmaduras en el retículo endoplásmico y MGAM; enzima de la membrana del borde en cepillo que participa en los pasos finales de la digestión del almidón. Se observó mayor interacción de tipo coexpresión con CTSD; proteasa con actividad similar a la pepsina, importante en el recambio de proteínas, en la activación proteolítica de hormonas y factores de crecimiento, de igual forma, se observó interacción con GRN; proteína que regula el tráfico de proteínas a los lisosomas, la actividad de las enzimas lisosomales y facilita la acidificación de los lisosomas, provocando la degradación de CTSD. En menor grado se observó una coexpresión con HEXA; que codifica para subunidad alfa de la enzima lisosomal beta-hexosaminidasa que cataliza la degradación de gangliósidos y otras moléculas que contienen N-acetilhexosaminas y su deficiencia también da como resultado enfermedades de depósito lisosomal.

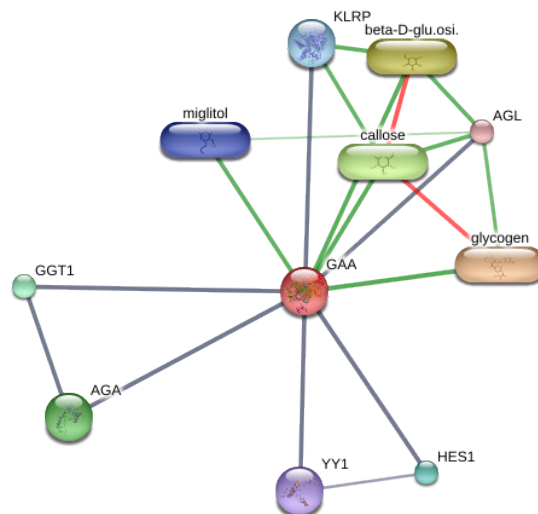
Figura 24. Red de interacción entre el gen GAA y genes asociados, generado con el programa GeneMania



En la red de interacción de genes y moléculas llevada a cabo en STITCH 5, se encontró un nodo de 7 genes, con los cuales el puntaje de asociación fue más bajo en comparación con otras redes de interacción, que oscilan 0.941 y 0.912, donde se comparten funciones moleculares de actividad alfa-glucosidasa entre GAA y AGL, enzima desramificadora de glucógeno que está implicada en la degradación del glucógeno al hidrolizar enlaces terminales (1,4) alfa-glucosídicos y enlaces (1,6) beta-glucosídicos. Asimismo, GAA con KLRP y AGL comparte vía metabólica de la sacarosa y el almidón. Cabe resaltar que, se encontró una interacción farmacológica entre GAA y el Miglitol, un inhibidor absorbible de alfa-glucosidasa usado en la enfermedad de Pompe por su acción que evitar la descomposición de carbohidratos complejos en glucosa y digestión de carbohidratos, por lo tanto, contribuye a la disminución de la acumulación de glucógeno lisosomal.

Figura 25. Esquema de red de interacción génica asociada al gen GAA con el programa STITCH

5

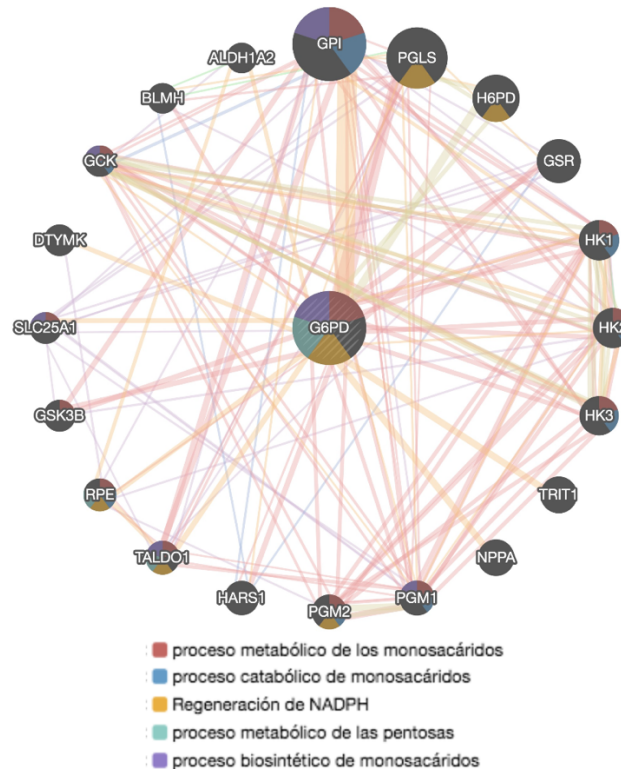


Predicción de interacciones entre G6PD y otros genes-moléculas

Se encontró que una red de interacción genética entre G6PD y 20 genes entre los cuales se comparten funciones de los procesos metabólicos y catabólicos de los monosacáridos, regeneración de NADPH, procesos metabólicos de las pentosas y biosíntesis de monosacáridos con GPI, PGLS, H6PD, HK1, HK2, HK3, PGM1, PGM2, TALDO1, RPE GSK3B, SLC25A1 y GCK, donde, la mayor interacción física fue con GPI, una glucosa fosfato isomerasa que cataliza la conversión de la glucosa-6-fosfato y fructosa-6-fosfato, PGLS, involucrado en la vía de las pentosas fosfatos al realizar la hidrólisis de 6-fosfogluconolactona a 6-fosfogluconato y regula la actividad de la 6-fosfogluconolactonasa. Asimismo, se observó interacción física con las hexoquinas 1,2 y 3 las cuales, realizan el primer paso en la mayoría de las vías del metabolismo de la glucosa al producir glucosa-6-fosfato, su deficiencia también está asociado con anemia hemolítica.

Aunque G6PD y GSR no comparte funciones biológicas en procesos glucolíticos, se encontró una interacción física, lo anterior, es de relevancia debido que el inadecuado funcionamiento de GSR también está asociado con anemias hemolíticas, al ser esta enzima la principal de defensa antioxidante celular, proceso vital para los eritrocitos. Igualmente, se encontró interacción de coexpresión con TALDO1, enzima clave en la vía de las pentosas fosfato no oxidativas y SLC25A1, transportador mitocondrial de proteínas transportadoras de solutos, con alta relevancia energética, por ser es capaz de mediar en el intercambio de citrato por isocitrato, fosfoenolpiruvato y en menor medida succinato.

Figura 26. Red de interacción entre el gen G6PD y genes asociados, generado con el programa GeneMania

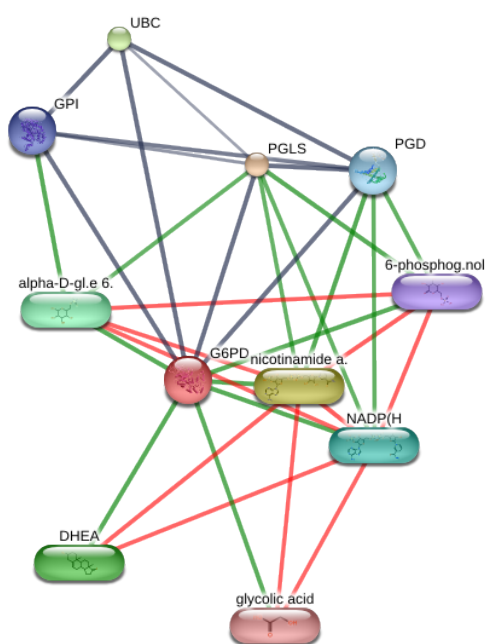


En la red de interacción generada con el programa STITCH 5 se encontró un nodo de 5 genes que comparten funciones biológicas y procesos biológicos con G6PD, como procesos metabólicos de la glucosa 6-fosfato, biosíntesis de carbohidratos y procesos biosintéticos de las pentosas. Al igual que en la red de interacción de GeneMania se encontró interacción entre G6PD y GPI con un puntaje de interacción de 0.997, y con PGLS con 0.992, los cuales participan en el metabolismo de la glucosa y de las pentosas respectivamente. Por otra parte, dentro de los nodos se encontró una asociación del 0.988 con UBC, quien codifica para ubiquitina C, que no solo está involucrada en procesos de señalización para reparación del ADN, endocitosis, activación de factores de transcripción, sino también en la activación de quinasa. También, se encontró una

asociación de 0.979 entre G6PD y PGD quien cataliza la descarboxilación oxidativa de 6-fosfogluconato intermediario de la vía de las pentosas y es sintetizado a partir de la glucosa 6-fosfato.

Figura 27. Esquema de red de interacción génica asociada al gen G6PD con el programa STITCH

5



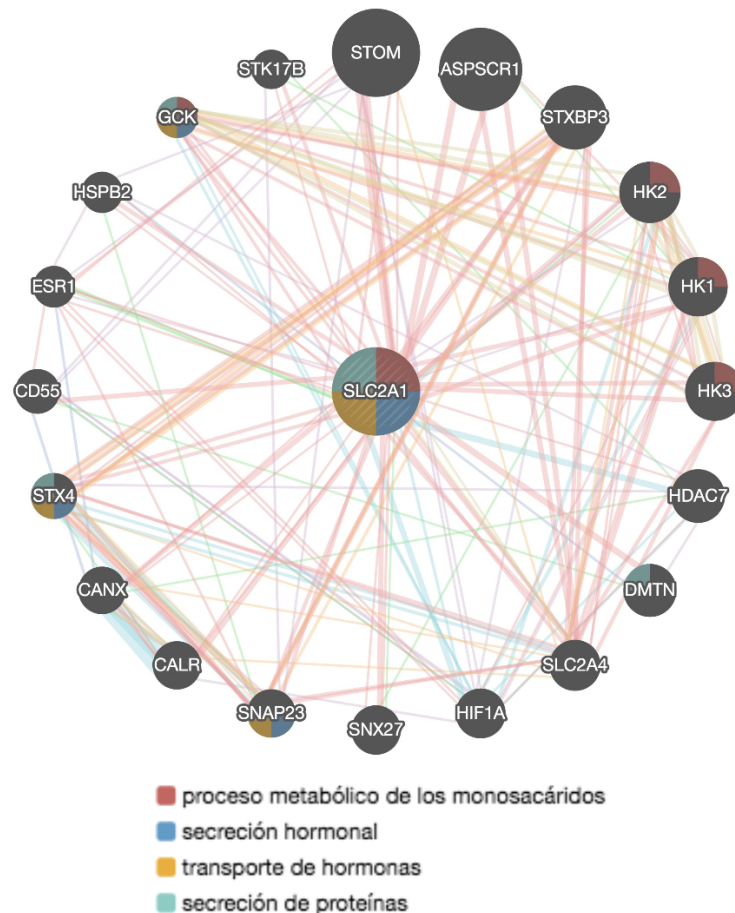
Predicción de interacciones entre SLC2A1 y otros genes-moléculas

Se encontró una mayor interacción física entre SLC2A1 y STOM, una proteína integral de membrana encargada de regular la actividad de los canales iónicos y el transporte iónico transmembrana. También, se evidenció una interacción física destacable con ASPSCR1 y STXBP3. En el caso de ASPSCR, proteína protagonista en el transporte de la glucosa, a pesar de no compartir funciones biológicas con SLC2A1, es responsable de modular la cantidad de GLUT4

disponible en la superficie celular al ser una proteína de anclaje que secuestra vesículas que contienen GLUT4, en el citoplasma en ausencia de insulina. De igual forma STXBP3, a pesar de que no comparte funciones moleculares con SLC2A1, participa en el movimiento dependiente de insulina de GLUT4 y en el acoplamiento/fusión de vesículas intracelulares que contienen GLUT4 con la superficie celular en adipocitos. La red demostró una coexpresión con las hexoquinas ubicadas en la membranas externas de las mitocondrias HK, predominante en músculo esquelético HK2, quienes fosforila la glucosa para producir glucosa-6-fosfato.

Adicional a ello, se encontró que el adecuado funcionamiento de SLC2A1, interviene con la coexpresión y la expresión génica de ESR1, un receptor de estrógeno, el cual regula la transcripción de muchos genes inducibles por estrógeno que desempeñan funciones en el crecimiento, el metabolismo en general, el desarrollo sexual y la gestación. Además, se observó una interacción genética entre SLC2A1 y SNX27, el cual su producto proteico está involucrado en la vía de tráfico que promueve el reciclaje de proteínas transmembrana internalizadas al realizar el transporte retrógrado del endosoma a la membrana plasmática, las enfermedades asociadas a SNX27 son la epilepsia, síntoma característico de la deficiencia de SLC2A1. Con respecto a las funciones biológicas de SLC2A1, procesos metabolismo de monosacáridos, secreción hormonal, transporte de hormonas y secreción de proteínas son realizadas también por la GCK; glucoquinasa específica del tejido en el páncreas y el hígado, STX4; importante para el acoplamiento de vesículas sinápticas en zonas activas presinápticas y vesículas intracelulares que contienen GLUT4 con la superficie celular en adipocitos, SNAP23; proteína fundamental del receptor de alta afinidad para la fusión de membranas y un importante regulador del acoplamiento y fusión de vesículas de transporte.

Figura 28. Red de interacción entre el gen SLC2A1 y genes asociados, generado con el programa GeneMania

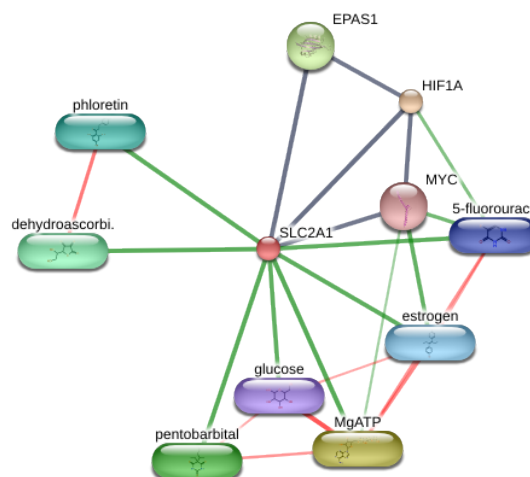


Respecto a la red de interacción génica y otras moléculas elaborada en STITCH 5 se encontró un nodo de 4 genes, distintos a los encontrados en GeneMania, donde se observó una asociación entre SLC2A1 y EPAS; proteína de dominio endotelial quien desempeña un papel fundamental en la formación del endotelio que da origen a la barrera hematoencefálica, con una puntaje de asociación de 0.985, también con HIF1A; un factor inducible por hipoxia que bajo condiciones deficientes de oxígeno, activa la transcripción de más de 40 genes incluyendo eritropoyetina, transportadores de glucosa, enzimas glucolíticas, factor de crecimiento endotelial vascular y otros genes cuyos productos proteicos facilitan la adaptación metabólica a la hipoxia

con un puntaje de asociación de 0.998 y con MYC; un protooncogen que participa en la progresión del ciclo celular, la apoptosis y la transformación celular con un puntaje de asociación de 0.935.

En la red se evidenció la interacción con fármacos o componentes farmacológicos, tal es el caso del pentobarbital, un barbitúrico usado para inducir el sueño, causar sedación y controlar ciertos tipos de convulsiones, síntomas frecuentes en la deficiencia de SLC2A1, donde las convulsiones refractarias al esquema medicamentoso de base deben ser acompañados con pentobarbital para aplacar toda la actividad eléctrica cerebral. Además, se encontró una interacción entre SLC2A1 y el ácido dehidroascórbico, el cual tiene efectos neuroprotectores en el refinamiento del procesamiento de señales y la formación de memoria, así como en la protección contra la excitabilidad patológica.

Figura 29. Esquema de red de interacción génica asociada al gen SLC2A1 con el programa STITCH 5



8. Discusión

Los errores innatos del metabolismo son trastornos hereditarios causados por variantes en genes que codifican proteínas que funcionan en el metabolismo e implican alteraciones en las vías involucradas en la descomposición o el almacenamiento de carbohidratos, ácidos grasos y proteínas (Guerrero, Klope y Salazar, 2019). Asimismo, las enfermedades por almacenamiento de glucógeno y los errores innatos del metabolismo de la glucosa, galactosa y la fructosa son los representantes más comunes de los errores innatos del metabolismo de los carbohidratos (Mayatepek, Hoffmann y Meissner, 2010). Gracias a los avances en las tecnologías de secuenciación de nueva generación es posible realizar diagnósticos más rápidos y precisos de los EIM que permiten identificar variantes asociadas a la etiopatogenia de estas patologías, determinando la carga poblacional de ellas, su incidencia, prevalencia, a fin de establecer la priorización de estrategias de tamización y búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos personalizados.

En los exomas completos de 320 pacientes con patologías complejas y no diagnosticadas clínica y/o paraclínicamente con algún EIM, se encontraron 286 variantes para los genes candidatos: GALT, GALK1, ALDOB, GAA, G6PD y SLC2A1, de las cuales, de acuerdo con los criterios establecidos en la guía emitida por la ACMG y la Asociación de Patología molecular, se clasificaron como 73 variantes de significancia benigna o probablemente benigna, 1 variante de significancia patogénica, 6 variantes de significado incierto y 206 variantes que no han sido reportadas previamente en bases de datos clínicas y poblacionales.

La galactosemia clásica (GC) pertenece a un conjunto raro de trastornos hereditarios del metabolismo de la galactosa, causado por defectos en la enzima galactosa 1-fosfato

uridililtransferasa codificada por el gen GALT; como consecuencia del déficit enzimático, los pacientes presentan un amplio espectro de discapacidad física y cognitiva, llegando a ser potencialmente mortal (Henderson, et al., 2002).

Con respecto al gen GALT, dentro los resultados de los 320 exomas completos, la variante c.404C>T (p.Ser135Leu) tuvo una significancia clínica de patogenicidad mediante el análisis realizado por los software bioinformáticos, con una frecuencia del 0.00625 de la cual se ha descrito que afecta principalmente a pacientes con descendencia africana y comprende hasta el 90% de variantes causales de la enfermedad en pacientes sudafricanos (Henderson, et al., 2002; Suzuki, West y Beutler, 2001).

La variante p.Ser135Leu demostró un efecto de patogenicidad posterior al análisis funcional de la proteína *in silico* en todos los software de predicción empleados, lo que concuerda con los estudios *in silico* realizados por Kumar S U et al., que emplearon una tubería computacional integral para analizar la variante sin sentido, p. Ser135Leu, con el objetivo de analizar la conservación de aminoácidos, predicciones de patogenicidad y estabilidad proteica, mediante el uso de herramientas bioinformáticas, encontrando que la sustitución del aminoácido nativo por una leucina, causa la pérdida de enlaces de hidrógeno en el núcleo de la proteína, lo que altera el plegamiento correcto en la región del bucle y las ocho regiones de la hoja beta, concluyendo que p.Ser135Leu en comparación con otras variantes, es las más nocivas entre las variantes prevalentes que interrumpen el funcionamiento general de la proteína (Kumar, et al., 2020).

Otros estudios evaluaron el impacto funcional y estructural de la variante p.Ser135Leu demostraron una actividad enzimática $\leq 0,2$ %, proponiendo que la sustitución de la serina, se superpone estructuralmente al sitio de ligando de unión a zinc, lo que desestabiliza el sitio de unión

al hierro, cofactores fundamentales para el correcto funcionamiento de GALT, mostrando perfiles de agregación perturbados a pesar de no tener efectos estructurales detectables en la estructura secundaria y terciaria de la enzima modificada (Coelho, et al., 2014). En ensayos bioquímicos realizados por Welsink-Karssies MM et al., en una cohorte de 28 pacientes con GC con genotipos y fenotipos variables, evaluaron la capacidad residual del metabolismo de la galactosa y su asociación con resultados clínicos y bioquímicos, donde reportaron dos pacientes homocigotos para la variante p.Ser135Leu, con actividad de la enzima GALT residual en eritrocitos por debajo del límite de cuantificación ($<3,3\%$; $<1,1\ \mu\text{mol/hg Hb}$) y bajos niveles del índice de galactosa, expresando en los pacientes pruebas intelectuales deficientes (Welsink, et al., 2020).

Lo anterior es respaldado por los estudios realizados por Coelho AI et al., al caracterizar molecularmente de la deficiencia de GALT en Portugal, en cuarenta y dos pacientes galactosémicos donde la variante p.Ser135Leu, fue la tercera más prevalente en su población (4%), en conjunto con tres alelos independientes en heterocigosidad con p.Gln188Arg y p.Phe171Cys, además, ambos padres de los pacientes portadores de la variante p.Ser135Leu, eran de origen africano (Coelho, et al., 2014). Estudios realizados por Crespo C, et al., en 2020 en 37 pacientes argentinos con actividad enzimática de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa por debajo del 35% del valor normal, identificaron la variante p.Ser135Leu en un paciente con una actividad enzimática de 0% (Crespo, et al., 2020). También, describieron las variantes p.His315= y p.Thr292= en heterocigotos afectados con GC, las cuales presentaron una frecuencia de 0.021 para ambas variantes en el presente estudio. De la misma forma encontraron en 18 pacientes las variantes de Duarte, que ocasiona una forma más leve de la enfermedad, causada por la combinación de un alelo patógeno de GC y los alelos D2 de pseudodeficiencia c.378-27G>C, y

c.508-24G>A y c.652C>T (p.Leu218=) (Carney, et al., 2009), las cuales presentaron una prevalencia acumulada del 8% en la población de estudio.

La variante c.940A>G (p.Asn314Asp) presenta una frecuencia del 6,5% en la población europea no finlandesa y fue descrita en tres pacientes polacos diagnosticados con galactosemia de Duarte (GD), con una frecuencia del 0.9% en una cohorte de 175 pacientes, pertenecientes a un programa de cribado neonatal, lo cual es una frecuencia mucho menor al 4% de lo encontrado en nuestra población (Jezela, et al., 2021). De la misma forma, estudios realizados por Singh, R. et al., en una población de 55 paciente galactosemicos, la variante c.940A>G (p.Asn314Asp) estuvo en el 40% de la población, siendo esta la variante con mayor carga diagnostica atribuida a la galactosemia en la India (Singh, et al., 2012).

Aunque en la población de estudio, no estuvo presente la variante Gln188Arg, una de las más prevalentes en los pacientes con galactosemia clásica (Singh, et al., 2012; Jezela, et al., 2021), es importante tener en cuenta la prevalencia de otras variantes patogénicas como es el caso de p.Ser135Leu, que se ha descrito como causal de la enfermedad (Garcia et al., 2016). Se ha descrito que la variante Ser135Leu, se caracteriza por una actividad residual de GALT que puede dar lugar a pruebas de diagnóstico de tipo falsos negativos, que conducen a un diagnóstico tardío o erróneo (Jumbo, et al., 2012). Lo anterior es respaldado por un estudio en retrospectivo a 5 años realizado por Satekge TM, et al., en 878 pacientes pediátricos que comprendían edades entre 5 días a 12 años, que fueron cribados mediante la prueba de Benedict, de los cuales reportaron dos pacientes portadores de la variantes Ser135Leu negativos para las pruebas enzimas, sin embargo, con un fenotipo leve con edades de diagnóstico tardío, demostrando el rendimiento inadecuado de la prueba de Benedict (Satekge, et al., 2020).

Tabla 13. Frecuencia alélica de la variante p.Ser135Leu encontradas en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM en contraste con bases de datos poblacionales

Gen	Variante patogénica y pseudodeficiencia	frecuencia alélica en el presente trabajo	frecuencia alélica en gnomAD		frecuencia alélica en Exac		frecuencia alélica en 1000 genomas	
			Total	Latinoamerica	Total	Latinoamerica	Total	Latinoamerica
GALT	p.Ser135Leu	0.00625	0.0009002	0.0004581	0.0003459	0.00008637	0.00120	NR

NR: No Reportado

En cuanto a la frecuencia alélica de la variante p.Ser135Leu se encontró en el presente trabajo por encima de las frecuencias latinas reportadas por ExAC (0.00008637) y gnomAD (0.0004581), de igual forma, se encontró que la frecuencia de esta variante en la población de estudio fue mayor a las frecuencias globales que oscilan entre 0.0003459 y 0.00120. La prevalencia de variantes africanas en la población del suroccidente colombiano puede estar asociado al alto porcentaje de ascendencia africana en el territorio colombiano que puede variar del 0.0 al 92.1 % dependiendo de la población y el grupo étnico de estudio (Chande, et al., 2021). De igual forma, se debe tener en cuenta la alta prevalencia de las variantes de pseudodeficiencia como los alelos de Duarte que en combinación con un solo alelo patógeno podrían aumentar la carga diagnóstica de la galactosemia. Algunos autores sugieren que las autoridades de salud deben considerar tamizar a la población en riesgo de galactosemia clásica y sus otras formas, porque cada vez que los niveles enzimáticos de GALT son normal en presencia de galactosa alta, luego se debería realizar pruebas posteriores para alteraciones en GALK1 (Bosch, 2018).

Dentro de los errores innatos del metabolismo de la galactosa también se encuentra la deficiencias de galactoquinasa, la cual es mucho menos frecuente que la galactosemia clásica, en algunas poblaciones europeas y EE. UU su incidencia es de 1/101.000 (Schulpis y Kalogerakou, 2016), sin embargo, se ha reportado una frecuencia común en otras poblaciones; como los romaníes y búlgaros (Pasquali, Yu y Coffee, 2018). En los resultados de 320 exomas completos en pacientes no diagnosticados clínicamente con EIM, se encontraron 105 variantes en el gen GALK1, de las cuales 84 variantes no ha sido reportadas, 3 variantes sinónimas y 18 variantes intrónicas y 4 de ellas fueron variantes de significancia clínica incierta.

Las variantes más comunes responsables de la deficiencia de galactoquinasa son la variante fundadora c.82C>A (p.Pro28Thr), común en la población gitana, y la variante de Osaka c.593C>T (p.Ala198Val), común en las poblaciones japonesa y coreana (Ebrahimi, 2018), no obstante, estas variantes no fueron encontradas en la población del sur occidente colombiano. Por otra parte, en el presente estudio se observó que las variantes sinónimas p.Gly373=, p.Glu319=, p.Leu63= presentaron significancia clínica benigna y probablemente benigna en las bases de datos poblacionales y clínicas, sin embargo, se observó que estas variantes sinónimas podrían generar alteraciones en los procesos de splicing (Gaither, et al., 2021). Después de realizar los análisis *in sillico*, en software bioinformáticos de predicción de los efectos potenciales en los procesos de empalme (Human Splicing Finder) se observó que estas variantes podrían alterar los procesos de corte y empalme. La evidencia sugiere que las variantes sinónimas desempeñan funciones reguladoras en la transcripción, traducción, procesos de corte y empalme y más aún en la estructura del ARNm (Gaither, et al., 2021). Lo mencionado anteriormente se puede evidenciar en el estudio realizado por Singh R et al.,(2012) en 200 niños con cataratas congénitas, de los cuales el 8% presentaron una actividad de la enzima GALK1, por debajo de los valores normales (≤ 0.170

μmoles/h/mL), y posterior al análisis genético del gen GALK1 (101); la variante sinónima Ser205Ser fue encontrada en estado heterocigoto en un niño de 6 meses con cataratas congénitas bilaterales, con una actividad enzimática de 0.135 μmoles/h/mL, sin embargo, el estudio bioinformático realizado por Singh R et al., informaba que el cambio c.615C>A que dio como resultado que la variante sinónima era tolerado a pesar del fenotipo presentado por el paciente (Singh, et al., 2012), esto pudo haber sido, a la utilización la herramienta bioinformática utilizada (Sorting Intolerant From Tolerant); es diseñada para la predicción del impacto potencial de las sustituciones de aminoácidos en la función de las proteínas y se destaca por el potencial de predicción de los efectos funcionales de variaciones no sinónimas (Sim, et al., 2018), a diferencia del uso algoritmos especializados en evaluar el efecto de variantes de sustitución, pequeñas inserciones y deleciones intrónicas o exónicas en sitios de empalme como los empleados en el presente estudio.

En la actualidad el espectro de la variabilidad génica de GALK1 abarca poco más de 30 variantes (Ebrahimi, et al. 2018), en el presente estudio, a excepción de las variantes no reportadas, las variantes en regiones intrónicas comprendieron la mayor parte de la variabilidad génica (17%) de GALK1. Asimismo, las variantes intrónicas c.166-250T>G y c.165+233C>T a pesar de presentar una significancia clínica incierta y benigna reportado por literatura, con una frecuencia alélica 0.0125 y 0.040625 respectivamente, posterior al análisis bioinformático se observó alteraciones que pueden afectar el sitio de empalme. Hasta la fecha, la proporción y el impacto funcional de las variantes que interrumpen el proceso de empalme siguen estando subestimados, de manera que, las variaciones disruptivas del empalme no se consideran aun dentro del estándar del diagnóstico clínico (Lord y Baralle, 2021).

Por otra parte, el espectro fenotípico de la deficiencia de GALK1 sigue siendo amplio y podría incluir otras manifestaciones neonatales como; elevación de transaminasas, diátesis hemorrágica y encefalopatía, pero en conjunto con programas de identificación temprana e inicio oportuno del tratamiento dietario es posible evitar el desarrollo de las cataratas (Rubio, et al., 2021). Teniendo en cuenta la presencia de las variantes sinónimas p.Gly373Gly p.Glu319Glu, p.Leu63Leu, que presentaron discrepancias entre la significancia clínica reportada en la literatura, las bases de datos y los efectos predictores en los software bioinformáticos, la deficiencia de GALK1 podría tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales en la aparición de cataratas congénitas, ya que algunos reportes estiman una prevalencia del 1.08% en el territorio colombiano. Cabe destacar que, en la red de interacción de genes y moléculas realizadas en STICH 5 para GALK1, no evidenciaron moléculas farmacológicas, debido que su tratamiento principal es mediante restricciones dietarias de galactosa (Bayarchimeg, et al., 2011), pero actualmente se siguen estudiando otras alternativas como los inhibidores de la aldosa reductasa que previene la acumulación de galactitol, que en teoría, podría prevenir las cataratas, sin embargo, es posible que no aborden las otras manifestaciones clínicas de la enfermedad (Rubio, et al., 2021). Esto resaltan la importancia del seguimiento y la posible reclasificación *in sillico* en aquellas variantes de GALK1, que presentan discrepancias entre lo reportando en la literatura y los algoritmos de predicción, también con las variantes que no se han reportado anteriormente o bien, que presenten significancia clínica incierta y sea requerido el inicio de estudios predictivos que permitan conocer su impacto clínico.

Las alteraciones patológicas en el producto proteico del gen GAA están asociados a la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II o enfermedad de Pompe (EP), que es causada por la disminución de la alfa-glucosidasa ácida, necesaria para degradación del glucógeno

en glucosa, alterando la función del metabolismo celular y lisosomal (Costa, et al., 2021). Las variantes del gen GAA representaron el 36% de las variantes encontradas en el presente estudio, donde el 50% de las variantes estaban en regiones intrónicas. En cuanto a las variantes encontradas, la variante c.1726G>A (p.Gly576Ser) de pseudodeficiencia común (Yang , et al., 2011), presento una frecuencia del 0.025% de la población. De igual forma, esta variante ha sido descrita por Reuser AJJ et all., como variante en heterocigota en posición cis en 17 pacientes asiáticos con EP infantil clásica con miocardiopatías menos grave y una progresión más lenta de la enfermedad (Reuser, et al., 2019). Asimismo, de Reuser, et al. (2019), encontraron otras variante de pseudodeficiencia, c.271G>A (p.Asp91Asn) en pacientes caucásicos afectados con EP de inicio tardío sin cardiopatías, con una forma más atenuada de la enfermedad e inicio de los síntomas antes de los 12 años de edad, que para en el resultado del análisis de 320 exomas completos presento dicha variante presento una frecuencia alélica de 0.021. Las variantes c.2446G>A (p.Vall816Ile), c.2780C>T (p.Thr927Ile), también fueron reportadas en pacientes con EP de inicio tardío con aparición de síntomas después de los 12 años de edad sin compromiso cardíaco que para la población del suroccidente colombiano estas variantes presentaron una frecuencia alélica de 0.015 (Reuser, et al., 2019).

La variante c.2065G>A (p.Glu689Lys) ha sido reporta previamente con significancia clínica benigna, sin embargo, en estudios realizados por Hernández-Arévalo, P et al., en una cohorte de 17 pacientes con EP de inicio tardío, encontraron un paciente masculino heterocigoto para la variante c.2065G>A, que presento debilidad muscular y altos niveles de CPK en sangre (Hernández , et al., 2021). Los alelos de pseudodeficiencia c.2065G>A, c.271G>A, y c.1726G>A, han sido reportados en una poblaciones americana de descendencia asiática, en 38 lactantes con cribado positivo para la enfermedad de Pompe, siendo de mayor prevalencia en la EP de inicio

tardío (Burton, et al., 2020). En estudios de cribado neonatal en Pensilvania, la variante de pseudodeficiencia c.2065G>A se ha reportado en 4 pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía en heterocigoto con otras variantes de significancia clínica de patogenicidad y con una actividad enzimática baja (<2,10 $\mu\text{mol/L/h}$). De igual forma las variantes .271G>A, y c.1726G>A fueron descritas en 3 pacientes con sospecha de EP de aparición tardía, al presentar otras pruebas bioquímicas alteradas en conjunto con una actividad enzimática muy cercano a los valores mínimos (Burton, et al., 2020). Asimismo, en otras ciudades de América del Norte Tang, Hao et al., reportó que las variantes de c.1726G>A y 2065G>A representaron el 80% de las variantes de pseudodeficiencia, encontrando un paciente con EP en una cohorte 453.152 recién nacidos tamizados en la ciudad de California (Tang, et al. 2020).

Por otro lado, la variante c.2446G>A (p.Vall816Ile), ha sido reportada como benigna en bases de datos clínicas y poblacionales, pero fue encontrada en heterocigosidad un paciente de China; una mujer diagnóstica con EP tardío a los 14 años con inicio de los síntomas a los 5 años, que previo al diagnóstico presentaba debilidad muscular, miopatía vacuolar y niveles de CPK séricos por encima de los valores normales (Liu, et al., 2014).

Cabe destacar que las poblaciones asiáticas presentan una alta frecuencia de alelos de pseudodeficiencia, asimismo, estudios realizados por Sawada T., et al en 296.759 recién nacidos en Japón, encontraron en 102 de 107 individuos con baja actividad de GAA las variantes de pseudodeficiencia, c.1726G>A y 2065G>A, para Japón se estima que la prevalencia de estas variantes es del 3,9%, dato muy similar a las frecuencias presentadas en la presente población de estudio, que osciló entre 2,5% y 4,6% (Sawada, et al., 2021). También, llama la atención que el 51% (22/43) de las variantes encontradas en la población del suroccidente colombiano están presente en poblaciones japonesas sometidos al tamizajes neonatal con prueba molecular (Sawada,

et al., 2021). En contraste con las variantes reportadas en un programas de tamizaje realizado en Norte América donde solo estuvieron presentes 7% (3/43) de las variantes mencionadas (Burton, et al., 2020). No obstante, un programa de cribado neonatal en Taiwán Lee NC., et al reportaron 39 recién nacidos con enfermedad de Pompe de aparición tardía (LOPD), de los cuales el 15% de los casos requirieron terapia de reemplazo enzimático y contenían en su haplotipo la variante de pseudodeficiencia c.1726G>A. De igual forma c.1726G>A estuvo presente en otros sujetos que con un fenotipo de hipotonía no progresiva, debilidad muscular y deterioro en las pruebas de aptitud física y que no fue necesario el inicio de tratamiento (Lee y Chang, 2022). Es importante destacar que las variantes de pseudodeficiencia en dicha población podría, no ser causal de la enfermedad de Pompe, pero si afectaron la función del músculo esquelético de la mayoría de los portadores (Lee y Chang, 2022), esto debe tenerse a consideración dentro de la población del sur occidente colombiano en donde las variantes de pseudodeficiencia presentaron una frecuencia alélica mayor al 2%, especialmente las que son de mayor prevalencia en población asiática y africana, lo que puede aportar al infradiagnóstico de la enfermedad debido a que las manifestaciones atípicas de aparición tardío pueden confundirse con diferentes grados de sarcopenia en la edad adulta (Palmio, 2014).

La variante c.271G>A tiene una frecuencia alélica global del 2% muy similar a la frecuencia encontrada en este estudio, las variantes c.324T>C y c.2338G>A fueron las variantes para GAA con mayor prevalencia en la población de estudio con una frecuencia alélica del 29% lo cual difiere con la frecuencia global de estas variantes que es del 72%. De igual forma la variante polimórfica c.447G>A que se encuentra en el 3% de la población asiática oriental se encontró el 3.1% de la población del sur occidente colombiano (Faria, et al., 2021). Otras variantes encontradas en esta población han sido descritas por de Faria et al, con un impacto significativo

en la estabilización del producto proteico de GAA, al intervenir en los procesos de corte y empalme; reportó que c.2553G>A; debilita un sitio donante de empalme críptico y c.1636+43G>T; genera un nuevo sitio de aceptación de empalme críptico (Faria, et al., 2021)

Tabla 14. Frecuencia alélica de variantes de pseudodeficiencia encontradas en el gen GAA en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM en contraste con bases de datos poblacionales

Gen	Variante patogénica y pseudodeficiencia	frecuencia alélica en el presente trabajo	frecuencia alélica en gnomAD		frecuencia alélica en Exac		frecuencia alélica en 1000 genomas	
			Total	Latinoamerica	Total	Latinoamerica	Total	Latinoamerica
GAA	p.Asp91Asn	0.021875	0.02143	0.01864	0.02109	0.009068	0.01158	NR
GAA	p.Gly576Ser	0.025	0.009067	0.01079	0.01793	0.009166	0.03714	NR
GAA	p.Thr927Ile	0.015625	0.04228	0.01597	0.02202	0.006317	0.05431	NR

NR: No Reportado

En comparación con las bases de datos poblacionales como 1.000 Genomas, ExAC y gnomAD, se encontró que la variante p.Aps91Asn para GAA presentó una frecuencia alélica de 0.021875, que se encuentra dentro de los valores de la frecuencia global entre 0.02143 y 0.01158, pero muy por encima de la frecuencia génica para Latinoamérica (LA), en GnomAD y Exac con una frecuencia alélica de 0.01864 y 0.009068 respectivamente. La variante Gly576Ser para GAA presentó una frecuencia de 0.025, lo cual es una frecuencia alélica por encima de lo reportado en bases de datos poblacionales que contiene frecuencias génicas de poblaciones latinoamericanas, asimismo, esta variante presenta una prevalencia mucho más elevada en población latina en comparación con la frecuencia global de dichas base de datos. Con respecto a la variante

p.Thr927Ile para GAA, reportó una frecuencia de 0.015625, lo cual se encuentra dentro de los rangos de las frecuencias reportadas entre 0.01597 y 0.006317 para LA, sin embargo, es menor en comparación con los datos globales que varían entre 0.022.02 y 0.05431. Otros estudios del cálculo de la frecuencia de portadores y la prevalencia genética predicha han estimado que la frecuencias de la EP es muchos más alta de lo que se ha reportado anteriormente, pasando de 1/40.000 a 1/10.000 – 1/30.000, lo que respalda la utilidad de los programas de tamizaje neonatal dentro del campo de la medicina predictiva y preventiva (Burton, et al., 2020). En Colombia la EP no está contemplada dentro de los programas de tamizaje neonatal, a pesar que es posible su identificación a través de la espectrometría de masas en tándem, la experiencia de otras regiones del continente en donde han sido pioneros en la identificación de esta patología han reportado incidencias mayores a lo estimado, inclusive en la identificación temprana de portadores de la enfermedad (Burton, et al., 2020). Sumado a ello se han documentado los beneficios del tratamiento antes del inicio de los síntomas clínicos en esta enfermedad progresiva, antes de que se produzca un daño muscular irreversible (de Las Heras, et al., 2021). A futuro debe tenerse en cuenta la alta prevalencia de las variantes de pseudodeficiencia dentro de la población del suroccidente colombiano que podrían generar como resultados falsos positivos, en un programa de tamizaje neonatal para la EP, entre los pacientes con alteraciones de los niveles de la actividad enzimática de GAA (de Las Heras, et al., 2021). Por lo tanto, el uso adicional de la tecnología de secuenciación de nueva generación puede ser útil para reducir la tasa de falsos positivos. El seguimiento a largo plazo desde el período neonatal puede permitir iniciar el tratamiento adecuado antes de que progresen los síntomas irreversibles y, por tanto, mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de variabilidad y frecuencia alélica del gen GAA es la base para advertir a las autoridades de salud competente sobre la existencia de estas variantes en la población del sur

occidente colombiano, reconociendo la importancia de incluir la enfermedad de Pompe dentro de los programas de tamizaje neonatal.

Del resultado del análisis del gen ALDOB en 320 exomas completos, se obtuvo 5 variantes; 1 variante sinónima, 1 variante intrónica; ambas con significancia clínica probablemente benigna, 2 variantes que no ha sido reportadas y 1 variante que no presento significancia clínica en las bases de datos consultadas. La intolerancias hereditaria a la fructosa (IHF) es ocasionado por las variantes patógenas en el gen ALDOB, con una incidencia estimada de 1/18.000 a 1/31.000 (120); una prevalencia mucho más alta en relación con los otros EIM de los carbohidratos analizados en el presente estudio, lo que contrasta con la baja variabilidad génica observada, a pesar que, algunos estudios predicen una frecuencia de portadores entre 1/55 y 1/122 en todo el mundo, proponiendo que la IHF es relativamente común (Gruchota, et al., 2006; Coffee, et al, 2010; Lazarin, et al., 2013), lo que contrasta con la prevalencia de las variantes encontradas en la población del suroccidente colombiano al ser muy diferente a lo reportado en la literatura internacional. Hallazgo similar en los reportes de casos realizados por Valadares ER et al.,(2015) donde, la prevalencia de IHF tampoco fue cercana a lo reportado en la literatura en pacientes brasileños, en un estudio retrospectivo, con secuenciación del gen ALDOB, identificó un paciente homocigoto para la variante c.524C>A mientras que los demás eran heterocigotos compuestos para c.360_363delCAAA), c.178C>T variantes, c.448G>C y c.524C>A para un total de solo cuatro pacientes con IHF (Valadares, et al., 2015).

La variante c.-10-17C>T presento una prevalencia del 0.009375, la cual es mucho mayor a la prevalencia en población asiática del este, la cual se estima que es del 0.0000546, asimismo, Bijarnia-Mahay S et al., en Asia del sur reportaron variantes intrónicas, en una cohorte de 11 pacientes en 9 familias del norte de la India, incluido un trío de madres y dos hijos con sospecha

de IHF, a los cuales se realizó el análisis molecular con fines diagnósticos y un análisis de haplotipos para determinar si los portadores de las variantes, compartían un ancestro común, reportando las nuevas variantes c.324+1G>A, c.112+1delG, c.380-1G>A, c.677G>A y c.689delA (Bijarnia, et al., 2014). Mediante predicción *in silico* con las herramientas bioinformáticas GENSCAN, AUGUSTUS, GeneID y GeneMark, reportaron que las tres variantes intrónicas c.112+1delG, c.324+1G>A y c.380-1G>A interrumpen el empalme y daban como resultado una proteína anormal con delección de 8, 4 y 6 aminoácidos, respectivamente, además, el haplotipo estaba en desequilibrio de ligamiento con la variante intrónica c.324+1G>A, ya que no coincidía con otro paciente de la región que albergara una variante diferente, determinando un efecto fundador para una variante intrónica en ALDOB (Bijarnia, et al., 2014). Lo anterior denota la importancia de la constante revisión y clasificación de las variantes intrónicas de la población del suroccidente colombiano, en especial aquellas que tienen una baja frecuencia alélica, puesto que la significancia clínica de estas variantes, ubicadas en los sitios de empalme no canónicos y las regiones intrónicas profundas siguen siendo difíciles de predecir (Riepe, et al., 2021).

El sub-diagnóstico de IHF puede atribuirse al amplio e inespecífico espectro clínico, sin rasgos anatómicos o morfológicos, que puede confundirse con otras patologías que tienen tratamientos similares como el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentas y malabsorción de la fructosa en el periodo neonatal (Fiocchi, et al., 2014). Asimismo, la IHF debería también incluirse en el diagnóstico diferencial de las insuficiencias hepáticas agudas en recién nacidos, Li H et al., reportaron cuatro recién nacidos sin consanguinidad conocida, con antecedentes familiares en un paciente con fallecimiento de un hermano mayor, el primer día de vida después de una falla hepática y otro paciente con una media hermana materna, que requirió trasplante de hígado por insuficiencia hepática de causa desconocida (Li, et al., 2018). Los cuatro

paciente con sospecha con IHF, con la variante homocigota común c.448G>C en ALDOB, desarrollaron insuficiencia hepática aguda severa, debido al consumo fórmulas pediátricas altamente comerciales que contenían fructosa (Li, et al., 2018), lo que no es ajeno para un país como Colombia donde existen variaciones en las regulaciones locales para la comercialización de fórmulas infantiles, por ende el conocimiento de estas patologías en los profesionales de la salud sigue representando un reto a evitar escenarios similares (297).

Otros estudios realizados por Debray FG et al., (2021) en padres de niños con HFI, estudiaron seis heterocigotos para HFI y 6 controles, reclutados de la población general sana de 18 a 65 años de edad, emparejados por sexo, edad y peso con los participantes heterocigotos para HFI, en un ensayo aleatorio, controlado y cruzado; evaluaron algunas manifestaciones metabólicas (Debray, et al., 2021). En los participantes portadores de HIF identificaron heterocigosidad para las variantes patogénicas más comunes del gen ALDOB; c.448G>C y p.Ala150Pro; con una frecuencia ExAC 0.2% en 5 participantes y la variante patogénica c.548T>C, p.Leu183Pro en 1 participante, encontrando diferencias significativas en la aparición hiperuricemia después del consumo de fructosa ocasionado por la acumulación del sustrato de ALDOB; fructosa-1-fosfato que provocó aumento de ácido úrico y sensibilidad a la insulina reducida en los portadores de HFI, cuando se expusieron a una dieta alta en fructosa de manera crónica. Esto podría ser de interés para la población colombiana donde la dieta occidental genera exposición prolongada dosis moderadas de fructosa y la prevalencia estimada de hiperuricemia es del 37,5% en adolescentes y adultos (Valadares, 2015), lo que podría contribuir al infradiagnóstico de debido a que los individuos portadores y afectados no diagnosticados podrían apaciguar estas manifestaciones metabólicas, si aprenden a rechazar los alimentos que causan estos desenlaces. Algo similar ocurrió en el reporte de caso realizado por Morales-Álvarez MC et al., (2019) de una paciente

femenina de 33 años con diagnóstico confirmado de IHF, en la que se identificó una única variante puntual homocigota c.1963T>A dentro de la región 3'UTR del exón 9 (Morales, 2019). La paciente no recordaba molestias posteriores al consumo de frutas o jugos durante la infancia, pero refirió una aparición creciente de hipoglicemias postprandiales informadas a partir de la adolescencia que eventualmente desaparecieron cuando realizó cambios en el estilo de vida, incluida una disminución de los alimentos de alto índice glucémico, retrasando la edad de diagnóstico (Morales, 2019).

Establecer el diagnóstico de IHF sigue siendo difícil a pesar de la disponibilidad de pruebas genéticas moleculares específicas de ALDOB, estudios realizados por Kim AY et al., (2020) reportaron el diagnóstico incidental de HFI, como consecuencia de pruebas genéticas no dirigidas solicitadas para indicaciones alternativas en 5 pacientes, incluidos 3 niños y 2 adultos, después de extensas evaluaciones que finalmente involucraron la secuenciación clínica y pruebas genéticas posteriores, una vez identificado antecedentes familiares que fueran significativos para el diagnóstico diferencial (Kim, et al., 2020). La identificación de pacientes fructosémicos sigue siendo un reto incluso en países desarrollados debido a que un gran número de niños con IHF no están diagnosticados (Gaughan, Ayres y Bake, 2015), escenario que podría estar replicándose en la población colombiana. Los hallazgos encontrados en la variabilidad génica de ALDOB sugieren que deben realizarse estudios adicionales que brinden oportunidades para determinar la posible incidencia real de esta patología en la población colombiana.

Carson y colaboradores en 1956 describieron por primera vez la deficiencia de G6PD al evidenciar el fallecimiento en personas negras después de la administración de los tratamientos contra la malaria (Fonseca, et al., 2005). La deficiencia de G6PD (G6PDd) es considerada la anomalía genética más común que se hereda como un rasgo polimórfico ligado al cromosoma

X, con un estimado de 400 millones de personas afectadas y su distribución y variabilidad genética está estrechamente relacionado con las regiones geográficas y grupos étnicos (Sathupak, Leecharoenkiat, Kampuansai, 2021).

En relación con el presente estudio la variabilidad génica de G6PD fue baja en los 320 exomas completos de pacientes sin diagnóstico clínico y/o paraclínico pertenecientes al suroccidente colombiano, con un total de 36 variantes, de las cuales 29 variantes no han sido reportadas previamente, 4 variantes presentaron una significancia clínica de benignas/probablemente benignas y 3 variantes presentaron un significado clínico incierto.

La variante de significado incierto c.292G>A, p.Val98Met, también conocida como la variante G6PD A- (rs1050828) poblaciones africanas (Walakira, et al., 2017), se ha descrito que produce del 10 al 60% de la actividad enzimática normal; presento una frecuencia alélica del 0.025 en la población del suroccidente colombiano. No obstante, la variante p.Val98Met de forma homogénea no es suficiente para causar una deficiencia enzimática y requiere la asociación con la c.466A>G , p.Asn156Asp (Berg, Tymoczko y Stryer, 2002) para el desarrollo de la patología y presentó una frecuencia 0.043 en el presente estudio, siendo una frecuencia más alta en lo reportado para Latinoamérica en bases de datos poblaciones como gnomAD y 1000 genomas (tabla 14).

Tabla 15. Frecuencia alélica de variantes de pseudodeficiencia encontradas en el gen G6PD en pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados con EIM en contraste con bases de datos poblacionales

Gen	Variante patogénica y pseudodeficiencia	frecuencia alélica en el presente trabajo	frecuencia alélica en gnomAD		frecuencia alélica en Exac		frecuencia alélica en 1000 genomas	
			Total	Latinoamerica	Total	Latinoamerica	Total	Latinoamerica
G6PD	p.Val98Met	0.025	0.0335	0.0121	0.01151	0,0029	0.03762	NR
G6PD	p.Asn156Asp	0.0437	0.08672	0.01487	NR	NR	0.0946	NR

NR: No Reportado

Estos resultados se asemejan con el estudio realizado por Valencia SH et al.,(2016) donde evaluaron la prevalencia de G6PDd en 426 individuos a través de actividad enzimática y análisis de genotipado, en regiones endémicas de malaria en la costa del Pacífico colombiano (Valencia, et al., 2016). En dichas regiones aleñadas al suroccidente colombiano Valencia SH et al., reportaron la existencia de la variante G6PD A⁻; c.466A>G y c.292G>A con una deficiencia enzimática de severa a intermedia en el 6,62 % de los hombres hemicigotos y del 4,64 % en mujeres; y conjunto con la variante A⁺ que solo incluye; c. 376 A>G, reportaron una deficiencia enzimática intermedia en cinco hombres hemicigotos y una mujer heterocigoto, siendo la mayor proporción de individuos con variantes A⁻ y A⁺ de G6PD, provenientes Tumaco y Buenaventura, regiones aleñadas a la población de estudio. Asimismo, en otras zonas endémicas de malaria, lejanos del pacifico y suroccidente colombiano, utilizando únicamente los niveles de actividad de G6PD se ha reportado una prevalencia de la deficiencia de G6PD cercana al 17% (Valencia, et al., 2016).

Las manifestaciones clínicas, bioquímicas y moleculares de G6PDd son muy heterogéneas, lo que dificulta establecer una correcta correlación genotipo-fenotipo (301). Estudios realizados por Vela-Amieva Met al., en una cohorte de 81 recién nacidos mexicanos, en un programa de tamizaje neonatal para G6PDd encontraron nueve genotipos diferentes de G6PDd; siendo el genotipo G6PD A- c.292G>A; c.466A>G el más frecuente (60,5%), seguido de los genotipos G6PD A- c.466A>G; c.968T>C con una frecuencia del 22,2 % y la variante Union-Maewo c.1360C>T con un 7,4 %. (Vela, et al., 2021), demostraron que la misma variante de G6PD podría ocasionar una actividad enzimática residual muy variable, cambiando el curso del espectro fenotípico, incluso, desde el primer día de vida debido a que el porcentaje de actividad residual media de G6PD en pacientes hospitalizados en período neonatal con o sin ictericia neonata, pacientes no hospitalizados con ictericia neonatal y recién nacidos asintomáticos variaba entre el 29 y 34%. Dentro del mismo estudio identificaron 4 familias con antecedente de ictericia neonatal, episodios de anemia hemolítica aguda a las edades de 9 y 24 meses, a pesar de ser portadores del haplotipo hipomórfico G6PD A- c.292G>A;c.466A>G el cual es de clase III, un fenotipo no tan severo (Vela, et al., 2021). Un escenario similar fue reportado por Eandi Eberle S et al., en un estudio retrospectivo en una cohorte de 24 individuos masculinos argentinos con G6PDd, con una mediana de edad de al diagnóstico de 10 años, encontraron 9 paciente que presentaron la variante G6PD A- c.292G>A;c.466A>G, de los cuales el 88% eran asintomáticos y 12% restante presentaron manifestaciones más severas como anemia hemolítica aguda (Sap.org, 2019).

Las variantes c.292G>A; c.466A>G también se ha reportado en otras regiones de américa latina como protagonista de la G6PDd, Pereira LLMD et al., reportaron una prevalencia del 2,5% de la deficiencia de G6PD en la ciudad de Vitória - Brazil, en 25 individuos afectados, que mediante el análisis molecular se idéntico el polimorfismo genético G6PD A-

c.292G>A;c.466A>G en todos los pacientes (177). Pereira LLMD et al., atribuyen la alta prevalencia de G6PD A- c.292G>A;c.466A>G en el territorio brasileño a los procesos de colonización y utilización de pueblos de origen africano como mano de obra en las épocas coloniales, lo que se traduce en la difusión de sus características genéticas (177), algo semejante ocurre en el territorio colombiano en el que se ha descrito que los primeros grupos humanos migrantes de otros continentes, provenían desde el centro de África (Gómez, 2018). La variabilidad génica de G6PD en presente estudio apoya lo descrito en la literatura sobre la estrecha relación entre las regiones, grupos étnicos y las diferentes variantes asociadas a G6PDd, puesto que las variantes encontradas en el suroccidente colombiano no se han reportado recientemente en otras poblaciones como es el caso de la poblaciones asiáticas, que presentan prevalencias similares de la deficiencia G6PD asociado a variantes distintas a la mencionadas anteriormente (Gómez, 2018).

En el caso del haplotipo G6PD A- compuesto por las variantes p.Val98Met y p.Asn156Asp se ha reportado que presentan una frecuencia de alelos menores promedio de 15% y 39%, respectivamente, en poblaciones africanas debido a que ha descrito que confieren algún grado de resistencia contra la infección por malaria y paludismo falciparum (Ding, et al., 2013). Ensayos realizados por Batista da Rocha J et al., evaluaron el impacto funcional de las variantes africanas, p.Val98Met y p.Asn156Asp asociadas a G6PDd (que conjunto forman el genotipo G6PD A-), mediante técnicas de bioinformática estructural observaron cambios significativos en los residuos en el dominio de unión catalítico NADP⁺, en términos de dirección e impacto, resaltando que la diferencia son de orden adictivo, en relación con la unión en NADP⁺ y G6PD, encontrando cambios más grandes con la variante p.Val98Met en contraste con la variante p.Asn156Asp, sin embargo, en combinación de ambas variantes; el genotipo G6PD A-, demostró mayor

inestabilidad en la función enzimática en comparación con la variante p.Val98Met en solitario (Batista, Othman y Hazelhurst, 2022). Además, se observó que las variantes por separado ocasionaban alteraciones en la estabilidad de la proteica central por mecanismos alostéricos, que promueve la modulación inadecuada de sitios de la proteínas, alejados del lugar donde se encuentra la variante propiamente (Batista, Othman y Hazelhurst, 2022).

El uso de la tecnología de secuenciación para análisis molecular del gen G6PD en definitiva es esencial la confirmación diagnóstica y la detección de portadores, lo que conduce a la consejería genética adecuada para los pacientes y sus familiares (Mansour, et al., 2020). Hasta la fecha se han caracterizado alrededor de 230 variantes hipomórficas que están asociadas con la enfermedad de las cuales en su mayoría son de tipo missense y solo dos variantes intrónicas se han reportado como causantes de G6PDd, (Luzzatto, Ally y Notaro, 2020) lo que sugiere la importancia de hacer seguimiento y evaluación a otras variantes intrónica como; c.865-16C>T encontrada en la población de estudio que presento una significación clínica incierta y una frecuencia alélica muy baja; 0.00625. La variante c.1116G>A;p.Gln372= presento baja en la población, sin embargo, aún no se han reportado en la literatura variantes sinonimias asociadas a G6PD (Luzzatto, Ally y Notaro, 2020).

Otras consideraciones a tener en cuenta es el uso de medicamentos como la cloroquina empleado recientemente como fármaco reutilizado para la tratar el COVID-19, que a pesar de las recomendaciones de dosis reducidas de 300 mg (la mitad de la dosis estándar de 600 mg), para personas con deficiencia de G6PD, sigue siendo un riesgo significativo para los portadores de las variantes africanas asociadas a la G6PDd, por su efecto hemolítico al ser un medicamento para el tratamiento o prevención de la malaria (Ghazy, et al.; 2020). No se puede descartar la posible existencia de pacientes con deficiencia de G6PD sin diagnosticar en el suroccidente colombiano,

teniendo en cuenta la frecuencia de los SNP rs1050828 y rs1050829, presentes en la población sin diagnóstico clínico ni sospecha de este tipo de patología, de igual forma, considerando el panorama de las diversas zonas endémicas en Colombia es relevante conocer la frecuencia real de la deficiencia G6PD en las diferentes etnias y regiones que permitan recolectar datos sobre la historia natural de la enfermedad, que incentiven el inicio programas estables de detección precoz de la deficiencia de G6PD, desde la edad de recién nacidos, debido a que la anemia hemolítica en un niño o adulto con G6PDd es una emergencia médica, que de no ser atendida de manera rápida y adecuada, puede ser fatal (Luzzatto, et al., 2018).

El transportador de glucosa, Glut1 codificado por SLC2A1, esencial para la que ingreso de glucosa al cerebro a través de la membrana de los astrocitos, así bien, la DS Glut1 es un trastorno caracterizado por un transporte deficiente de glucosa a través de la barrera hematoencefálica (Pearson, et al., 2013). Se ha reportado que el 40% de las variantes en SLC2A1 en pacientes afectados con DS Glut1 son tipo missense y el otro 60% comprenden variantes de tipo nonsense, frameshift, alteraciones en los sitios de empalme y deleciones e inserciones (Pearson, et al., 2013). Del resultado del análisis molecular de los 320 exomas completos de pacientes del suroccidente colombiano se identificaron 30 variantes, de las cuales el 66,6% fueron variantes que no han sido reportados previamente en la literatura, el 16,6% fueron variantes sinónimas y el 16,6% corresponden a variantes en regiones intrónicas. Lo mencionado anteriormente está relacionado con los hallazgos realizados por Soto-Insuga V et al., al analizar la frecuencia de la DS Glut1 en 43 pacientes, con ausencia de inicio temprano, discapacidad intelectual, síndrome convulsivo, epilepsia refractaria, trastornos del movimiento asociados, encontrando 2 variantes patogénicas en dos pacientes con características atípicas (Soto, et al., 2019). Reportaron la variante intrónica c.115-2G > A, que afectaba el sitio de empalme en una niña con manifestaciones clínicas de

encefalopatía epiléptica, crisis convulsivas de diferentes características (espasmódicas, tónicas y focales), desde los dos meses de edad, discapacidad intelectual severa y un trastorno complejo del movimiento caracterizado por corea, mioclonías y distonía (Soto, et al., 2019). Asimismo, se encontró la variante intrónica c.868-108T>G para el SLC2A1, que reporta una significancia clínica de benigna en una de las dos bases de datos consultadas, sin embargo, posterior al análisis in sillico con software de predicción de variantes en regiones intrónicas, se observó que esta presenta alteraciones en los sitios empalme, no obstante, la frecuencia alélica (0.0281) respalda su clasificación de benignidad reportado en la literatura (Richards, et al., 2015).

La variantes sinónimas c.45C>T, c.399C>T, c.588G>A, , c.1011C>T y c.1065A>G presentaron una frecuencia alélica entre 0.03125 y 0.0968, que para todos los software de predicción que evalúan el efecto potencial del cambio de aminoácido sugirieron que las variante sinónimas eran toleradas y también han sido investigada en otras patologías no asociada con EIM como en lo reportado por Wang HX et al., que tras evaluar las características genotípicas de una cohorte de 28 pacientes chinos diagnosticados clínicamente con discinesia cinesigénica paroxística, habían demostraron ser variantes no patogénicas (Wang , et al., 2016).

En relación con la red de interacción entre genes y moléculas construida para SLC2A1 se encontró interacción farmacológica con el pentobarbital, un barbitúrico de acción corta, sin embargo, que puede inhibir competitivamente el transportador Glut1 y dar como resultado un aumento de la frecuencia de las convulsiones (Pearson, et al., 2013). Es por esto que el tratamiento estándar para el síndrome de DS Glut1 sigue siendo la dieta cetogénica, que disminuye la demanda de glucosa cerebral, mediante el suministro de cetonas como combustible alternativo, no obstante, se han evaluado otras alternativas en aquellos pacientes refractarios a dieta cetogénica como el diazóxido un activador de los canales de potasio que mejora la permeabilidad de la membrana

celular a los iones de potasio y utilizado en hipoglucemia secundaria a insulinoma (Teva, 2015; Logel, et al., 2021).

La DS Glut1 presenta una prevalencia de alrededor de 1/83 000, siendo la patología menos prevalente de los EIM analizados en el presente estudio lo que puede explicar la baja variabilidad génica encontrada (Yu, et al., 2020). Su sub-diagnostico es atribuible a la falta de comprensión clínica de la enfermedad y a los pacientes que permanecen sin diagnosticar (Yu, et al., 2020). Sumado a las variantes de novo son responsables de la mayoría de los casos de la DS Glut1, se ha observado que la enfermedad se transmite con menos frecuencia en un patrón autosómico dominante o recesivo por lo tanto, la mayoría de los pacientes no tienen antecedentes familiares de la enfermedad lo que dificulta la sospecha clínica y el diagnostico (Pawlik, et al., 2022). En el presente estudio no se encontraron variantes de tipo missense, nonsense o deleciones/inserciones, que se han reportado en la literatura como causales de la DS Glut1 (Castellotti, et al., 2019), no obstante, se encontraron variantes sinónimas que después del análisis en herramientas de predicción en los sitios de empalme, los programas determinan potenciales alteraciones en dichos procesos, de ahí la importancia de la revisión constante para valorar en el futuro, la posible reclasificación de las variantes reportadas. Esto ayudaría en el diagnóstico molecular preciso de la enfermedad, el un tratamiento eficaz y un asesoramiento genético adecuado.

9. Conclusión

En el presente trabajo se identificaron, determinaron y caracterizaron las variantes genómicas de los genes ALDOB, GALT, GALK1, G6PD, GAA y SLC2A1, en pacientes con patologías complejas y no diagnosticados clínica ni paraclínicamente con algún EIM de los carbohidratos población del suroccidente colombiano. En este trabajo encontraron 286 variantes, de las cuales 206 no se habían informado previamente en la literatura científica enfocada en este tema. Los genes en donde más frecuentemente se encontraron variantes fueron GAA y GALK1, relacionados con enfermedad de Pompe y galactosemia tipo II y 1 variante está asociada a patogenicidad en el gen GALT. Entre las 286 variantes, se encontraron 51 variantes intrónicas (18%), 15 de tipo misense (5%), 28 sinónimas (10%) y 67% corresponden a las variantes no reportadas.

Se encontró en la población de estudio una alta frecuencia de las variantes p.Val98Met y p.Asn156Asp en el gen G6PD, que presenta por literatura una significancia clínica incierta y su presencia en portadores está asociado a la deficiencia G6PD. Estos hallazgos sugieren que estas variantes en el gen G6PD, podrían ser consideradas un factor de riesgo para la población del suroccidente colombiano, con riesgo de desarrollar anemia hemolítica, en aquellos pacientes que usen medicamentos para el tratamiento para la malaria o el COVID-19 como la cloriquina.

Asimismo, con una menor frecuencia alélica la variante patogénica p.Ser135Leu en el gen GALT, circula dentro de la población estudiada, lo que sugiere que patologías como la galactosemia pueden atribuir a la carga diagnóstica de los EIM de los carbohidratos dentro del territorio colombiano. De igual forma, se debe tener en cuenta la alta prevalencia de las variantes de pseudodeficiencia del gen GALT encontradas en la población del suroccidente colombiano,

como los alelos de Duarte que en combinación con un solo alelo patógeno podrían aumentar la carga diagnóstica de la galactosemia. Estos resultados son un llamado alerta para los organismos de salud para incentivar el desarrollo de programas de detección y diagnóstico temprano para la búsqueda activa de esta patología.

Los softwares bioinformáticos permiten realizar predicciones de las variantes y sus probables significados clínicos, con base a la predicción de su impacto funcional, contribuyendo a la comprensión de los EIM de los carbohidratos, ya que permiten un acercamiento al entendimiento de la predisposición de la población para adquirir una determinada variante. Aunque la construcción de redes metabólicas se ha descrito en una amplia variedad de campos, para los EIM de los carbohidratos son pocos los datos sobre el entendimiento del efecto de las atenuación o el uso de vías alternas en las diferentes vías metabólicas compensadas por genes que comparten vías y funciones ontológicas, por lo que el presente trabajo permite aproximar nuevos conocimientos sobre las redes biológicas en los EIM aquí descritos.

A pesar de que las redes metabólicas se han empleado en una amplia variedad de campos, en el caso particular de MPS no existe gran cantidad de datos actualizados sobre el uso de aproximaciones como biología de sistemas para comprender el efecto de las reacciones de degradación de GAG sobre el funcionamiento celular, de señalización o para la identificación de nuevos biomarcadores, por lo que este trabajo permite aproximar nuevos conocimientos sobre las redes biológicas de la enfermedad. La gran mayoría de variantes detectadas en nuestro trabajo se encontraron los genes GAA y GALK1 asociadas a enfermedad de Pompe y Galactosemia tipo II, siendo, la enfermedad de Pompe con más reportes en nuestro país.

Por otro lado, se sugiere que las tecnologías de diagnóstico que se empleen a futuro para el diagnóstico de EIM de los carbohidratos, deben considerar la presencia de variantes de

pseudodeficiencia como las encontradas en el gen GAA, que pueden generar falsos positivos y por ende, inicio de tratamientos erróneos. De ahí, la importancia de fortalecer y promover la adecuada consejería genética.

De igual forma, se sugiere establecer plazos de revisión para evaluar la posible reclasificación de las variantes de significancia incierta, no reportadas o los variantes de pseudodeficiencia, encontradas en la población de estudio, debido que, estos resultados pueden cambiar de acuerdo con el incremento de casos reportados, el desarrollo constante de las técnicas de diagnósticos, los algoritmos de clasificación de la significancia clínica y la mejora del conocimiento de la historia natural de las patologías estudiadas en el presente trabajo. Estos hallazgos pueden ser tomados como la base para sugerir lineamientos de políticas publicas que promuevan programas de tamizaje, diagnostico precoz y portadores, que disminuyan la carga diagnostica atribuidas a EIM de los carbohidratos, con la intención de aminorar la morbi-mortalidad de los individuos portadores de estas patologías.

Este trabajo aumentó la información reportada hasta el momento sobre las variantes asociadas a EIM de los carbohidratos en el sur occidente colombiano, permitiendo el paso a futuras investigaciones, reconociendo el impacto de las variantes patogénicas y de pseudodeficiencia que se pueden generar en la sociedad, asimismo, aportó en conocimiento y creación de bases moleculares sobre la EIM de los carbohidratos en el Suroccidente Colombiano, permitiendo el adecuado asesoramiento genético y educación el sobre riesgo de heredabilidad, realizando medicina anticipatoria y preventiva, acercándonos a la medicina de precisión. Teniendo en cuenta que la población estudiada fueron pacientes con patologías complejas y no diagnosticados clínica ni paraclínicamente con algún EIM se sugiere en futuras investigaciones la realizar correlaciones

geno-fenotipo que permitan generar datos de pronóstico y evolución de estas enfermedades de acuerdo con el genotipo los individuos portadores y afectados.

10. Perspectivas

El presente trabajo evaluó principalmente la variabilidad genómica, las redes de interacción entre genes, proteínas, moléculas y la frecuencia alélica de las variantes encontradas en pacientes sin diagnóstico clínico ni paraclínico de EIM de los carbohidratos, por lo tanto, estos resultados deberían ser contrastados con pacientes afectados con EIM de los carbohidratos aquí descritos, con el objetivo de generar datos de correlación de genotipo-fenotipo.

Mediante la detección de variantes genéticas patogénicas y posterior correlación genotipo-fenotipo, favorecerá el proceso de identificación de pacientes e instauración de programas de diagnóstico temprano, tratamiento específico, manejo transdisciplinario que minimice sus efectos, alertando a la comunidad médica y las autoridades de salud, sobre la presencia de variantes de los genes asociados a EIM de los carbohidratos y la proyección de casos esperados en el Suroccidente Colombiano y abrir paso a futuras investigaciones, reconociendo el impacto funcional que puede llegar a tener cada variante.

La genómica es parte fundamental de la medicina de precisión la cual, podría mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos, lo cual parte de un sólido conocimiento genómico de las variantes y su interacción a los medicamentos que para la población colombiana esta información es escasa. Se sugiere a futuro utilizar técnicas de bioinformática estructural para exponer mas información sobre los mecanismos moleculares del efectos de las variantes patogénicas, de significado incierto y pseudodeficiencia con el objetivo de desarrollar nuevas hipótesis del efecto funcional desconocido en la gran mayoría de las variantes descritas.

Este estudio genera soportes sobre la importancia y necesidad de implementar tamización (ley 1980 de 2019), ejecutarla e idealmente el tamizaje ampliado sencillo mediante el uso de tecnologías y métodos moleculares a las vanguardia.

11. Limitaciones del estudio

Las herramientas bioinformáticas utilizadas en el presente trabajo son dinámicas y de constante actualización, es por esto que a futuro la interpretación de las variantes encontradas podría cambiar conforme avance el conocimiento y el reporte de casos de pacientes portadores y afectados con variantes asociadas a EIM de los carbohidratos por lo que la interpretación de la significancia clínica deberá ser ampliadas y actualizadas a medida que avanza el conocimiento de la fisiopatología real de los pacientes.

En el presente trabajo no se realizaron ensayos *in vitro* que respalden el impacto funcional de las variantes encontradas en la población del suroccidente colombiano, por lo que a futuro puede tenerse en cuenta para brindar solidez a los hallazgos encontrados.

En Colombia no existen bases de datos poblacionales propias con las que se pudieran contrastar los datos encontrados en el presente trabajo. Sumado a ello no tampoco existen datos consolidados de carga poblacional, ni estudios cálculo de frecuencia asociado los EIM de los carbohidratos estudiados.

Los datos encontrados en el presente trabajo fueron realizados con los métodos de secuenciación y análisis bioinformáticos más actuales, sin embargo, el constante avance propio de las tecnologías de secuenciación y de los softwares bioinformáticos, podría generar a futuro cambios en la interpretación de los mismos.

Referencias

- A, G. (1909). Inborn Errors of Metabolism: The Croonian Lectures Delivered Before the Royal College of Physicians of London, in June, 1908. *Journal of the American Medical Association*, *LIII*(17), 1427. <https://doi.org/10.1001/jama.1909.02550170083025>
- Abdelhakim, M., McMurray, E., Syed, A. R., Kafkas, S., Kamau, A. A., Schofield, P. N., & Hoehndorf, R. (2020). DDIEM: drug database for inborn errors of metabolism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01428-2>
- Adhikari, A. N. (2019). Gene-specific features enhance interpretation of mutational impact on acid α -glucosidase enzyme activity. *Human Mutation*, *40*(9), 1507–1518. <https://doi.org/10.1002/humu.23846>
- Adhikari, A. N., Gallagher, R. C., Wang, Y., Currier, R. J., Amatuni, G., Bassaganyas, L., Chen, F., Kundu, K., Kvale, M., Mooney, S. D., Nussbaum, R. L., Randi, S. S., Sanford, J., Shieh, J. T., Srinivasan, R., Sunderam, U., Tang, H., Vaka, D., Zou, Y., ... Brenner, S. E. (2020). The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nature Medicine*, *26*(9), 1392–1397. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5>
- Adzhubei, I. A., Schmidt, S., Peshkin, L., Ramensky, V. E., Gerasimova, A., Bork, P., Kondrashov, A. S., & Sunyaev, S. R. (2010). A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature Methods*, *7*(4), 248–249. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>
- Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting Functional Effect of Human Missense Mutations Using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*, *76*(1). <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Afzal, R. M., Lund, A. M., & Skovby, F. (2018a). The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *15*, 6–10.

<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.11.004>

Afzal, R. M., Lund, A. M., & Skovby, F. (2018b). The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Danish Medical Journal*, 65(10).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269750>

Alagoz, M., Kherad, N., Gunger, E., Kaymaz, S., & Yuksel, A. (2020). The New CIC Mutation Associates with Mental Retardation and Severity of Seizure in Turkish Child with a Rare Class I Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Journal of Molecular Neuroscience*, 70(12), 2077–2084. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01614-8>

Aldámiz-Echevarría, L., de las Heras, J., Couce, M. L., Alcalde, C., Vitoria, I., Bueno, M., Blasco-Alonso, J., Concepción García, M., Ruiz, M., Suárez, R., Andrade, F., & Villate, O. (2020). Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance. *Clinical Nutrition*, 39(2), 455–459. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.019>

ALDOB Gene - GeneCards | ALDOB Protein | ALDOB Antibody. (n.d.). Retrieved May 25, 2019, from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ALDOB&keywords=Aldob>

Alila-Fersi, O., Aloulou, H., Werteni, I., Mahfoudh, N., Chabchoub, I., Kammoun, H., Keskes, L., Hachicha, M., Belguith, N., & Fakhfakh, F. (2020). Mutations in GAA Gene in Tunisian Families with Infantile Onset Pompe Disease: Novel Mutation and Structural Modeling Investigations. *Journal of Molecular Neuroscience*, 70(7), 1100–1109. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01516-9>

Amoah, L. E., Asare, K. K., Dickson, D., Abankwa, J., Busayo, A., Bredu, D., Annan, S., Asumah, G. A., Peprah, N. Y., Asamoah, A., & Laurencia Malm, K. (2021). Genotypic glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency protects against *Plasmodium falciparum* infection in individuals living in Ghana. *PLOS ONE*, 16(9), e0257562.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257562>

Amoah, L. E., Opong, A., Ayanful-Torgby, R., Abankwa, J., & Acquah, F. K. (2016). Prevalence of G6PD deficiency and Plasmodium falciparum parasites in asymptomatic school children living in southern Ghana. *Malaria Journal*, 15(1), 388. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1440-1>

Andrews, C. (2010). *The Hardy-Weinberg Principle*. 10(Nature Education Knowledge), 65.

Appleton, A., & Vanbergen, O. (2013). *Lo esencial en Metabolismo y nutrición* (E. España (Ed.); 4th, revisad ed.). Elsevier Health Sciences Spain. <https://books.google.com.co/books?id=4J5md6ohlPUC>

Arevalo, M. (2017). *ENFERMEDADES HUÉRFANAS - ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM) POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM EN EL VALLE DEL CAUCA*. <https://www.valledelcauca.gov.co/loader.php?lServicio=Tools2&lTipo=viewpdf&id=28951>

Arias, S., Gómez, M., Fernández, I., & Celis, L. G. (2016). Enfermedad de Pompe: reporte de caso. *Nova*, 14(25), 113. <https://doi.org/10.22490/24629448.1743>

Avellaneda, L. A. B. (2005). Los Errores Innatos del Metabolismo, fuente inagotable de conocimiento médico por más de un siglo, siguen sin diagnosticarse y tratarse en Colombia. *NOVA*, 3(3).

Ayala-García, J. (2014). *La salud en Colombia: más cobertura pero menos acceso*. <https://doi.org/10.32468/dtseru.204>

Aziz, H., & Mohiuddin, S. S. (2021). Biochemistry, Hexose Monophosphate Pathway. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31869151>

Badui, S., & Badui, D. (2016). *Química de los alimentos* (P. ED (Ed.); Cuarta edi).

www.pearsoneducacion.net

- Bancone, G., Chu, C. S., Somsakchaicharoen, R., Chowwiwat, N., Parker, D. M., Charunwatthana, P., White, N. J., & Nosten, F. H. (2014). Characterization of G6PD Genotypes and Phenotypes on the Northwestern Thailand-Myanmar Border. *PLoS ONE*, 9(12), e116063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116063>
- Banford, S., McCorvie, T. J., Pey, A. L., & Timson, D. J. (2021). Galactosemia: Towards Pharmacological Chaperones. *Journal of Personalized Medicine*, 11(2), 106. <https://doi.org/10.3390/jpm11020106>
- Batista da Rocha, J., Othman, H., & Hazelhurst, S. (2022). Molecular dynamics of G6PD variants from sub-Saharan Africa. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 30, 101236. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101236>
- Bayarchimeg, M., Ismail, D., Lam, A., Burk, D., Kirk, J., Hogler, W., Flanagan, S. E., Ellard, S., & Hussain, K. (2011). *Galactokinase Deficiency in a Patient with Congenital Hyperinsulinism* (pp. 7–11). https://doi.org/10.1007/8904_2011_110
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2019). *Bioquímica Médica*. Elsevier Health Sciences. <https://books.google.com.co/books?id=o-2KDwAAQBAJ>
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2002). *Biochemistry, Fifth Edition* (5th editio). W.H. Freeman. <https://books.google.com.co/books?id=uDFqAAAAMAAJ>
- Berry, G. T. (2020). Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In *GeneReviews®*. <https://doi.org/20301691>
- Bijarnia-Mahay, S., Bhatia, S., & Arora, V. (1993). Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency. In *GeneReviews®*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31804789>
- Bijarnia-Mahay, S., Movva, S., Gupta, N., Sharma, D., Puri, R. D., Kotecha, U., Saxena, R., Kabra,

- M., Mohan, N., & Verma, I. C. (2014). *Molecular Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance: Founder Mutation in a Community from India* (pp. 85–93). https://doi.org/10.1007/8904_2014_374
- Boonyawat, B., Phetthong, T., Suksumek, N., & Traivaree, C. (2021). Genotype-Phenotype Correlation of G6PD Mutations among Central Thai Children with G6PD Deficiency. *Anemia*, 2021, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2021/6680925>
- Bosch, A. M. (2018). Galactosaemia - should it be screened in newborns? In *Developmental period medicine* (Vol. 22, Issue 3, pp. 221–224). <https://doi.org/10.34763/devperiodmed.20182203.221224>
- Bouteldja, N., & Timson, D. J. (2010). The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(2), 105–112. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9053-2>
- Boutron, A., Marabotti, A., Facchiano, A., Cheillan, D., Zater, M., Oliveira, C., Costa, C., Labrune, P., & Brivet, M. (2012). Mutation spectrum in the French cohort of galactosemic patients and structural simulation of 27 novel missense variations. *Molecular Genetics and Metabolism*, 107(3), 438–447. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.025>
- Burton, B. K., Charrow, J., Hoganson, G. E., Fleischer, J., Grange, D. K., Braddock, S. R., Hitchins, L., Hickey, R., Christensen, K. M., Groepper, D., Shryock, H., Smith, P., Shao, R., & Basheeruddin, K. (2020). Newborn Screening for Pompe Disease in Illinois: Experience with 684,290 Infants. *International Journal of Neonatal Screening*, 6(1), 4. <https://doi.org/10.3390/ijns6010004>
- Buziau, A. M., Schalkwijk, C. G., Stehouwer, C. D. A., Tolan, D. R., & Brouwers, M. C. G. J. (2020). Recent advances in the pathogenesis of hereditary fructose intolerance: implications

for its treatment and the understanding of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease.

Cellular and Molecular Life Sciences, 77(9), 1709–1719. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03348-2>

Byrne, B. J., Kishnani, P. S., Case, L. E., Merlini, L., Müller-Felber, W., Prasad, S., & der Ploeg, A. van. (2011). Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, 103(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.02.004>

Bzduch, V., Tomcikova, D., Gerinec, A., & Behulova, D. (2017). Cataract and early nystagmus due to galactokinase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(5), 749–750. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0040-8>

Cai, D., Yuan, M., Liu, H., Han, Z., Pan, S., Yang, Y., & Zhao, R. (2017). Epigenetic and SP1-mediated regulation is involved in the repression of galactokinase 1 gene in the liver of neonatal piglets born to betaine-supplemented sows. *European Journal of Nutrition*, 56(5), 1899–1909. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1232-y>

Canson, D. M., Silao, C. L. T., & Caoili, S. E. C. (2019). Functional analysis of GALT variants found in classic galactosemia patients using a novel cell-free translation method. *JIMD Reports*, 48(1), 60–66. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12037>

Carmona-fonseca, J., Alvarez, G., Rios, A., & Vasquez, M. F. (2008). Deshidrogenasa en hombres sanos y en pacientes maláricos ; Turbo (Antioquia , Colombia) dehydrogenase in healthy men and. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 11(2), 252–265.

Carney, A. E., Sanders, R. D., Garza, K. R., McGaha, L. A., Bean, L. J. H., Coffee, B. W., Thomas, J. W., Cutler, D. J., Kurtkaya, N. L., & Fridovich-Keil, J. L. (2009). Origins, distribution and expression of the Duarte-2 (D2) allele of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Human*

- Molecular Genetics*, 18(9), 1624–1632. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp080>
- Castellotti, B., Ragona, F., Freri, E., Solazzi, R., Ciardullo, S., Tricomi, G., Venerando, A., Salis, B., Canafoglia, L., Villani, F., Franceschetti, S., Nardocci, N., Gellera, C., DiFrancesco, J. C., & Granata, T. (2019). Screening of SLC2A1 in a large cohort of patients suspected for Glut1 deficiency syndrome: identification of novel variants and associated phenotypes. *Journal of Neurology*, 266(6), 1439–1448. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09280-6>
- Ceballos, F. C., & Álvarez, G. (2011). La genética de los matrimonios consanguíneos. *Dendra Médica: Revista de Humanidades*, 10(2), 160–176.
- CENETEC. (2017). GALACTOSEMIA. Tamizaje, diagnóstico, tratamiento médico de las complicaciones e intervención nutricional. *GPC. Guía de Práctica Clínica. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica*, 54. <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=726>
- Cespedes, N., Valencia, A., Echeverry, C. A., Arce-Plata, M. I., Colon, C., Castiñeiras, D. E., Hurtado, P. M., Cocho, J. A., Herrera, S., & Arevalo-Herrera, M. (2017). Reference values of amino acids, acylcarnitines and succinylacetone by tandem mass spectrometry for use in newborn screening in southwest Colombia. *Colombia Médica*, v48(i3), 113–119. <https://doi.org/10.25100/cm.v48i3.2180>
- Chande, A. T., Nagar, S. D., Rishishwar, L., Mariño-Ramírez, L., Medina-Rivas, M. A., Valderrama-Aguirre, A. E., Jordan, I. K., & Gallo, J. E. (2021). The Impact of Ethnicity and Genetic Ancestry on Disease Prevalence and Risk in Colombia. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.690366>
- Chavez, T. (2008). *Biología: Curso Básico* (Cobra (Ed.); Octava).
- Choi, Y., & Chan, A. P. (2015). PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. *Bioinformatics*, 31(16), 2745–2747.

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv195>

Choi, Y., Sims, G. E., Murphy, S., Miller, J. R., & Chan, A. P. (2012). Predicting the Functional Effect of Amino Acid Substitutions and Indels. *PLoS ONE*, 7(10), e46688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046688>

Chu, C. S., Bancone, G., Nosten, F., White, N. J., & Luzzatto, L. (2018). Primaquine-induced haemolysis in females heterozygous for G6PD deficiency. *Malaria Journal*, 17(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2248-y>

Cifuentes-Cifuentes, M. Y., Cifuentes-Cifuentes, M. Y., Estrada-Vizcaíno, A., & Romero, R. C. (2014). Neonatal jaundice caused by galactosemia. *Revista Facultad de Medicina*, 62(2), 121–123.

Coelho, A. I., Ramos, R., Gaspar, A., Costa, C., Oliveira, A., Diogo, L., Garcia, P., Paiva, S., Martins, E., Teles, E. L., Rodrigues, E., Cardoso, M. T., Ferreira, E., Sequeira, S., Leite, M., Silva, M. J., de Almeida, I. T., Vicente, J. B., & Rivera, I. (2014). A frequent splicing mutation and novel missense mutations color the updated mutational spectrum of classic galactosemia in Portugal. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37(1), 43–52. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9623-1>

Coelho, A. I., Rubio-Gozalbo, M. E., Vicente, J. B., & Rivera, I. (2017). Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(3), 325–342. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0029-3>

Coelho, A. I., Trabuco, M., Ramos, R., Silva, M. J., Tavares de Almeida, I., Leandro, P., Rivera, I., & Vicente, J. B. (2014). Functional and structural impact of the most prevalent missense mutations in classic galactosemia. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2(6), 484–496. <https://doi.org/10.1002/mgg3.94>

- Coelho, A. I., Trabuco, M., Silva, M. J., de Almeida, I. T., Leandro, P., Rivera, I., & Vicente, J. B. (2015). *Arginine Functionally Improves Clinically Relevant Human Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Variants Expressed in a Prokaryotic Model* (pp. 1–6). https://doi.org/10.1007/8904_2015_420
- Coene, K. L. M., Kluijtmans, L. A. J., van der Heeft, E., Engelke, U. F. H., de Boer, S., Hoegen, B., Kwast, H. J. T., van de Vorst, M., Huigen, M. C. D. G., Keularts, I. M. L. W., Schreuder, M. F., van Karnebeek, C. D. M., Wortmann, S. B., de Vries, M. C., Janssen, M. C. H., Gilissen, C., Engel, J., & Wevers, R. A. (2018). Next-generation metabolic screening: targeted and untargeted metabolomics for the diagnosis of inborn errors of metabolism in individual patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41(3), 337–353. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0131-6>
- Coffee, E. M., & Tolan, D. R. (2010). Mutations in the promoter region of the aldolase B gene that cause hereditary fructose intolerance. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(6), 715–725. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9192-5>
- Coffee, E. M., Yerkes, L., Ewen, E. P., Zee, T., & Tolan, D. R. (2010). Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(1), 33–42. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9008-7>
- Congreso de la República de Colombia. (2019). *Ley 1990 De 2019*. 51, 17–2012.
- Cornejo E., V., & Raimann B., E. (2004). ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA. *Revista Chilena de Nutrición*, 31(2). <https://doi.org/10.4067/S0717-75182004000200003>
- Cornejo E, V., Cabello A, J. F., Colombo C, M., & Raimann B, E. (2007). Síndrome de deficiencia

- del transportador de glucosa tipo 1 (SDGLUT-1) tratado con dieta cetogénica: Caso clínico. *Revista Médica de Chile*, 135(5), 631–635. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872007000500011>
- Costa-Verdera, H., Collaud, F., Riling, C. R., Sellier, P., Nordin, J. M. L., Preston, G. M., Cagin, U., Fabregue, J., Barral, S., Moya-Nilges, M., Krijnse-Locker, J., van Wittenberghe, L., Daniele, N., Gjata, B., Cosette, J., Abad, C., Simon-Sola, M., Charles, S., Li, M., ... Mingozzi, F. (2021). Hepatic expression of GAA results in enhanced enzyme bioavailability in mice and non-human primates. *Nature Communications*, 12(1), 6393. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26744-4>
- Crespo, C., Eiroa, H., Otegui, M. I., Bonetto, M. C., Chertkoff, L., & Gravina, L. P. (2020). Molecular analysis of GALT gene in Argentinian population: Correlation with enzyme activity and characterization of a novel Duarte-like allele. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 25, 100695. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100695>
- Cura, A. J., & Carruthers, A. (2012). Role of Monosaccharide Transport Proteins in Carbohydrate Assimilation, Distribution, Metabolism, and Homeostasis. In *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110024>
- D.P. Castrillón-Castrillón, C.A. Velasco-Benítez, M. M. N. (2015). Enfermedad de pompe: ¿enfermedad rara o subdiagnosticada? *Rev Gastrohnp*, 17, 33–37. <http://www.gastropediatria.org/a15v17n1/a15v17n1a5.pdf>
- Daenzer, J. M. I., & Fridovich-Keil, J. L. (2017). *Drosophila melanogaster Models of Galactosemia* (pp. 377–395). <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.07.009>
- Das, S. K. (2013). Inborn Errors of Metabolism: Challenges and Management. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(4), 311–313. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0371-7>

- Dasouki, M., Jawdat, O., Almadhoun, O., Pasnoor, M., McVey, A. L., Abuzinadah, A., Herbelin, L., Barohn, R. J., & Dimachkie, M. M. (2014). Pompe disease: literature review and case series. *Neurologic Clinics*, 32(3), 751–776. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.010>
- David A. Bender , Kathleen M. Botham , P. Anthony Weil, P. J. K. y V. W. R. (2016). Bioquímica ilustrada. In *Igarss 2016* (Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- De Giorgis, V., & Veggiotti, P. (2013). GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art. *Seizure*, 22(10), 803–811. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.07.003>
- de Las Heras, J., Cano, A., Vinuesa, A., Montes, M., Unceta Suarez, M., Arza, A., Jiménez, S., Vera, E., Del Hoyo, M., Gendive, M., Aguirre, L., Muñoz, G., Fernández, J., Ruiz-Espinoza, C., Fernández, M. Á., Galdeano, J. M., Rodríguez, I., Román, L., Rodríguez-Serna, A., ... Astigarraga, I. (2021). Importance of Timely Treatment Initiation in Infantile-Onset Pompe Disease, a Single-Centre Experience. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/children8111026>
- Debray, F.-G., Seyssel, K., Fadeur, M., Tappy, L., Paquot, N., & Tran, C. (2021). Effect of a high fructose diet on metabolic parameters in carriers for hereditary fructose intolerance. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.026>
- Delnoy, B., Coelho, A. I., & Rubio-Gozalbo, M. E. (2021). Current and Future Treatments for Classic Galactosemia. *Journal of Personalized Medicine*, 11(2), 75. <https://doi.org/10.3390/jpm11020075>
- Demirbas, D., Coelho, A. I., Rubio-Gozalbo, M. E., & Berry, G. T. (2018). Hereditary galactosemia. *Metabolism*, 83, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.025>
- Desmet, F.-O., Hamroun, D., Lalande, M., Collod-Bérout, G., Claustres, M., & Bérout, C. (2009). Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic*

Acids Research, 37(9), e67–e67. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp215>

- Devendra, R., Gupta, V., Shanmugam, R., Singh, M. P. S. S., Patel, P., Valecha, N., Mishra, N., Ahmed, N., Hoti, S. L., Hegde, H. V., Warang, P., Chiddarwar, A., Kedar, P., Mayekar, P., & Mukherjee, M. B. (2020). Prevalence and spectrum of mutations causing G6PD deficiency in Indian populations. *Infection, Genetics and Evolution*, 86, 104597. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104597>
- Ding, K., de Andrade, M., Manolio, T. A., Crawford, D. C., Rasmussen-Torvik, L. J., Ritchie, M. D., Denny, J. C., Masys, D. R., Jouni, H., Pachecho, J. A., Kho, A. N., Roden, D. M., Chisholm, R., & Kullo, I. J. (2013). Genetic Variants That Confer Resistance to Malaria Are Associated with Red Blood Cell Traits in African-Americans: An Electronic Medical Record-based Genome-Wide Association Study. *G3 Genes|Genomes|Genetics*, 3(7), 1061–1068. <https://doi.org/10.1534/g3.113.006452>
- Dombrowski, J. G., Souza, R. M., Curry, J., Hinton, L., Silva, N. R. M., Grignard, L., Gonçalves, L. A., Gomes, A. R., Epiphany, S., Drakeley, C., Huggett, J., Clark, T. G., Campino, S., & Marinho, C. R. F. (2017). G6PD deficiency alleles in a malaria-endemic region in the Western Brazilian Amazon. *Malaria Journal*, 16(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1889-6>
- Echeverri, O. Y., Guevara, J. M., Espejo-Mojica, Á. J., Ardila, A., Pulido, N., Reyes, M., Rodriguez-Lopez, A., Alméciga-Díaz, C. J., & Barrera, L. A. (2018). Research, diagnosis and education in inborn errors of metabolism in Colombia: 20 years' experience from a reference center. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0879-2>
- Faria, D. O. S., Groen, S. L. M., Hoogeveen-Westerveld, M., Niño, M. Y., Ploeg, A. T., Bergsma, A. J., & Pijnappel, W. W. M. P. (2021). Update of the Pompe variant database for the

- prediction of clinical phenotypes: Novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. *Human Mutation*, 42(2), 119–134. <https://doi.org/10.1002/humu.24148>
- Feeney, E. J., Austin, S., Chien, Y.-H., Mandel, H., Schoser, B., Prater, S., Hwu, W.-L., Ralston, E., Kishnani, P. S., & Raben, N. (2014). The value of muscle biopsies in Pompe disease: identifying lipofuscin inclusions in juvenile- and adult-onset patients. *Acta Neuropathologica Communications*, 2(1), 2. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-2>
- Ferguson, A. M. (2017). *Chapter 7 - Carbohydrate disorders* (U. Garg & L. D. B. T.-B. in I. E. of M. Smith (Eds.); pp. 155–166). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802896-4.00013-4>
- Ferreira, C. R., Rahman, S., Keller, M., Zschocke, J., Abdenur, J., Ali, H., Artuch, R., Ballabio, A., Barshop, B., Baumgartner, M., Bertini, E. S., Blau, N., Carelli, V., Carroll, C., Chinnery, P. F., Christodoulou, J., Cornejo, V., Darin, N., Derks, T., ... Zeviani, M. (2021). An International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD). *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 44(1), 164–177. <https://doi.org/10.1002/jimd.12348>
- Ferreira, C. R., & van Karnebeek, C. D. M. (2019). *Inborn errors of metabolism* (pp. 449–481). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00022-9>
- Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D. M., Vockley, J., & Blau, N. (2019). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in Medicine*, 21(1), 102–106. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8>
- Ficicioglu, C., Ahrens-Nicklas, R. C., Barch, J., Cuddapah, S. R., DiBoscio, B. S., DiPerna, J. C., Gordon, P. L., Henderson, N., Menello, C., Luongo, N., Ortiz, D., & Xiao, R. (2020). Newborn Screening for Pompe Disease: Pennsylvania Experience. *International Journal of*

Neonatal Screening, 6(4), 89. <https://doi.org/10.3390/ijns6040089>

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 88(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>

Fiocchi, A., Dionisi-Vici, C., Cotugno, G., Koch, P., & Dahdah, L. (2014). Fruit-Induced FPIES Masquerading as Hereditary Fructose Intolerance. *Pediatrics*, 134(2), e602–e605. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2623>

Fonseca, D., Mateus, H., Silva, C., Contreras, N., & Restrepo, C. (2005). Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: Aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo . In *Acta Medica Colombiana* (Vol. 30, pp. 59–64). scieloco .

Fortuna Pérez, M., Díaz Rancaño, F., Pérez de Ferrán, C., & Kendy De Aza, W. (2018). Galactosemia clásica (a propósito de un caso). *Ciencia y Salud*, 2(1), 9–13.

Fu, L., Qiu, W., Yu, Y., Guo, Y., Zhao, P., Zhang, X., Liu, C., Li, F., Huang, H., Huang, M., & Chen, S. (2014). Clinical and molecular genetic study of infantile-onset Pompe disease in Chinese patients: Identification of 6 novel mutations. *Gene*, 535(1), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.066>

G6PD Gene - GeneCards | G6PD Protein | G6PD Antibody. (n.d.). Retrieved May 25, 2019, from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=G6PD&keywords=G6pd>

GAA Gene - GeneCards | LYAG Protein | LYAG Antibody. (n.d.). Retrieved May 25, 2019, from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GAA&keywords=GAA>

Gaither, J. B. S., Lammi, G. E., Li, J. L., Gordon, D. M., Kuck, H. C., Kelly, B. J., Fitch, J. R., & White, P. (2021). Synonymous variants that disrupt messenger RNA structure are significantly constrained in the human population. *GigaScience*, 10(4).

<https://doi.org/10.1093/gigascience/giab023>

GALK1 Gene - GeneCards | GALK1 Protein | GALK1 Antibody. (n.d.). Retrieved May 15, 2019,

from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GALK1&keywords=Galt>

Garcia, D. F., Camelo, J. S., Molfetta, G. A., Turcato, M., Souza, C. F. M., Porta, G., Steiner, C.

E., & Silva, W. A. (2016). Clinical profile and molecular characterization of Galactosemia in

Brazil: identification of seven novel mutations. *BMC Medical Genetics*, 17(1), 39.

<https://doi.org/10.1186/s12881-016-0300-8>

García Durán, F., Samper, J., Uribe Ardila, A., & Nauffal, D. (2019). Dulce Veneno, Intolerancia

Hereditaria a la Fructosa. *Revista Med*, 13, 55–64.

Garone, G., Capuano, A., Travaglini, L., Graziola, F., Stregapede, F., Zanni, G., Vigevano, F.,

Bertini, E., & Nicita, F. (2020). Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement

Disorders and Episodic Ataxias. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3603.

<https://doi.org/10.3390/ijms21103603>

Garrod, A. (1902). The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *The Lancet*,

160(4137), 1616–1620.

Gaughan, S., Ayres, L., & Baker, P. R. (2015). Hereditary Fructose Intolerance. In *GeneReviews®*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26677512>

Gen GALT - GeneCards | Proteína GALT | Anticuerpo GALT. (n.d.). Retrieved May 15, 2019,

from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GALT&keywords=Galt>

Ghazy, R. M., Almaghraby, A., Shaaban, R., Kamal, A., Beshir, H., Moursi, A., Ramadan, A., &

Taha, S. H. N. (2020). A systematic review and meta-analysis on chloroquine and

hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19

treatment. *Scientific Reports*, 10(1), 22139. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77748-x>

- Ghosh, A., Schlecht, H., Heptinstall, L. E., Bassett, J. K., Cartwright, E., Bhaskar, S. S., Urquhart, J., Broomfield, A., Morris, A. A., Jameson, E., Schwahn, B. C., Walter, J. H., Douzgou, S., Murphy, H., Hendriksz, C., Sharma, R., Wilcox, G., Crushell, E., Monavari, A. A., ... Banka, S. (2017). Diagnosing childhood-onset inborn errors of metabolism by next-generation sequencing. *Archives of Disease in Childhood*, 102(11), 1019–1029. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312738>
- Godoy Salgado, C., Sabillon Mendoza, A., Zarate Mondragon, F., Toro Monjaraz, E., Cadena Leon, J., Ignorosa Arellano, K., Loredó Mayer, A., Cervantes Bustamante, R., & Ramirez Mayans, J. (2021). Galactosemia: Revisión de la literatura. *Acta Pediátrica de México*, 42(1), 27. <https://doi.org/10.18233/APM42No1pp27-431968>
- Golsari, A., Nasimzadah, A., Thomalla, G., Keller, S., Gerloff, C., & Magnus, T. (2018). Prevalence of adult Pompe disease in patients with proximal myopathic syndrome and undiagnosed muscle biopsy. *Neuromuscular Disorders*, 28(3), 257–261. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.12.001>
- Gómez-Gutiérrez, A. (2018). Caracterización genética de los primeros pobladores de los Andes nororientales en Colombia. *Revista de La Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 41(161), 418. <https://doi.org/10.18257/raccefyfyn.488>
- Grimm, D. G., Azencott, C., Aicheler, F., Gieraths, U., MacArthur, D. G., Samocha, K. E., Cooper, D. N., Stenson, P. D., Daly, M. J., Smoller, J. W., Duncan, L. E., & Borgwardt, K. M. (2015). The Evaluation of Tools Used to Predict the Impact of Missense Variants Is Hindered by Two Types of Circularity. *Human Mutation*, 36(5), 513–523. <https://doi.org/10.1002/humu.22768>
- Gruchota, J., Pronicka, E., Korniszewski, L., Stolarski, B., Pollak, A., Rogaszewska, M., & Płoski, R. (2006). Aldolase B mutations and prevalence of hereditary fructose intolerance in a Polish

- population. *Molecular Genetics and Metabolism*, 87(4), 376–378.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.11.010>
- Guauque-olarte, S., Sc, B., & Patricia, Á. (2010). *DIVERSIDAD Y ESTRUCTURA GENÉTICA DE TRES POBLACIONES AFRODESCENDIENTES DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO A PARTIR DE 8 STR'S*. 15, 47–60.
- Guerrero, R. B., Kloke, K. M., & Salazar, D. (2019). Inborn Errors of Metabolism and the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology Clinics of North America*, 48(2), 183–198.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.001>
- Guo, K., Zhou, X., Chen, X., Wu, Y., Liu, C., & Kong, Q. (2018). Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism and Genetic Characteristics in a Chinese Population. *Frontiers in Genetics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00122>
- Hanci, I., Kamm, C., Scholten, M., Roncoroni, L. P., Weber, Y., Krüger, R., Plewnia, C., Gharabaghi, A., & Weiss, D. (2018). Long-Term Effect of GPi-DBS in a Patient With Generalized Dystonia Due to GLUT1 Deficiency Syndrome. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00381>
- Harthan, A. A. (2018). An Introduction to Pharmacotherapy for Inborn Errors of Metabolism. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 23(6), 432–446.
<https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.6.432>
- He, M., Lin, K., Huang, Y., Zhou, L., Yang, Q., Li, S., & Jiang, W. (2018). Prevalence and Molecular Study of G6PD Deficiency in the Dai and Jingpo Ethnic Groups in the Dehong Prefecture of the Yunnan Province. *Human Heredity*, 83(2), 55–64.
<https://doi.org/10.1159/000489009>
- HEATH, R. (1988). ANONYMOUS TESTING OF WOMEN ATTENDING ANTENATAL

- CLINICS FOR EVIDENCE OF INFECTION WITH HIV. *The Lancet*, 331(8599), 1394.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92203-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92203-9)
- Hegde, V. S., & Sharman, T. (2021). Hereditary Fructose Intolerance. In *StatPearls*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644528>
- Henderson, H., Leisegang, F., Brown, R., & Eley, B. (2002). The clinical and molecular spectrum of galactosemia in patients from the Cape Town region of South Africa. *BMC Pediatrics*, 2(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-2-7>
- Hennermann, J. B., Schadewaldt, P., Vetter, B., Shin, Y. S., Mönch, E., & Klein, J. (2011). Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(2), 399–407.
<https://doi.org/10.1007/s10545-010-9270-8>
- Hernández-Arévalo, P., Santotoribio, J. D., Delarosa-Rodríguez, R., González-Meneses, A., García-Morillo, S., Jiménez-Arriscado, P., Guerrero, J. M., & Macher, H. C. (2021). Genotype–phenotype correlation of 17 cases of Pompe disease in Spanish patients and identification of 4 novel GAA variants. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 233.
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01864-8>
- Hicks, S., Wheeler, D. A., Plon, S. E., & Kimmel, M. (2011). Prediction of missense mutation functionality depends on both the algorithm and sequence alignment employed. *Human Mutation*, 32(6), 661–668. <https://doi.org/10.1002/humu.21490>
- Holden, H. M., Rayment, I., & Thoden, J. B. (2003). Structure and Function of Enzymes of the Leloir Pathway for Galactose Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 278(45), 43885–43888. <https://doi.org/10.1074/jbc.R300025200>
- Howes, R. E., Chan, E. R., Rakotomanga, T. A., Schulte, S., Gibson, J., Zikursh, M., Franchard,

- T., Ramiranirina, B., Ratsimbaoa, A., & Zimmerman, P. A. (2017). Prevalence and genetic variants of G6PD deficiency among two Malagasy populations living in *Plasmodium vivax*-endemic areas. *Malaria Journal*, 16(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1771-6>
- Hu, R., Lin, M., Ye, J., Zheng, B.-P., Jiang, L.-X., Zhu, J.-J., Chen, X.-H., Lai, M., & Zhong, T.-Y. (2015). Molecular epidemiological investigation of G6PD deficiency by a gene chip among Chinese Hakka of southern Jiangxi province. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(11), 15013–15018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823837>
- Huang, Y. L., Sheng, H. Y., Jia, X. F., Su, X. Y., Zhao, X. Y., Xie, T., Tang, C. F., Liu, S. C., Li, X. Z., Zhang, W., Mei, H. F., Zeng, C. H., & Liu, L. (2021). [GAA gene variants and genotype-phenotype correlations in patients with glycogen storage disease type II]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*, 59(3), 189–194. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20200710-00710>
- Information, N. C. for B. (n.d.-a). *ALDOB - Fructose-bisphosphate aldolase B - Homo sapiens (Human) - ALDOB gene & protein*. Retrieved May 25, 2019, from <https://www.uniprot.org/uniprot/P05062>
- Information, N. C. for B. (n.d.-b). *G6PD - Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase - Homo sapiens (Human) - G6PD gene & protein*. Retrieved May 25, 2019, from <https://www.uniprot.org/uniprot/P11413>
- Information, N. C. for B. (n.d.-c). *GAA - Lysosomal alpha-glucosidase precursor - Homo sapiens (Human) - GAA gene & protein*. Retrieved May 25, 2019, from <https://www.uniprot.org/uniprot/P10253>
- Information, N. C. for B. (n.d.-d). *GALK1 - Galactokinase - Homo sapiens (Human) - GALK1*

- gene & protein*. Retrieved May 25, 2019, from <https://www.uniprot.org/uniprot/P51570>
- Information, N. C. for B. (n.d.-e). *GALT - Galactose-1-phosphate uridylyltransferase - Homo sapiens (Human) - GALT gene & protein*. Retrieved May 25, 2019, from <https://www.uniprot.org/uniprot/P07902>
- Ismail, Showalter, & Fiehn. (2019). Inborn Errors of Metabolism in the Era of Untargeted Metabolomics and Lipidomics. *Metabolites*, 9(10), 242. <https://doi.org/10.3390/metabo9100242>
- Ito, Y., Takahashi, S., Kagitani-Shimono, K., Natsume, J., Yanagihara, K., Fujii, T., & Oguni, H. (2015). Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain and Development*, 37(8), 780–789. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.11.006>
- Ivanova, N., Peycheva, V., Kamenarova, K., Kancheva, D., Tsekova, I., Aleksandrova, I., Hristova, D., Litvinenko, I., Todorova, D., Sarailieva, G., Dimova, P., Tomov, V., Bozhinova, V., Mitev, V., Kaneva, R., & Jordanova, A. (2018). Three novel SLC2A1 mutations in Bulgarian patients with different forms of genetic generalized epilepsy reflecting the clinical and genetic diversity of GLUT1-deficiency syndrome. *Seizure*, 54, 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.014>
- Jackson, M., Marks, L., May, G. H. W., & Wilson, J. B. (2018). The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry*, 62(5), 643–723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- Jezela-Stanek, A., Bauer, A., Wertheim-Tysarowska, K., Bal, J., Rygiel, A. M., & Sykut-Cegielska, J. (2021). The genetic basis of classical galactosaemia in Polish patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 239. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01869-3>
- Jian, X., Boerwinkle, E., & Liu, X. (2014). In silico tools for splicing defect prediction: a survey

- from the viewpoint of end users. *Genetics in Medicine*, 16(7), 497–503.
<https://doi.org/10.1038/gim.2013.176>
- Johnson, K., Töpf, A., Bertoli, M., Phillips, L., Claeys, K. G., Stojanovic, V. R., Perić, S., Hahn, A., Maddison, P., Akay, E., Bastian, A. E., Łusakowska, A., Kostera-Pruszczyk, A., Lek, M., Xu, L., MacArthur, D. G., & Straub, V. (2017). Identification of GAA variants through whole exome sequencing targeted to a cohort of 606 patients with unexplained limb-girdle muscle weakness. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0722-1>
- Johnston, H. R., Keats, B. J. B., & Sherman, S. L. (2019). Population Genetics. In *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics* (pp. 359–373). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812537-3.00012-3>
- Jumbo-Lucioni, P. P., Garber, K., Kiel, J., Baric, I., Berry, G. T., Bosch, A., Burlina, A., Chiesa, A., Pico, M. L. C., & Estrada, S. C. (2012). Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35(6), 1037–1049.
- Khammanee, T., Sawangjaroen, N., Buncherd, H., Tun, A. W., & Thanapongpichat, S. (2022). Prevalence of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency among Malaria Patients in Southern Thailand: 8 Years Retrospective Study. *The Korean Journal of Parasitology*, 60(1), 15–23. <https://doi.org/10.3347/kjp.2022.60.1.15>
- Kim, A. Y., Hughes, J. J., Pipitone Dempsey, A., Sondergaard Schatz, K., Wang, T., & Gunay-Aygun, M. (2020). Pitfalls in the Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance. *Pediatrics*, 146(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3324>
- Kim, M. S., Moon, J. S., Kim, M. J., Seong, M.-W., Park, S. S., & Ko, J. S. (2021). Hereditary

- Fructose Intolerance Diagnosed in Adulthood. *Gut and Liver*, 15(1), 142–145.
<https://doi.org/10.5009/gnl20189>
- Kircher, M., Witten, D. M., Jain, P., O’Roak, B. J., Cooper, G. M., & Shendure, J. (2014). A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nature Genetics*, 46(3), 310–315. <https://doi.org/10.1038/ng.2892>
- Kishnani, P. S., Beckemeyer, A. A., & Mendelsohn, N. J. (2012). The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 160C(1), 1–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31324>
- Klepper, J., Akman, C., Armeno, M., Auvin, S., Cervenka, M., Cross, H. J., De Giorgis, V., Della Marina, A., Engelstad, K., Heussinger, N., Kossoff, E. H., Leen, W. G., Leiendecker, B., Monani, U. R., Oguni, H., Neal, E., Pascual, J. M., Pearson, T. S., Pons, R., ... De Vivo, D. C. (2020). Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*, 5(3), 354–365. <https://doi.org/10.1002/epi4.12414>
- Kohler, L., Puertollano, R., & Raben, N. (2018). Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*, 15(4), 928–942. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>
- Kopanos, C., Tsiolkas, V., Kouris, A., Chapple, C. E., Albarca Aguilera, M., Meyer, R., & Massouras, A. (2019). VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 35(11), 1978–1980. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897>
- Kotb, M. A., Mansour, L., & Shamma, R. A. (2019). Screening for galactosemia: is there a place for it? *International Journal of General Medicine*, Volume 12, 193–205. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S180706>

- Kumar, P., Henikoff, S., & Ng, P. C. (2009). Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nature Protocols*, 4(7), 1073–1081. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.86>
- Kumar S, U., Kumar D, T., R, S., Doss C, G. P., & Zayed, H. (2020). An extensive computational approach to analyze and characterize the functional mutations in the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) protein responsible for classical galactosemia. *Computers in Biology and Medicine*, 117, 103583. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103583>
- Ladino, L., Sánchez, N., Vázquez-Frias, R., & Koletzko, B. (2021). Latin American Considerations for Infant and Young Child Formulae. *Nutrients*, 13(11), 3942. <https://doi.org/10.3390/nu13113942>
- Lak, R., Yazdizadeh, B., Davari, M., Nouhi, M., & Kelishadi, R. (2017). Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012272.pub2>
- Landrum, M. J., & Kattman, B. L. (2018). ClinVar at five years: Delivering on the promise. *Human Mutation*, 39(11), 1623–1630. <https://doi.org/10.1002/humu.23641>
- Larsen, J., Johannesen, K. M., Ek, J., Tang, S., Marini, C., Blichfeldt, S., Kibaek, M., von Spiczak, S., Weckhuysen, S., Frangu, M., Neubauer, B. A., Uldall, P., Striano, P., Zara, F., Kleiss, R., Simpson, M., Muhle, H., Nikanorova, M., Jepsen, B., ... Møller, R. S. (2015). The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia*, 56(12), e203–e208. <https://doi.org/10.1111/epi.13222>
- Lauden, S. M., Chongwain, S., Achidi, A., Helm, E., Cusick, S. E., Krug, A., Slusher, T. M., & Lund, T. C. (2019). Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in

- Cameroonian blood donors. *BMC Research Notes*, 12(1), 195.
<https://doi.org/10.1186/s13104-019-4226-z>
- Lazarin, G. A., Haque, I. S., Nazareth, S., Iori, K., Patterson, A. S., Jacobson, J. L., Marshall, J. R., Seltzer, W. K., Patrizio, P., Evans, E. A., & Srinivasan, B. S. (2013). An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genetics in Medicine*, 15(3), 178–186.
<https://doi.org/10.1038/gim.2012.114>
- Lee, N.-C., Chang, K.-L., in 't Groen, S. L. M., de Faria, D. O. S., Huang, H.-J., Pijnappel, W. W. M. P., Hwu, W.-L., & Chien, Y.-H. (2022). Outcome of Later-Onset Pompe Disease Identified Through Newborn Screening. *The Journal of Pediatrics*, 244, 139-147.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.12.072>
- Leen, W. G., de Wit, C. J., Wevers, R. A., van Engelen, B. G., Kamsteeg, E.-J., Klepper, J., Verbeek, M. M., & Willemsen, M. A. (2013). Child Neurology: Differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology*, 81(24), e178–e181.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437294.20817.99>
- Leslie, N. D., Immerman, E. B., Flach, J. E., Florez, M., Fridovich-Keil, J. L., & Elsas, L. J. (1992). The human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. *Genomics*, 14(2), 474–480.
[https://doi.org/10.1016/S0888-7543\(05\)80244-7](https://doi.org/10.1016/S0888-7543(05)80244-7)
- Leslie, T., Moiz, B., Mohammad, N., Amanzai, O., ur Rasheed, H., Jan, S., Siddiqi, A. M., Nasir, A., Beg, M. A., & Vink, M. (2013). Prevalence and molecular basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Afghan populations: implications for treatment policy in the region. *Malaria Journal*, 12(1), 230. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-230>
- Li, H., Byers, H. M., Diaz-Kuan, A., Vos, M. B., Hall, P. L., Tortorelli, S., Singh, R., Wallenstein,

- M. B., Allain, M., Dimmock, D. P., Farrell, R. M., McCandless, S., & Gambello, M. J. (2018). Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123(4), 428–432. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.016>
- Li, Q., & Wang, K. (2017). InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *The American Journal of Human Genetics*, 100(2), 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.004>
- Lieu, E. L., Kelekar, N., Bhalla, P., & Kim, J. (2021). Fructose and Mannose in Inborn Errors of Metabolism and Cancer. *Metabolites*, 11(8), 479. <https://doi.org/10.3390/metabo11080479>
- Lim, J.-A., Li, L., & Raben, N. (2014). Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00177>
- Liu, X., Wang, Z., Jin, W., Lv, H., Zhang, W., Que, C., Huang, Y., & Yuan, Y. (2014). Clinical and GAA gene mutation analysis in mainland Chinese patients with late-onset Pompe disease: identifying c.2238G > C as the most common mutation. *BMC Medical Genetics*, 15(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0141-2>
- Liu, Z., Yu, C., Li, Q., Cai, R., Qu, Y., Wang, W., Wang, J., Feng, J., Zhu, W., Ou, M., Huang, W., Tang, D., Guo, W., Liu, F., Chen, Y., Fu, L., Zhou, Y., Lv, W., Zhang, H., ... Zou, L. (2020). Chinese newborn screening for the incidence of G6PD deficiency and variant of G6PD gene from 2013 to 2017. *Human Mutation*, 41(1), 212–221. <https://doi.org/10.1002/humu.23911>
- Lo, E., Zhong, D., Raya, B., Pestana, K., Koepfli, C., Lee, M.-C., Yewhalaw, D., & Yan, G. (2019). Prevalence and distribution of G6PD deficiency: implication for the use of primaquine in malaria treatment in Ethiopia. *Malaria Journal*, 18(1), 340. <https://doi.org/10.1186/s12936->

019-2981-x

- Logel, S. N., Connor, E. L., Hsu, D. A., Fenske, R. J., Paloian, N. J., & De Vivo, D. C. (2021). Exploring diazoxide and continuous glucose monitoring as treatment for Glut1 deficiency syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(11), 2205–2209. <https://doi.org/10.1002/acn3.51462>
- Lord, J., & Baralle, D. (2021). Splicing in the Diagnosis of Rare Disease: Advances and Challenges. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.689892>
- Luzzatto, L., Ally, M., & Notaro, R. (2020). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*, 136(11), 1225–1240. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000944>
- Luzzatto, L., & Arese, P. (2018). Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 60–71.
- Mahmoud, M., Gobet, N., Cruz-Dávalos, D. I., Mounier, N., Dessimoz, C., & Sedlazeck, F. J. (2019). Structural variant calling: the long and the short of it. *Genome Biology*, 20(1), 246. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1828-7>
- Mansour-Hendili, L., Aissat, A., Badaoui, B., Sakka, M., Gameiro, C., Ortonne, V., Wagner-Ballon, O., Pissard, S., Picard, V., Ghazal, K., Bahuau, M., Guitton, C., Mansour, Z., Duplan, M., Petit, A., Costedoat-Chalumeau, N., Michel, M., Bartolucci, P., Moutereau, S., ... Galactéros, F. (2020). Exome sequencing for diagnosis of congenital hemolytic anemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01425-5>
- Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid P, Seamons R, Calderon FR, Wittwer CT, M. R. (2009). *ARUP Scientific Resource for Research and Education: MEN2 Database | University of Utah*. Hum Mutat. https://arup.utah.edu/database/GALT/GALT_display.php

- Martínez-Rosas, V., Juárez-Cruz, M. V., Ramírez-Nava, E. J., Hernández-Ochoa, B., Morales-Luna, L., González-Valdez, A., Serrano-Posada, H., Cárdenas-Rodríguez, N., Ortiz-Ramírez, P., Centeno-Leija, S., Arreguin-Espinosa, R., Cuevas-Cruz, M., Ortega-Cuellar, D., Pérez de la Cruz, V., Rocha-Ramírez, L. M., Sierra-Palacios, E., Castillo-Rodríguez, R. A., Baeza-Ramírez, I., Marcial-Quino, J., & Gómez-Manzo, S. (2020). Effects of Single and Double Mutants in Human Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Variants Present in the Mexican Population: Biochemical and Structural Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2732. <https://doi.org/10.3390/ijms21082732>
- Mashima, R., & Okuyama, T. (2017). Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 12, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.06.007>
- Mathers, J. C. (2017). Nutrigenomics in the modern era. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 265–275. <https://doi.org/10.1017/S002966511600080X>
- Mayatepek, E., Hoffmann, B., & Meissner, T. (2010). Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(5), 607–618. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.012>
- MCCALL, A. L., SALEMI, J., BHANAP, P., STRICKLAND, L. M., & ELMALLAH, M. K. (2018). The impact of Pompe disease on smooth muscle: a review. *Journal of Smooth Muscle Research*, 54, 100–118. <https://doi.org/10.1540/jsmr.54.100>
- McMurry, J. (2012). *Química Organica 8ed.* CENGAGE Learning. <https://books.google.com.co/books?id=OVqalwEACAAJ>
- Melo, V., & Cuamatzi, O. (2020). *Bioquímica de los procesos metabólicos.* Reverte. <https://books.google.es/books?id=SarRDwAAQBAJ>

- Millimono, T. S., Loua, K. M., Rath, S. L., Relvas, L., Bento, C., Diakite, M., Jarvis, M., Daries, N., Ribeiro, L. M., Manco, L., & Kaeda, J. S. (2012). High Prevalence of Hemoglobin Disorders and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency in the Republic of Guinea (West Africa). *Hemoglobin*, 36(1), 25–37. <https://doi.org/10.3109/03630269.2011.600491>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). Resolución 5265 De 2018 Listado de Enfermedades Huérfanas. *Ministerio de Salud y Protección Social*, 26. <http://achc.org.co/wp-content/uploads/2018/12/RESOLUCIÓN-No.-5265-DE-2018-MINSALUD-LISTADO-ENFERMEDADES-HUÉRFANAS.pdf>
- Mogoş, T., & Iacobini, A. E. (2016). A review of hereditary fructose intolerance. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, 23(1), 81–85. <https://doi.org/10.1515/rjdnmd-2016-0010>
- Moiz, B., Arshad, H. M., Raheem, A., Hayat, H., Karim Ghanchi, N., & Beg, M. A. (2017). Frequency of G6PD Mediterranean in individuals with and without malaria in Southern Pakistan. *Malaria Journal*, 16(1), 426. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2069-4>
- Molou, E., Schulpis, K. H., Thodi, G., Georgiou, V., Dotsikas, Y., Papadopoulos, K., Biti, S., & Loukas, Y. L. (2014). Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) deficiency in Greek newborns: The Mediterranean C563T mutation screening. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74(3), 259–263. <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.879733>
- Monteiro, W. M., Franca, G. P., Melo, G. C., Queiroz, A. L., Brito, M., Peixoto, H. M., Oliveira, M. R. F., Romero, G. A., Bassat, Q., & Lacerda, M. V. (2014). Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and

- implications for malaria elimination programmes. *Malaria Journal*, 13(1), 70.
<https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-70>
- Morales-Alvarez, M. C., Ricardo-Silgado, M. L., Lemus, H. N., González-Devia, D., & Mendivil, C. O. (2019). Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c.1693T>A variant in the 3' untranslated region of the aldolase B gene. *SAGE Open Medical Case Reports*, 7, 2050313X1882309. <https://doi.org/10.1177/2050313X18823098>
- Morales, J. A., & Anilkumar, A. C. (2021). Glycogen Storage Disease Type II. In *StatPearls*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262159>
- Moreno-Giraldo LJ, & Satizábal-Soto JM. (2021). Aproximación Diagnóstica de los Errores Innatos del Metabolismo. In “*Estructura del genoma humano y las enfermedades genéticas.*” *Semiología pediátrica* (pp. 511–524). Editorial Distribuna.
- Motshoge, T., Ababio, G., Aleksenko, L., Souda, S., Muthoga, C. W., Mutukwa, N., Tawe, L., Ramatlho, P., Gabaitiri, L., Chihanga, S., Mosweunyane, T., Hamda, S., Moakofhi, K., Ntebela, D., Peloewetse, E., Mazhani, L., Pernica, J. M., Read, J., Quaye, I. K., & Paganotti, G. M. (2018). Prevalence of G6PD deficiency and associated haematological parameters in children from Botswana. *Infection, Genetics and Evolution*, 63, 73–78.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.05.014>
- Mussap, M., Zaffanello, M., & Fanos, V. (2018). Metabolomics: a challenge for detecting and monitoring inborn errors of metabolism. *Annals of Translational Medicine*, 6(17), 338–338.
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.18>
- National Center for Biotechnology Information. (2015). *SLC2A9 solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9 [Homo sapiens (human)]*.
<https://www.uniprot.org/uniprot/P11166>

- Ngiwsara, L., Wattanasirichaigoon, D., Tim-Aroon, T., Rojnueangnit, K., Noojaroen, S., Khongkrarn, A., Sawangareetrakul, P., Ketudat-Cairns, J. R., Charoenwattanasatien, R., Champattanachai, V., Kuptanon, C., Pangkanon, S., & Svasti, J. (2019). Clinical course, mutations and its functional characteristics of infantile-onset Pompe disease in Thailand. *BMC Medical Genetics*, 20(1), 156. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0878-8>
- Nicita, F., Schirinzi, T., Stregapede, F., Vasco, G., Bertini, E., & Travaglini, L. (2019). SLC2A1 mutations are a rare cause of pediatric-onset hereditary spastic paraplegia. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(2), 329–332. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.12.004>
- Nischal, K. K., & Medsinge, A. (2015). Pediatric cataract: challenges and future directions. *Clinical Ophthalmology*, 77. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S59009>
- Okebe, J., Amambua-Ngwa, A., Parr, J., Nishimura, S., Daswani, M., Takem, E. N., Affara, M., Ceesay, S. J., Nwakanma, D., & D'Alessandro, U. (2014). The prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Gambian school children. *Malaria Journal*, 13(1), 148. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-148>
- Olkhovych, N. V., & Gorovenko, N. G. (2016). Determination of frequencies of alleles, associated with the pseudodeficiency of lysosomal hydrolases, in population of Ukraine. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 88(5), 96–106. <https://doi.org/10.15407/ubj88.05.096>
- Ondruskova, N., Cechova, A., Hansikova, H., Honzik, T., & Jaeken, J. (2021). Congenital disorders of glycosylation: Still “hot” in 2020. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1865(1), 129751. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129751>
- Osorio O, J. H. (2003). Embarazo y metabolismo de los carbohidratos. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol*, 54(2), 97–106.
- Özgül, R. K., Güzel-Ozantürk, A., Dündar, H., Yücel-Yılmaz, D., Coşkun, T., Sivri, S., Aydoğdu,

- S., Tokatlı, A., & Dursun, A. (2013). Galactosemia in the Turkish population with a high frequency of Q188R mutation and distribution of Duarte-1 and Duarte-2 variations. *Journal of Human Genetics*, 58(10), 675–678. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.76>
- P, S., Ebrahimi, E. A., Ghazala, S. A., D, T. K., R, S., Priya Doss C, G., & Zayed, H. (2018). Structural analysis of missense mutations in galactokinase 1 (GALK1) leading to galactosemia type-2. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(9), 7585–7598. <https://doi.org/10.1002/jcb.27097>
- Palmio, J., & Udd, B. (2014). Borderlines between Sarcopenia and Mild Late-Onset Muscle Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00267>
- Papachristoforou, R., Petrou, P. P., Sawyer, H., Williams, M., & Drousiotou, A. (2013). *A Novel Large Deletion Encompassing the Whole of the Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Gene and Extending into the Adjacent Interleukin 11 Receptor Alpha (IL11RA) Gene Causes Classic Galactosemia Associated with Additional Phenotypic Abnormal* (pp. 91–98). https://doi.org/10.1007/8904_2013_249
- Papachristoforou, R., Petrou, P. P., Sawyer, H., Williams, M., & Drousiotou, A. (2019). Classic galactosaemia in the Greek Cypriot population: An epidemiological and molecular study. *Annals of Human Genetics*, 83(5), 291–298. <https://doi.org/10.1111/ahg.12318>
- Pareja Arcila, M. L. (2017). Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *CES Derecho*, 8(2), 231–241. <https://doi.org/10.21615/cesder.8.2.2>
- Park, K. S. (2021). Carrier frequency and predicted genetic prevalence of Pompe disease based on a general population database. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 27, 100734. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100734>
- Parodi, A. J. (2012). Luis Federico Leloir, or how to do good science in a hostile environment.

IUBMB Life, 64(6), 567–572. <https://doi.org/10.1002/iub.1031>

Pasquali, M., Yu, C., & Coffee, B. (2018). Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 20(1), 3–11. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.172>

Pawlik, W., Okulewicz, P., Pawlik, J., & Krzywińska-Zdeb, E. (2022). Diagnostic and Clinical Manifestation Differences of Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome in a Family with SLC2A1 Gene Mutation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3279. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063279>

Pearson, T. S., Akman, C., Hinton, V. J., Engelstad, K., & De Vivo, D. C. (2013). Phenotypic Spectrum of Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome (Glut1 DS). *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(4), 342. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0342-7>

Pereira, L. L. M. D., Bravin, C. A., Cintra, T. S., Cassa, W. S. P., Santos, T. A., Fonseca, A., & Pratte-Santos, R. (2019). Prevalence of G6PD deficiency and molecular characterization of G202A, A376G and C563T polymorphisms in newborns in Southeastern Brazil. *Einstein (São Paulo)*, 17(1). https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4436

Perezleo Solórzano, L., Ricardo Arencibia, J., Conill González, C., Achón Veloz, G., & A, A. R. J. (2003). Impacto de la Bioinformática en las ciencias biomédicas. *Acimed*, 11(4), 0–0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352003000400007

Phenotypic and genotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Argentina. Retrospective and descriptive study. (2019). *Archivos Argentinos de Pediatría*, 117(4). <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.267>

Plaza-Díaz, J., Martínez Augustín, O., & Gil Hernández, Á. (2013). Los alimentos como fuente de

- mono y disacáridos: aspectos bioquímicos y metabólicos . In *Nutrición Hospitalaria* (Vol. 28, pp. 5–16). scieloes .
- Pompe, J. C. (1932). Over idiopathische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneeskde*, 76, 304–311.
- Port, K. E., Mountain, H., Nelson, J., & Bittles, A. H. (2005). Changing profile of couples seeking genetic counseling for consanguinity in Australia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 132A(2), 159–163. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30432>
- Posch, A., Springer, S., Langer, M., Blaicher, W., Streubel, B., & Schmid, M. (2012). Prenatal genetic counseling and consanguinity. *Prenatal Diagnosis*, 32(12), 1133–1138. <https://doi.org/10.1002/pd.3971>
- Potter, N. L. (2011). Voice disorders in children with classic galactosemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(2), 377–385. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9213-4>
- Prebil, M., Jensen, J., Zorec, R., & Kreft, M. (2011). Astrocytes and energy metabolism. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 117(2), 64–69. <https://doi.org/10.3109/13813455.2010.539616>
- Puentes-Tellez, M. A., Lerma-Barbosa, P. A., Garzón-Jaramillo, R. G., Suarez, D. A., Espejo-Mojica, A. J., Guevara, J. M., Echeverri, O. Y., Solano-Galarza, D., Uribe-Ardila, A., & Alméciga-Díaz, C. J. (2020). A perspective on research, diagnosis, and management of lysosomal storage disorders in Colombia. *Heliyon*, 6(3), e03635. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03635>
- Pyhtila, B. M., Shaw, K. A., Neumann, S. E., & Fridovich-Keil, J. L. (2014). *Newborn Screening for Galactosemia in the United States: Looking Back, Looking Around, and Looking Ahead* (pp. 1–15). https://doi.org/10.1007/8904_2014_302

- Ramadža, D. P., Sarnavka, V., Vuković, J., Fumić, K., Krželj, V., Lozić, B., Pušeljić, S., Pereira, H., Silva, M. J., Tavares de Almeida, I., Barić, I., & Rivera, I. (2018). Molecular basis and clinical presentation of classic galactosemia in a Croatian population. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31(1), 71–75. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0302>
- Ramani, P. K., & Arya, K. (2021). Galactokinase Deficiency. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809518>
- Ramm-Pettersen, A., Nakken, K. O., Skogseid, I. M., Randby, H., Skei, E. B., Bindoff, L. A., & Selmer, K. K. (2013). Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(5), 440–447. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12096>
- Reijngoud, D.-J. (2018). Flux analysis of inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41(3), 309–328. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0124-5>
- Reuser, A. J. J., Ploeg, A. T., Chien, Y., Llerena, J., Abbott, M., Clemens, P. R., Kimonis, V. E., Leslie, N., Maruti, S. S., Sanson, B., Araujo, R., Periquet, M., Toscano, A., Kishnani, P. S., & on behalf of the Pompe Registry Sit. (2019). GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Human Mutation*, 40(11), 2146–2164. <https://doi.org/10.1002/humu.23878>
- Reva, B., Antipin, Y., & Sander, C. (2011). Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics. *Nucleic Acids Research*, 39(17), e118–e118. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr407>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American

- College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–423. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Richardson, S. R., & O'Malley, G. F. (2021). Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262208>
- Riepe, T. V., Khan, M., Roosing, S., Cremers, F. P. M., & 't Hoen, P. A. C. (2021). Benchmarking deep learning splice prediction tools using functional splice assays. *Human Mutation*, 42(7), 799–810. <https://doi.org/10.1002/humu.24212>
- Rodríguez, S., Silvab, J. S., Velascob, L., & Zuluagab, A. (n.d.). Panorama mundial del tamizaje neonatal, ¿cuál es la situación en Colombia? *Semilleros Med Revista*, 13, 105.
- Rogers, M. F., Shihab, H. A., Mort, M., Cooper, D. N., Gaunt, T. R., & Campbell, C. (2018). FATHMM-XF: accurate prediction of pathogenic point mutations via extended features. *Bioinformatics* (Oxford, England), 34(3), 511–513. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx536>
- Rosselli, D., Rueda, J. D., & Ruiz-Patiño, A. (2014). Análisis de costos de la tamización neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem para errores innatos del metabolismo en Colombia. *Pediatría*, 47(3), 68–73. [https://doi.org/10.1016/S0120-4912\(15\)30138-5](https://doi.org/10.1016/S0120-4912(15)30138-5)
- Rotstein, M., Engelstad, K., Yang, H., Wang, D., Levy, B., Chung, W. K., & De Vivo, D. C. (2010). Glut1 deficiency: Inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Annals of Neurology*, 68(6), 955–958. <https://doi.org/10.1002/ana.22088>
- Rubio-Gozalbo, M. E., Haskovic, M., Bosch, A. M., Burnyte, B., Coelho, A. I., Cassiman, D., Couce, M. L., Dawson, C., Demirbas, D., Derks, T., Eyskens, F., Forga, M. T., Grunewald, S., Häberle, J., Hochuli, M., Hubert, A., Huidekoper, H. H., Janeiro, P., Kotzka, J., ... Berry, G. T. (2019). The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry.

- Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1047-z>
- Rubio-Gozalbo, M. Estela, Derks, B., Das, A. M., Meyer, U., Möslinger, D., Couce, M. L., Empain, A., Ficicioglu, C., Juliá Palacios, N., De Los Santos De Pelegrin, M. M., Rivera, I. A., Scholl-Bürgi, S., Bosch, A. M., Cassiman, D., Demirbas, D., Gautschi, M., Knerr, I., Labrune, P., Skouma, A., ... Berry, G. T. (2021). Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry. *Genetics in Medicine*, 23(1), 202–210. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00942-9>
- Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Gómez, A. M., Perdomo, S., & García-Robles, R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*, 61(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-2.sngs>
- Ruiz Herrero, J., Cañedo Villarroya, E., González Gutiérrez-Solana, L., García Alcolea, B., Gómez Fernández, B., Puerta Macfarland, L. A., & Pedrón-Giner, C. (2021). Classic Ketogenic Diet and Modified Atkins Diet in SLC2A1 Positive and Negative Patients with Suspected GLUT1 Deficiency Syndrome: A Single Center Analysis of 18 Cases. *Nutrients*, 13(3), 840. <https://doi.org/10.3390/nu13030840>
- Salgado, D., Desvignes, J., Rai, G., Blanchard, A., Miltgen, M., Pinard, A., Lévy, N., Collod-Bérout, G., & Bérout, C. (2016). UMD-Predictor: A High-Throughput Sequencing Compliant System for Pathogenicity Prediction of any Human cDNA Substitution. *Human Mutation*, 37(5), 439–446. <https://doi.org/10.1002/humu.22965>
- Sanderson, S., Green, A., Preece, M. A., & Burton, H. (2006). The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Archives of Disease in Childhood*, 91(11), 896–899. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.091637>
- Sanephonasa, A., Cheepsunthorn, C. L., Khaminsou, N., Savongsy, O., Nuchprayoon, I., &

- Leecharoenkiat, K. (2021). Molecular characterization of G6PD mutations reveals the high frequency of G6PD Aures in the Lao Theung population. *Malaria Journal*, 20(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03560-7>
- Santer, R., Rischewski, J., von Weihe, M., Niederhaus, M., Schneppenheim, S., Baerlocher, K., Kohlschütter, A., Muntau, A., Posselt, H.-G., Steinmann, B., & Schneppenheim, R. (2005). The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Human Mutation*, 25(6), 594–594. <https://doi.org/10.1002/humu.9343>
- Satekge, T. M., Kiabilua, O., Krause, A., & Pillay, T. S. (2020). Five years of screening for galactosaemia in South Africa: Pitfalls of using Benedict's test and thin layer chromatography to screen for galactosaemia in a developing country. *Clinica Chimica Acta*, 505, 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.018>
- Sathupak, S., Leecharoenkiat, K., & Kampuansai, J. (2021). Prevalence and molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Lue ethnic group of northern Thailand. *Scientific Reports*, 11(1), 2956. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82477-w>
- Saudubray, J.-M., Berghe, G., & Walter, J. H. (2012). *Inborn metabolic diseases*. Springer.
- Sawada, T., Kido, J., Sugawara, K., Momosaki, K., Yoshida, S., Kojima-Ishii, K., Inoue, T., Matsumoto, S., Endo, F., Ohga, S., Hirose, S., & Nakamura, K. (2021). Current status of newborn screening for Pompe disease in Japan. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 516. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02146-z>
- Schoser, B., Bilder, D. A., Dimmock, D., Gupta, D., James, E. S., & Prasad, S. (2017). The humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. *BMC*

Neurology, 17(1), 202. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0983-2>

Schrodi, S. J., DeBarber, A., He, M., Ye, Z., Peissig, P., Van Wormer, J. J., Haws, R., Brilliant, M. H., & Steiner, R. D. (2015). Prevalence estimation for monogenic autosomal recessive diseases using population-based genetic data. *Human Genetics*, 134(6), 659–669. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1551-8>

Schulpis, K. H., Thodi, G., Chatzidaki, M., Iakovou, K., Molou, E., Dotsikas, Y., & Loukas, Y. L. (2017). Rare cases of galactose metabolic disorders: identification of more than two mutations per patient. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(10). <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0263>

Schulpis, K. H., Thodi, G., Iakovou, K., Chatzidaki, M., Dotsikas, Y., Molou, E., Triantafylli, O., & Loukas, Y. L. (2017). Clinical evaluation and mutational analysis of GALK and GALE genes in patients with galactosemia in Greece: one novel mutation and two rare cases. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(7). <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0065>

Schulpis, K. H., Thodi, G., Iakovou, K., Dotsikas, Y., Molou, E., & Loukas, Y. L. (2018). Identification of five mutations in a patient with galactose metabolic disorders. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31(2), 221–222. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0438>

Schulpis, K., Kalogerakou, M., & Monopolis, I. (2016). Incidence of galactose metabolic disorders in Greece. *Minerva Pediatrica*, 68(6), 505–507.

Schwarz, J. M., Cooper, D. N., Schuelke, M., & Seelow, D. (2014). MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nature Methods*, 11(4), 361–362. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2890>

Schwarz, J. M., Rödelberger, C., Schuelke, M., & Seelow, D. (2010). MutationTaster evaluates

- disease-causing potential of sequence alterations. *Nature Methods*, 7(8), 575–576.
<https://doi.org/10.1038/nmeth0810-575>
- Sedel, F. (2013). [Inborn errors of metabolism in adult neurology]. *Revue neurologique*, 169 Suppl, S63-9. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(13\)70062-6](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(13)70062-6)
- Sedlazeck, F. J., Lee, H., Darby, C. A., & Schatz, M. C. (2018). Piercing the dark matter: bioinformatics of long-range sequencing and mapping. *Nature Reviews Genetics*, 19(6), 329–346.
- Segura, E. M. (2019). *Vigilancia en salud pública de los defectos congénitos*.
- Sehn, J. K. (2015). Insertions and Deletions (Indels). In *Clinical Genomics* (pp. 129–150). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404748-8.00009-5>
- Shakiba, M., & Keramatipour, M. (2018). Effect of Whole Exome Sequencing in Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism and Neurogenetic Disorders. *Iranian Journal of Child Neurology*, 12(1), 7–15.
- Sharpe, M. A., Ijare, O. B., Baskin, D. S., Baskin, A. M., Baskin, B. N., & Pichumani, K. (2021). The Leloir Cycle in Glioblastoma: Galactose Scavenging and Metabolic Remodeling. *Cancers*, 13(8), 1815. <https://doi.org/10.3390/cancers13081815>
- Shin-Buehring, Y. S., Beier, T., Tan, A., Osang, M., & Schaub, J. (1977). The Activity of Galactose-1-phosphate Uridyltransferase and Galactokinase in Human Fetal Organs. *Pediatric Research*, 11(10), 1045–1051. <https://doi.org/10.1203/00006450-197710000-00004>
- Shriberg, L. D., Potter, N. L., & Strand, E. A. (2011). Prevalence and phenotype of childhood apraxia of speech in youth with galactosemia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research : JSLHR*, 54(2), 487–519. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2010/10-0068\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2010/10-0068))

- Sim, N.-L., Kumar, P., Hu, J., Henikoff, S., Schneider, G., & Ng, P. C. (2012). SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Research*, 40(W1), W452–W457. <https://doi.org/10.1093/nar/gks539>
- Simons, N., Debray, F.-G., Schaper, N. C., Feskens, E. J. M., Hollak, C. E. M., Bons, J. A. P., Bierau, J., Houben, A. J. H. M., Schalkwijk, C. G., Stehouwer, C. D. A., Cassiman, D., & Brouwers, M. C. G. J. (2020). Kidney and vascular function in adult patients with hereditary fructose intolerance. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 23, 100600. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100600>
- Singh, R., Ram, J., Kaur, G., & Prasad, R. (2012). Galactokinase Deficiency Induced Cataracts in Indian Infants: Identification of 4 Novel Mutations in GALK Gene. *Current Eye Research*, 37(10), 949–954. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.688162>
- Singh, R., Thapa, B. R., Kaur, G., & Prasad, R. (2012). Frequency Distribution of Q188R, N314D, Duarte 1, and Duarte 2 GALT Variant Alleles in an Indian Galactosemia Population. *Biochemical Genetics*, 50(11–12), 871–880. <https://doi.org/10.1007/s10528-012-9527-z>
- SLC2A1 Gene - GeneCards | GTR1 Protein | GTR1 Antibody*. (n.d.). Retrieved May 25, 2019, from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC2A1&keywords=SLC2A1>
- Smith, L. D., Bainbridge, M. N., Parad, R. B., & Bhattacharjee, A. (2020). Second Tier Molecular Genetic Testing in Newborn Screening for Pompe Disease: Landscape and Challenges. *International Journal of Neonatal Screening*, 6(2), 32. <https://doi.org/10.3390/ijns6020032>
- Soto-Insuga, V., López, R. G., Losada-Del Pozo, R., Rodrigo-Moreno, M., Cayuelas, E. M., Giráldez, B. G., Díaz-Gómez, E., Sánchez-Martín, G., García, L. O., & Serratos, J. M. (2019). Glut1 deficiency is a rare but treatable cause of childhood absence epilepsy with atypical features. *Epilepsy Research*, 154(September 2018), 39–41.

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.04.003>

Staufner, C., & Peters, V. (2014). Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. In *Journal of Inherited Metabolic Disease* (Vol. 37, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9734-3>

Su, X., Sheng, H., Huang, Y., Li, X., Zhang, W., Zhao, X., Li, C., & Liu, L. (2020). Clinical and GAA gene mutation analysis in 21 Chinese patients with classic infantile pompe disease. *European Journal of Medical Genetics*, 63(12), 103997. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103997>

Sudmant, P. H., Rausch, T., Gardner, E. J., Handsaker, R. E., Abyzov, A., Huddleston, J., Zhang, Y., Ye, K., Jun, G., Hsi-Yang Fritz, M., Konkel, M. K., Malhotra, A., Stütz, A. M., Shi, X., Paolo Casale, F., Chen, J., Hormozdiari, F., Dayama, G., Chen, K., ... Korbel, J. O. (2015). An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature*, 526(7571), 75–81. <https://doi.org/10.1038/nature15394>

Sulistyaningrum, N., Arlinda, D., Hutagalung, J., Sunarno, S., Oktoberia, I. S., Handayani, S., Ekowatiningsih, R., Yusnita, E. A., Prasetyorini, B., Rizki, A., Tjitra, E., Na-Bangchang, K., & Chaijaroenkul, W. (2020). Prevalence of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Variants in Malaria-Endemic Areas of South Central Timor, Eastern Indonesia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(2), 760–766. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0780>

Suzuki, M., West, C., & Beutler, E. (2001). Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population. *Human Genetics*, 109(2), 210–215. <https://doi.org/10.1007/s004390100552>

Szklarczyk, D., Santos, A., von Mering, C., Jensen, L. J., Bork, P., & Kuhn, M. (2016). STITCH 5: augmenting protein–chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic*

Acids Research, 44(D1), D380–D384. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1277>

Takahashi, S., Tanaka, R., Takeguchi, R., Kuroda, M., Akaba, Y., & Ito, Y. (2020). The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 416, 117041. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117041>

Tang, F., Tang, C. F., Jiang, X., Jia, X. F., Liu, S. C., Chen, Q. Y., & Huang, Y. L. (2020). [Correlation analysis of genotypes and the enzymatic activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase in neonates in Guangzhou]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 54(11), 1275–1282. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200611-00864>

Tang, H., Feuchtbaum, L., Sciortino, S., Matteson, J., Mathur, D., Bishop, T., & Olney, R. S. (2020). The First Year Experience of Newborn Screening for Pompe Disease in California. *International Journal of Neonatal Screening*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.3390/ijns6010009>

Tang, M., Gao, G., Rueda, C. B., Yu, H., Thibodeaux, D. N., Awano, T., Engelstad, K. M., Sanchez-Quintero, M.-J., Yang, H., Li, F., Li, H., Su, Q., Shetler, K. E., Jones, L., Seo, R., McConathy, J., Hillman, E. M., Noebels, J. L., De Vivo, D. C., & Monani, U. R. (2017). Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nature Communications*, 8(1), 14152. <https://doi.org/10.1038/ncomms14152>

Tang, M., Park, S. H., Petri, S., Yu, H., Rueda, C. B., Abel, E. D., Kim, C. Y., Hillman, E. M. C., Li, F., Lee, Y., Ding, L., Jagadish, S., Frankel, W. N., De Vivo, D. C., & Monani, U. R. (2021). An early endothelial cell-specific requirement for Glut1 is revealed in Glut1 deficiency syndrome model mice. *JCI Insight*, 6(3).

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.145789>

- Tantular, I. S., & Kawamoto, F. (2021). Distribution of G6PD deficiency genotypes among Southeast Asian populations. *Tropical Medicine and Health*, 49(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s41182-021-00387-z>
- Tebani, A., Abily-Donval, L., Afonso, C., Marret, S., & Bekri, S. (2016). Clinical Metabolomics: The New Metabolic Window for Inborn Errors of Metabolism Investigations in the Post-Genomic Era. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), 1167. <https://doi.org/10.3390/ijms17071167>
- Terman, A., Kurz, T., Navratil, M., Arriaga, E. A., & Brunk, U. T. (2010). Mitochondrial Turnover and Aging of Long-Lived Postmitotic Cells: The Mitochondrial–Lysosomal Axis Theory of Aging. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(4), 503–535. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2598>
- Teva Pharmaceuticals Inc. (2015). *Proglycem*®. 9, 8.
- Thompson, B. A., Greenblatt, M. S., Vallee, M. P., Herkert, J. C., Tessereau, C., Young, E. L., Adzhubey, I. A., Li, B., Bell, R., Feng, B., Mooney, S. D., Radivojac, P., Sunyaev, S. R., Frebourg, T., Hofstra, R. M. W., Sijmons, R. H., Boucher, K., Thomas, A., Goldgar, D. E., ... Tavtigian, S. V. (2013). Calibration of Multiple In Silico Tools for Predicting Pathogenicity of Mismatch Repair Gene Missense Substitutions. *Human Mutation*, 34(1), 255–265. <https://doi.org/10.1002/humu.22214>
- Timson, D. J. (2016). The molecular basis of galactosemia — Past, present and future. *Gene*, 589(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.077>
- Tong, Y., Liu, B., Zheng, H., Bao, A., Wu, Z., Gu, J., Tan, B.-H., McGrath, M., Kane, S., Song, C., & Li, Y. (2020). A novel G6PD deleterious variant identified in three families with severe

- glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMC Medical Genetics*, 21(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01090-2>
- Trejo, A., & Chavarria, A. (2013). *Química de los Carbohidratos*. (pp. 201–214).
- Tsegghereda, Y. G., Murega, J. N., Kimang'a, A. N., Hagos, T. M., & Yishak, G. H. (2018). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency allelic variants and their prevalence in malaria patients in Eritrea. *Pan African Medical Journal*, 31. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.46.16527>
- Ullah, A., Zubaida, B., Cheema, H. A., & Naeem, M. (2020). Identification of two novel variants in GAA underlying infantile-onset Pompe disease in two Pakistani families. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(4), 553–556. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0477>
- Valadares, E. R., Cruz, A. F. da, Adelino, T. E. R., Kanufre, V. de C., Ribeiro, M. do C., Penido, M. G. M. G., Peret Filho, L. A., & Valadares, L. M. S. V. e. (2015). Hereditary fructose intolerance in Brazilian patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 4, 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.05.007>
- Valencia, S. H., Ocampo, I. D., Arce-Plata, M. I., Recht, J., & Arévalo-Herrera, M. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prevalence and genetic variants in malaria endemic areas of Colombia. *Malaria Journal*, 15(1), 291. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1343-1>
- Valera Antequera, D., Montealegre Páez, A. L., Bermúdez, A., & García Robles, R. (2020). Importancia de una propuesta para la implementación de un programa de tamizaje neonatal expandido en Colombia. *Revista Med*, 27(2), 21–33. <https://doi.org/10.18359/rmed.4195>
- Van den Berghe, G. (1994). Inborn Errors of Fructose Metabolism. *Annual Review of Nutrition*,

14(1), 41–58. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.14.070194.000353>

- Vanherpe, P., Fieuws, S., D'Hondt, A., Bleyenheuft, C., Demaerel, P., De Bleecker, J., Van den Bergh, P., Baets, J., Remiche, G., Verhoeven, K., Delstanche, S., Toussaint, M., Buyse, B., Van Damme, P., Depuydt, C. E., & Claeys, K. G. (2020). Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01353-4>
- Vela-Amieva, M., Alcántara-Ortigoza, M. A., González-del Angel, A., Belmont-Martínez, L., López-Candiani, C., & Ibarra-González, I. (2021). Genetic spectrum and clinical early natural history of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexican children detected through newborn screening. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01693-9>
- Viola, A., Munari, F., Sánchez-Rodríguez, R., Scolaro, T., & Castegna, A. (2019). The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01462>
- Vizzi, E., Bastidas, G., Hidalgo, M., Colman, L., & Pérez, H. A. (2016). Prevalence and molecular characterization of G6PD deficiency in two Plasmodium vivax endemic areas in Venezuela: predominance of the African A-202A/376G variant. *Malaria Journal*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-1069-5>
- Wada, Y., Kikuchi, A., Arai-Ichinoi, N., Sakamoto, O., Takezawa, Y., Iwasawa, S., Niihori, T., Nyuzuki, H., Nakajima, Y., Ogawa, E., Ishige, M., Hirai, H., Sasai, H., Fujiki, R., Shiota, M., Funayama, R., Yamamoto, M., Ito, T., Ohara, O., ... Kure, S. (2019). Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genetics in Medicine*, 21(6), 1286–1294. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0340-x>

- Walakira, A., Tukwasibwe, S., Kiggundu, M., Verra, F., Kakeeto, P., Ruhamyankaka, E., Drakeley, C., Dorsey, G., Kanya, M. R., Nsobya, S. L., & Rosenthal, P. J. (2017). Marked variation in prevalence of malaria-protective human genetic polymorphisms across Uganda. *Infection, Genetics and Evolution*, 55, 281–287. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.09.021>
- Wang, D., Pascual, J. M., & De Vivo, D. (2018). Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In *GeneReviews*®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301603>
- Wang, H.-X., Li, H.-F., Liu, G.-L., Wen, X.-D., & Wu, Z.-Y. (2016). Mutation Analysis of MR-1, SLC2A1, and CLCN1 in 28 PRRT2-negative Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Patients. *Chinese Medical Journal*, 129(9), 1017–1021. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.180529>
- Waters, D., Adeloye, D., Woolham, D., Wastnedge, E., Patel, S., & Rudan, I. (2018). Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *Journal of Global Health*, 8(2). <https://doi.org/10.7189/jogh.08.021102>
- Welling, L., Bernstein, L. E., Berry, G. T., Burlina, A. B., Eyskens, F., Gautschi, M., Grünewald, S., Gubbels, C. S., Knerr, I., Labrune, P., van der Lee, J. H., MacDonald, A., Murphy, E., Portnoi, P. A., Öunap, K., Potter, N. L., Rubio-Gozalbo, M. E., Spencer, J. B., Timmers, I., ... Bosch, A. M. (2017). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(2), 171–176. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5>
- Welsink-Karssies, M. M., Ferdinandusse, S., Geurtsen, G. J., Hollak, C. E. M., Huidekoper, H. H., Janssen, M. C. H., Langendonk, J. G., van der Lee, J. H., O’Flaherty, R., Oostrom, K. J., Roosendaal, S. D., Rubio-Gozalbo, M. E., Saldova, R., Treacy, E. P., Vaz, F. M., de Vries, M. C., Engelen, M., & Bosch, A. M. (2020). Deep phenotyping classical galactosemia:

- clinical outcomes and biochemical markers. *Brain Communications*, 2(1).
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa006>
- Welsink-Karssies, M. M., Oostrom, K. J., Hermans, M. E., Hollak, C. E. M., Janssen, M. C. H., Langendonk, J. G., Oussoren, E., Rubio Gozalbo, M. E., de Vries, M., Geurtsen, G. J., & Bosch, A. M. (2020). Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 42.
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1277-0>
- Welsink-Karssies, M. M., van Weeghel, M., Hollak, C. E. M., Elfrink, H. L., Janssen, M. C. H., Lai, K., Langendonk, J. G., Oussoren, E., Ruiter, J. P. N., Treacy, E. P., de Vries, M., Ferdinandusse, S., & Bosch, A. M. (2020). The Galactose Index measured in fibroblasts of GALT deficient patients distinguishes variant patients detected by newborn screening from patients with classical phenotypes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 129(3), 171–176.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.002>
- Wertheim-Tysarowska, K., Gos, M., Sykut-Cegielska, J., & Bal, J. (2015). Genetic analysis in inherited metabolic disorders--from diagnosis to treatment. Own experience, current state of knowledge and perspectives. *Developmental Period Medicine*, 19(4), 413–431.
- Yang, C.-C., Chien, Y.-H., Lee, N.-C., Chiang, S.-C., Lin, S.-P., Kuo, Y.-T., Chen, S.-S., Jong, Y.-J., & Hwu, W.-L. (2011). Rapid progressive course of later-onset Pompe disease in Chinese patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104(3), 284–288.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.06.010>
- Yang, C., Zhou, C., Xu, P., Jin, X., Liu, W., Wang, W., Huang, C., Jiang, M., & Chen, X. (2020). Newborn screening and diagnosis of inborn errors of metabolism: A 5-year study in an eastern Chinese population. *Clinica Chimica Acta*, 502, 133–138.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.022>

- Yang, H., Wang, Q., Zheng, L., Zhan, X.-F., Lin, M., Lin, F., Tong, X., Luo, Z.-Y., Huang, Y., & Yang, L.-Y. (2015). Incidence and molecular characterization of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency among neonates for newborn screening in Chaozhou, China. *International Journal of Laboratory Hematology*, 37(3), 410–419. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12303>
- YU, M., SUN, N., BUAJIEERGULI, M., XIE, Y., & MENG, H. (2020). The glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Chinese Journal of Neurology*, 138–142.
- Zahedpasha, Y., Ahmadpour Kachouri, M., Akhavan Niaki, H., & Farhadi, R. (2013). Comparison of molecular mutations of G6PD deficiency gene between icteric and nonicteric neonates. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 2(1), 14–20.
- Zarrei, M., MacDonald, J. R., Merico, D., & Scherer, S. W. (2015). A copy number variation map of the human genome. *Nature Reviews Genetics*, 16(3), 172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>
- Zimmermann, F. K. (2001). Glycolysis. In *Encyclopedia of Genetics* (pp. 885–888). Elsevier. <https://doi.org/10.1006/rwgn.2001.0570>
- Zubiaur, P., Koller, D., Saiz-Rodríguez, M., Navares-Gómez, M., & Abad-Santos, F. (2020). Important Pharmacogenetic Information for Drugs Prescribed During the SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Clinical and Translational Science*, 13(6), 1023–1033. <https://doi.org/10.1111/cts.12866>

Anexos

Anexo A. Consentimiento informado para toma de muestras, Genomics SAS

	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE MUESTRAS	
	GENOMICS Carrera 39 # 4 -15 Teléfono: 5534411- Cel 3132623752	GELBPT04

aquí

Yo _____ identificado con CC. (TI) _____ de _____, en el presente acto autorizo a GENOMICS la realización del procedimiento de extracción de muestra sanguínea mediante venopunción o punción capilar por el profesional y/o auxiliar a cargo, confirmo que me fue explicada de forma verbal y escrita en el presente documento la forma de intervención y los posibles eventos adversos (Dolor en el sitio de punción, Hematoma, Múltiples punciones, lipotomía o desvanecimiento acompañado de vértigo, cansancio, palidez) que se pueden presentar los cuales no comprometerán mi integridad física. Entiendo que la toma de muestra es voluntaria y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento antes de que me sea tomado el examen.

Mediante este consentimiento autorizo a GENOMICS el manejo de mis muestras y procesamiento. Además en caso de ser necesario autorizo el envío mediante un servicio de mensajería a alguno de sus proveedores de análisis seleccionados para el procesamiento.

Decido de manera voluntaria que se realicen las pruebas ordenadas por mi médico, dando autorización a GENOMICS para que accedan a la información suministrada por mi médico, así mismo autorizo a GENOMICS a recibir los resultados y a enviarlos al médico y/o a mí.

GENOMICS garantizará la confidencialidad y salvaguardará los datos suministrados en este consentimiento y de los resultados obtenidos según el estudio realizado.

Nombre del paciente _____ Firma del paciente _____ Fecha _____

En caso de menor de edad:

Nombre del representante legal _____ Firma del representante legal _____ Fecha _____

Nombre de Aux Laboratorio _____ Firma de Aux laboratorio _____ Fecha _____

Dirección: _____ Tel: _____ Ciudad: _____

Anexo B. Asentimiento informado para toma de muestras -Genomics SAS

	ASENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE MUESTRAS GENOMICS Carrera 39 # 4 -15 Teléfono: 5534411- Cel. 3132623752	GELBPT04
---	--	----------

Yo _____ identificado con (RC Ó TI) _____ de _____, en el presente acto autorizo a GENOMICS la realización del procedimiento de extracción de muestra sanguínea mediante ~~venopunción~~ o ~~punción~~ capilar por el profesional y/o auxiliar a cargo, confirmo que me fue explicada de forma verbal y escrita en el presente documento la forma de intervención y los posibles eventos adverso (Dolor en el sitio de punción, Hematoma, Múltiples punciones, ~~hipotimia~~ o desvanecimiento acompañado de vértigo, cansancio, palidez) que se pueden presentar los cuales no comprometerán mi integridad física. Entiendo que la toma de muestra es voluntaria y que puedo retirar mi ~~asetimiento~~ ~~consentimiento~~ en cualquier momento antes de que me sea tomado el examen.

Mediante este sentimiento autorizo a GENOMICS el manejo de mis muestras, procesamiento, y uso de resultados de forma anónima.

Decido de manera voluntaria que se realicen las pruebas ordenadas por mi médico, dando autorización a GENOMICS para que accedan a la información suministrada por mi médico, así mismo autorizo a GENOMICS a recibir los resultados y a enviarlos al médico y/o a mí.

GENOMICS garantizará la confidencialidad y salvaguardará los datos suministrados en este consentimiento y de los resultados obtenidos según el estudio realizado.

_____ Nombre del paciente	_____ Firma del paciente	_____ Fecha
_____ Nombre del representante legal	_____ Firma del representante legal	_____ Fecha
_____ Nombre de Aux Laboratorio	_____ Firma de Aux laboratorio	_____ Fecha

Dirección: _____ Teli: _____ Ciudad: _____

Anexo C. Aval para uso de datos por parte de Genomic SAS



Anexo D. Constancia de habilitación en el registro especial de prestadores de servicios de salud – instituto de genética médica Genomics SAS.

CONSTANCIA DE HABILITACIÓN EN EL REGISTRO ESPECIAL DE PRESTADORES DE SERVICIOS DE SALUD.
SECRETARIA DEPARTAMENTAL DE SALUD DEL VALLE.
DESPACHO - SALUD.
SECRETARIA DEPARTAMENTAL DE SALUD.

HACE CONSTAR

Que el prestador de servicios de salud GENOMICS S.A.S., en su sede de prestador GENOMICS del municipio de CALI - departamento de VALLE DEL CAUCA, radicó el formulario de inscripción en el Registro Especial de Prestadores de Salud de SECRETARIA DEPARTAMENTAL DE SALUD DEL VALLE y se considera habilitado para prestar los servicios declarados en el formulario de inscripción con los siguientes datos generales:

IDENTIFICACIÓN DEL PRESTADOR.

Código y Nombre del Prestador:		7600105793 - GENOMICS S.A.S.	
NI: NI / CC: Cédula	NI: 900023605-1	Nombre o razón social:	GENOMICS S.A.S.
Fecha de inscripción:	2007/02/26	Fecha de vencimiento:	2020/01/30
Clase de persona:	JURIDICO	Naturaleza Jurídica:	PRIVADA
Empresa Social del Estado:	NO	Carácter Territorial de la Entidad:	
Representante Legal:	TRINIDAD SATIZABAL SOTO		Dirección administrativa:
Teléfono:	4058317	Fax:	5725534411
Municipio:	CALI	Departamento:	VALLE DEL CAUCA

ACTO DE CREACIÓN DEL PRESTADOR DE SERVICIOS DE SALUD.

NOMBRE ACTO	NÚMERO ACTO	FECHA ACTO	ENTIDAD QUE EXPIDE	CIUDAD QUE EXPIDE
BATRICULA MERCANTIL	60679-2	20060917	CÁMARA DE COMERCIO	CALI

FORMATO: FECHA ACTO DE CREACIÓN DEL PRESTADOR DE SERVICIOS DE SALUD. (AAAAWWDD)

Sede PRINCIPAL.

Código y Nombre Sede Principal:		760010579301 - GENOMICS	
Dirección:	CARRERA 39 # 4-13/ 4-15	Barrio:	SANTA ISABEL
Teléfono:	4058317	Fax:	5725534411
Gerente:	TRINIDAD SATIZABAL SOTO	Fecha de Apertura:	2007/02/26
Municipio:	CALI	Departamento:	VALLE DEL CAUCA

SEDE.

Código y Nombre Sede:		760010579301 - GENOMICS	
Dirección:	CARRERA 39 # 4-13/ 4-15	Barrio:	SANTA ISABEL
Teléfono:	4058317	Fax:	5725534411
Gerente:	TRINIDAD SATIZABAL SOTO	Fecha de Apertura:	2007/02/26
Municipio:	CALI	Departamento:	VALLE DEL CAUCA

SECRETARIA DEPARTAMENTAL DE SALUD DEL VALLE
DESPACHO - SALUD
SECRETARIA DEPARTAMENTAL DE SALUD

SERVICIOS:

GRUPO DEL SERVICIO	COD. SER	NOMBRE SERVICIO	AMB	HOSP	MDU	DOM	OTRA	CR	R	BAJA	MDH	ALTA	FECHA APERTURA (AAAA/MM/DD)	CERTIFICADO
CONSULTA EXTERNA	317	GENÉTICA	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2018/08/01	2018/08/01
CONSULTA EXTERNA	328	MEDICINA GENERAL	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	2018/08/01	2018/08/01
CONSULTA EXTERNA	338	ORTOPEDIA NO TRAUMATOLOGÍA	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2018/08/01	2018/08/01
CONSULTA EXTERNA	340	PEDIATRÍA	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2018/08/01	2018/08/01
APoyo DIAGNÓSTICO Y COMPLEMENTARIO A TERAPÉUTICA	706	LABORATORIO CLÍNICO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2017/03/01	2018/08/01
APoyo DIAGNÓSTICO Y COMPLEMENTARIO A TERAPÉUTICA	712	TOVA DE MUESTRAS DE LABORATORIO CLÍNICO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	2008/11/01	2018/08/01
APoyo DIAGNÓSTICO Y COMPLEMENTARIO A TERAPÉUTICA	741	TAJERACIÓN DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2017/03/01	2018/08/01

SERVICIOS CERRADOS TEMPORALMENTE, POR EL PRESTADOR, CON FECHA DE CIERRE DEL SERVICIO, INFERIOR A UN AÑO A LA FECHA DE IMPRESIÓN DE ESTE DOCUMENTO.

No se encuentran servicios cerrados, por el prestador, con fecha de cierre del servicio, inferior a un año a la fecha de impresión de este documento.

CONVENCIONES:

AMB: Intenual Ambulatorio	HOSP: Intenual Hospitalario	
MDU: Extrenual MDU	DOM: Extrenual Domiciliario	OTRA: Extrenual Otras
CR: Telemedicina Centro Referencia	R: Telemedicina Institución Remota	
BAJA: Capacidad Baja	MDH: Capacidad Media	ALTA: Capacidad Alta

CAPACIDAD INSTALADA - POR GRUPOS DE CAPACIDAD:

GRUPO CAPACIDAD	CONCEPTO	CANTIDAD
BALAS	PROCEDIMIENTOS	5

DETALLE AMBULANCIAS:

No se encuentran registros de Especialidad Instalada Ambulancias

La presente CONSTANCIA se expide previa revisión por parte de SECRETARÍA DEPARTAMENTAL DE SALUD DEL VALLE, de los Formularios de Inscripción y novedades diligenciados por el prestador GENOMICS S.A.S., quien manifiesta haber efectuado la autoevaluación de cumplimiento de las condiciones de habilitación como parte de las responsabilidades asignadas en el Decreto 790 de 2016 y la Resolución 2932 de 2014 o las donde que la sustituyan, modifiquen o derogan, así como las implicaciones del incumplimiento de las condiciones declaradas.

Dada el día viernes 02 de agosto de 2019 (8:25 a. m.).


MARÍA CRISTINA LEIZAOLA
SECRETARÍA DEPARTAMENTAL DE SALUD

Los anteriores datos tienen como fuente de información, la plataforma software REPS (Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud).



Fecha de impresión: viernes 02 de agosto de 2019 (8:25)

Anexo E. Productos del trabajo de grado

Publicación de resumen en revista internacional indexada - Journal of inherited metabolic disease



JIMD
JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE

jimd.org Volume 45 | Suppl. 1 | August 2022

SSIEM Annual Symposium 2022

WILEY

SSIEM22-2906
Carbohydrate disorders

MOLECULAR AND BIOINFORMATIC CHARACTERIZATION OF GENOMIC VARIANTS OF THE GAA GENE IN PATIENTS FROM THE SOUTHWEST OF COLOMBIA

List of authors:
Jaime David Valfara Belalcázar¹, Lina Johanna Moreno-Giraldo², Daniela Arturo Terranova¹, Andrés Mauricio Obando Gómez¹, Jose maria satizabal Soto¹

¹ Universidad del Valle, Posgrado en Ciencias Biomedicas, Grupo Enfermedades Congenitas del Metabolismo, Cali
² Universidad del Valle, Universidad Libre, Grupo Enfermedades Congenitas del Metabolismo, Cali
* = presenting author

Background: Pompe disease (PD) is a severe metabolic myopathy with autosomal recessive inheritance that generates glycogen deposits within the lysosome of various tissues. It is caused by the enzyme deficiency of acid alpha-glucosidase (GAA), responsible for breaking down glycogen. In the acid medium of the lysosome allowing the release of glucose.

Case Study / Methods: A cross-sectional, descriptive, non-experimental study was carried out, with the results obtained from the sequencing of the whole exome of 320 patients with different pathologies, without clinical suspicion of PD, belonging to the database of the Institute of Medical Genetics-GENOMICS (Cali-Colombia). The variants found were classified according to the standards of the American College of Medical Genetics and Genomics, using population databases: ClinVar, Varsome, 1000 genomes and among other and prediction software: Sorting Intolerant From Tolerant, Mutation Taster, UMD-Predictor, Polymorphism Phenotyping v2 and MutationTaster.

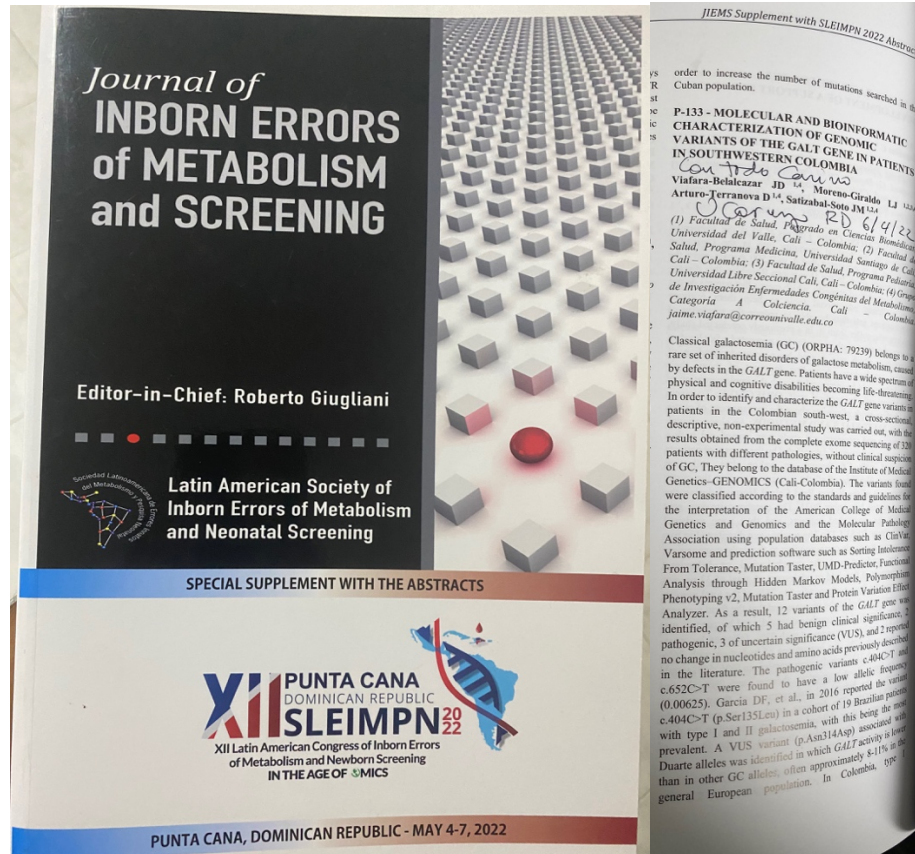
Results: 98 variants of the GAA gene were identified; 25 with benign clinical significance, 3 probably pathogenic, 1 of uncertain significance and 56 not previously reported in the literature. The probably pathogenic variants c.271G>A, c.1726G>A and c.2780C>T were found to have an allele frequency of 0.021, 0.025 and 0.015, respectively.

Conclusion / Discussion: The pseudodeficient variants, c.1726G>A, have been reported to be found more frequently in Asian patients with childhood-onset PD with cardiomyopathies and c.271G>A in Caucasian patients with late-onset PD, respectively. In Colombia, Pompe disease is not included in the mandatory neonatal screening tests, which ostensibly delays its diagnosis. This is why the identification of these variants present in the population supports the importance of early identification of PD, in order to assess the burden attributed to the disease and to be able to establish timely treatments approaching precision medicine.

Keywords:
GAA, Alpha-glucosidase enzyme, Pompe disease, SNP

Conflict of Interest Disclosure
☒ I (or a member of my immediate family) have/has not received any financial support by a commercial company or institution.

Publication de abstract en revista internacional indexada journal of inborn errors of metabolism and screening



Participación en el congreso nacional y VI internacional de ACCB año 2022



Participación en simposio nacional de investigaciones en salud año 2021



Cali, 17 de Junio de 2022

LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE

Certifica:

Que el investigador(a) Jaime David Viafara Belalcazar identificado(a) con el número de documento 1144091404 participó como ponente del proyecto Variantes patogénicas más frecuentes asociadas a errores innatos del metabolismo de los carbohidratos, bajo la modalidad de Artículo Original e identificado con el código interno V80119-1529 presentado en el marco del XXIII Simposio de investigaciones de la Facultad de Salud modalidad Virtual desarrollados el 19, 20 y 21 de octubre de 2021 en la ciudad de Cali, Valle del Cauca

Lorena Matta Cortés

Vicedecana de Investigaciones Facultad de Salud
Universidad del Valle

