

Bioquimia

Volumen **27**
Volume

Número **3**
Number

Septiembre **2002**
September

Artículo:

Deficiencia de Biotinidasa

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Deficiencia de Biotinidasa

Ernesto Carlos González-Reyes*, Neivis Marrero-González

*Laboratorio de Tamizaje Neonatal. División de Inmunoquímica. Centro de Inmunoensayo. La Habana, Cuba.
*Sobretiros: Laboratorio de Tamizaje Neonatal. División de Inmunoquímica. Centro de Inmunoensayo. Calle 134 y Ave.25,
Apartado Postal 6653, Cubanacán, Playa, C. Habana, Cuba. e-mail: iqdirector@cie.sld.cu.
Recibido: 20/12/2001 Aceptado: 31/07/2002*

Resumen

La biotinidasa es responsable del reciclaje de la biotina a partir de la biocitina o de pequeños péptidos biotinilados y de la liberación de la vitamina unida a las proteínas de la dieta. En humanos la biotina actúa como grupo prostético de cuatro carboxilasas esenciales en importantes procesos metabólicos como la gluconeogénesis, la síntesis de ácidos grasos y el catabolismo de aminoácidos. Estudios genéticos han determinado que el gen que codifica para la biotinidasa humana se localiza en el cromosoma 3p25. La deficiencia de biotinidasa es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de la biotina, causada por la ausencia o la deficiencia de la enzima. Los pacientes afectados con la enfermedad presentan crisis convulsivas, hipotonía, ataxia, alopecia, dermatitis y retardo en el desarrollo psicomotor. Los casos más severos pueden llevar a coma e incluso a la muerte. El diagnóstico temprano de la enfermedad y el tratamiento con dosis substitutivas de biotina, previene la aparición de las manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímicas. Las dificultades para realizar un diagnóstico clínico certero y la existencia de un tratamiento efectivo y métodos de diagnóstico simples y poco costosos, hacen que la deficiencia de biotinidasa cumpla con los criterios para su inclusión en los programas de tamizaje neonatal.

Palabras Claves: biotina, deficiencia de biotinidasa, carboxilasas, tamizaje neonatal.

Abstract

Biotinidase is responsible for cleaving biotin from biocytin or from short biotinyl-peptides and for liberating the vitamin from dietary protein-bound sources. In humans, biotin acts as the prosthetic group of four carboxylases, essentials in metabolic processes like gluconeogenesis, fatty acid synthesis and amino acid catabolism. Genetic studies have determined that the human biotinidase gene is located in human chromosome 3p25. Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disorder of biotin metabolism caused by the absence or deficiency of the enzyme. Affected patients with the disease show convulsive crises, hypotonia, ataxia, alopecia, skin rash and developmental delay. The most severe cases can develop a coma and die. Early diagnosis of the disorder and the therapy with substitutive doses of biotin prevent clinical manifestations and biochemical alterations.

Biotinidase deficiency satisfies the major criteria for its inclusion as a disorder in the newborn screening programs: 1) it's very difficult to realize a certain clinical diagnostic, 2) a highly effective treatment exists, 3) the screening methods are simple, reliable and inexpensive, 4) the incidence of the disorder is similar to other diseases included in newborn screening programs.

Key Words: biotin, biotinidase deficiency, carboxylases, newborn screening.

Introducción

La biotina es un factor esencial en la nutrición animal y humana. Su deficiencia es muy rara, debido al gran número de alimentos donde está presente y a las pequeñas cantidades de biotina que son requeridas por el organismo, si se compara con otros nutrientes esenciales. Así, las concentraciones de biotina en el plasma son bajas, tanto en humanos como en mamíferos.¹ Se conoce que la biotina actúa como grupo prostético en las reacciones catalizadas por las enzimas denominadas carboxilasas dependientes de biotina.^{1,2} Los mamíferos son incapaces de sintetizar esta vitamina y necesitan obtenerla de la dieta y del reciclaje de la biotina endógena.

En la década del 50, Thoma y Peterson determinaron la presencia de una enzima en el hígado del cerdo que era capaz de liberar la

biotina que formaba parte de los péptidos digestivos.³ Casi simultáneamente, Wright y colaboradores describieron una enzima en el plasma humano que hidrolizaba la biocitina (producto de la degradación proteolítica de las carboxilasas).⁴ Esta enzima presente en el hígado del cerdo y en el plasma humano se conoce como biotina-amida amidohidrolasa (EC 3.5.1.12) y comúnmente se le denomina biotinidasa.

La deficiencia de biotinidasa es una irregularidad metabólica autosómica recesiva, que es reconocida como el defecto primario en la deficiencia múltiple de carboxilasas,⁵ en la cual el organismo no puede procesar de manera correcta la biotina exógena y endógena. La enfermedad se clasifica en deficiencia total (para pacientes con actividad hidrolítica inferior al 10 %) y en deficiencia parcial (10-30 % de actividad).²

En el presente trabajo se examinan algunas de las características más importantes de la biotinidasa, su influencia sobre el metabolismo de la biotina, los trastornos que provoca en el organismo humano esta deficiencia enzimática, así como el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que produce.

La enzima biotinidasa. Características.

La biotinidasa es una enzima presente en diferentes especies y tejidos; ha sido detectada en microorganismos, anfibios, aves y mamíferos.^{6,7} Estudios de Northern-blot han indicado la presencia de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la biotinidasa en corazón, cerebro, placenta, hígado, pulmón, músculo esquelético, riñón y páncreas.⁸ La biotinidasa presenta una actividad enzimática elevada en suero, hígado, riñón, glándula suprarrenal y baja actividad en cerebro.^{6,9,10} Además, la enzima está presente en las células secretoras, las que incluyen a los fibroblastos, los leucocitos y el jugo pancreático.^{11,12} También se ha detectado su presencia en la orina humana (13). De todas estas fuentes, el suero es la que exhibe la mayor actividad específica; por ello ha sido la más estudiada y empleada en protocolos de purificación.^{14,15}

La biotinidasa de suero humano es un polipéptido glicosilado de simple cadena con un peso molecular reportado entre 66 y 76 kDa.^{14,15,16} En el tratamiento de la enzima con N-glicanasa se obtiene una especie molecular de 60 kDa, lo que indica que la biotinidasa presenta en su estructura entre 20-22 % de carbohidratos.¹⁷

Mediante estudios genéticos se ha logrado aislar y secuenciar el gen que codifica para la enzima biotinidasa en el cromosoma 3p25.¹⁸ El análisis del ADNc ha mostrado que la secuencia nucleotídica contiene 2 posibles codones de iniciación (ATG), 4 exones y un total de 1629 pares de bases.^{8,19} Esta secuencia de ADNc codifica para una proteína de 543 aminoácidos, que incluye un péptido señal de 41 aminoácidos. El ADNc maduro contiene 502 aminoácidos con un peso molecular calculado de 56.771 kDa.⁸ Además se conoce que la enzima contiene 6 sitios potenciales de glicosilación (Asn-X-Thr/Ser). Asumiendo los diferentes grados de glicosilación se ha calculado un peso molecular estimado entre 70 y 80 kDa. Estudios de focalización isoelectrónica (IEF), empleando sueros de individuos normales y deficientes, han revelado que existen al menos 9 isoformas, que se ubican entre valores de pH de 4.15 y 4.35.^{17,20}

También la electroforesis de sueros humanos ha mostrado que la biotinidasa migra en posición α_1 .^{21,22} Después de un tratamiento a los sueros con neuraminidasa, la biotinidasa migra en la región β , indicando que la enzima del suero presenta en su estructura una gran cantidad de ácido siálico. La heterogeneidad encontrada en IEF se debe en gran medida a la diferencia en el grado de ácido

siálico unido a la enzima, pues el tratamiento con neuraminidasa reduce el número de isoformas a 4 (valores de pH entre 5.01 y 5.30).¹⁷

La enzima biotinidasa tiene las siguientes funciones: actividad hidrolítica, actividad biotiniltransferasa, actividad lipoamidasa y como proteína transportadora de biotina.²² De esas funciones la más estudiada ha sido la actividad hidrolítica, donde la enzima hidroliza específicamente d-biotinilamidas y ésteres,^{6,7} pero es incapaz de hidrolizar el enlace formado entre la biotina y las holocarboxilasas.^{14,15} Se ha observado que la tasa de hidrólisis, trabajando con péptidos biotinilados (naturales o sintéticos), disminuye a medida que aumenta el tamaño de los péptidos.¹⁴

Muchos de los estudios que se han desarrollado para conocer más sobre la enzima han utilizado muestras de suero o plasma humano,^{15,16,23,24} incluso los estudios moleculares partieron del análisis de sueros humanos.⁸

Se ha estudiado la estabilidad de la enzima a diferentes temperaturas. Así, se ha reportado que la enzima parcialmente purificada a partir de suero porcino pierde completamente la actividad después de 30 minutos a 60 °C.⁶ La biotinidasa de la bacteria *Streptococcus faecalis* pierde un 92 % de su actividad original después del tratamiento 10 minutos a 60 °C.²⁵ En el caso de la enzima purificada a partir de suero humano se ha reportado solo un 40 % de actividad después de 15 minutos a 60 °C y la pérdida total de actividad enzimática después de 15 minutos de tratamiento a 70 °C.^{15,24}

El mercaptoetanol y el ditiotreitól protegen o estabilizan a la biotinidasa del suero humano.^{14,15,23} Detergentes no iónicos como el Nonidet P-40 y el Tritón X-100, en presencia de mercaptoetanol, incrementan la actividad hidrolítica de la biotinidasa purificada a partir de suero humano.²³ Los detergentes iónicos dodecil sulfato de sodio (SDS) y bromuro de cetiltrimetil amonio actúan como inhibidores de la actividad de la enzima.²³

Metabolismo de la biotina y deficiencia de biotinidasa

La biotina, reconocida como tal desde el año 1936,²⁶ pertenece al grupo de vitaminas hidrosolubles del complejo B. Se conoce también como vitamina H, vitamina B8 y co-enzima R. Esta vitamina termoestable es absorbida, sin ser transformada, en el intestino delgado y es distribuida a todos los tejidos del organismo. Se puede encontrar en altas concentraciones en el hígado y los riñones y se conoce muy poco sobre su transporte y almacenamiento. El ciclo metabólico de la biotina se muestra en la figura 1.

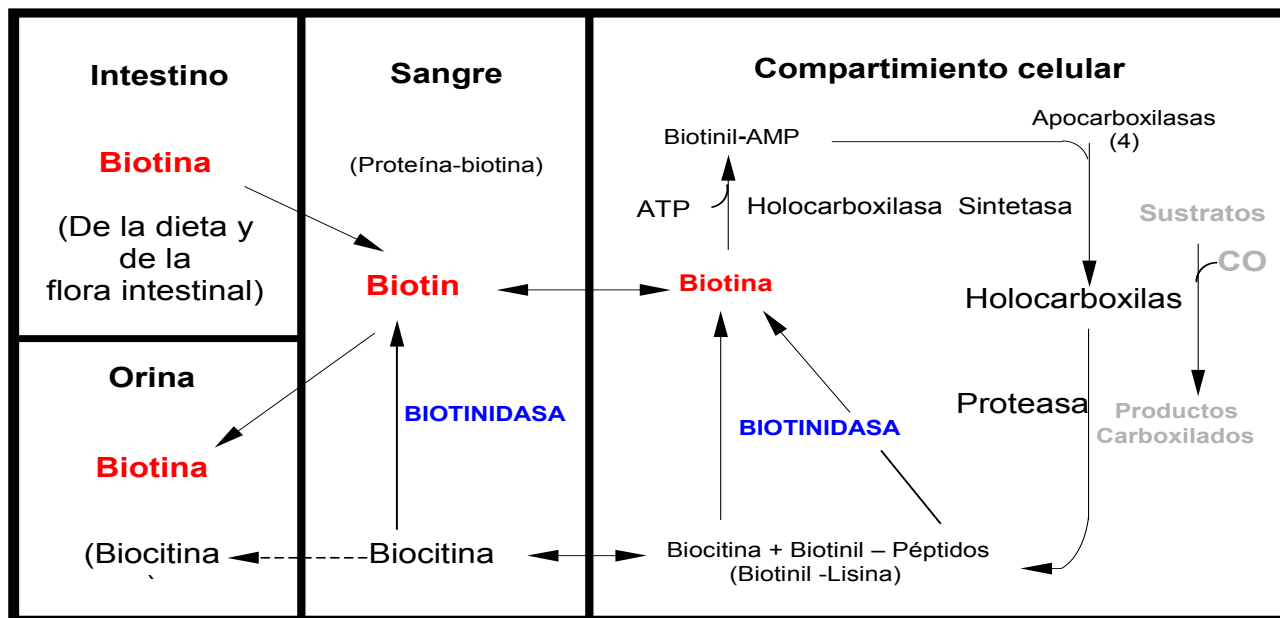


Figura 1. Ciclo de la biotina.

En mamíferos la biotina es requerida para el correcto funcionamiento de las enzimas acetil CoA carboxilasa (ACC) (EC 6.4.1.2), propionil CoA carboxilasa (PCC) (EC 6.4.1.3), 3-metil-crotonil CoA carboxilasa (MCC) (EC 6.4.1.4) y piruvato carboxilasa (PC) (EC 6.4.1.1).² Estas enzimas son importantes en la producción de algunos ácidos grasos, carbohidratos y en la degradación de proteínas.

La acetil CoA carboxilasa convierte el acetil CoA a malonil CoA, el cual desempeña una función esencial en la biosíntesis y elongación de las cadenas de los ácidos grasos, proceso importante en la lipogénesis.²⁷

La propionil CoA carboxilasa cataliza la síntesis, a partir de propionil CoA de metilmalonil CoA, convirtiéndose esto en una ruta obligatoria en el catabolismo de cuatro aminoácidos esenciales (Ile, Thr, Val y Met). La 3-metilcrotonil CoA carboxilasa interviene en la formación de 3-metilglutaconil CoA lo que constituye una etapa esencial en el catabolismo de Leu.

Por último se encuentra la piruvato carboxilasa, enzima que cataliza la transformación del piruvato a oxaloacetato, primordial tanto en la gluconeogénesis como en la lipogénesis, pues el acetil CoA generado en la mitocondria puede combinarse con el oxaloacetato para formar citrato antes de pasar al citoplasma donde vuelve a rendir acetil CoA, que puede entonces tomar el sendero lipogénico.

Las carboxilasas sintetizadas en forma inactiva (apocarboxilasas) son activadas al unirse covalentemente a la biotina. La enzima holocarboxilasa sintetasa cataliza la unión de la biotina, a través

de un enlace amida, con los grupos epsilon (ξ)-amino de residuos específicos de lisina de las apocarboxilasas.²⁷ Así se obtienen las holocarboxilasas activas, las cuáles son posteriormente degradadas total o parcialmente a ξ -N-(d-biotinil)-L-lisina (biocitina) o a pequeños péptidos biotinilados.²

Basándose en la edad de inicio de los síntomas clínicos, se han descrito dos errores innatos del metabolismo de la biotina, los cuales provocan deficiencia múltiple de carboxilasas con consecuencias clínicas severas:²⁷ deficiencia de holocarboxilasa sintetasa y deficiencia de biotinidasa.

La deficiencia de holocarboxilasa sintetasa es conocida como la forma de presentación neonatal de la deficiencia múltiple de carboxilasas, la cual provoca una deficiente biotinilación de las apocarboxilasas; originada por una afinidad reducida de la holocarboxilasa sintetasa por la biotina.

Los signos clínicos suelen aparecer entre el primer y el octavo mes de nacido²⁸, pero existen reportes de presentación tardía.²⁹ Entre los síntomas se encuentran vómitos, crisis convulsivas, hiper o hipotonía y pérdida progresiva de conciencia que puede llevar a coma y a la muerte. Es importante señalar que todos los pacientes con deficiencia de holocarboxilasa sintetasa sufren de acidosis metabólica, hiperamonemia moderada y aciduria orgánica en algún momento durante el curso de la enfermedad.^{27, 29}

La biotinidasa es la enzima encargada del reciclaje de la biotina a partir de la biocitina o de los pequeños péptidos biotinilados, también es responsable de la liberación de la biotina unida a las

proteínas de la dieta, llevándolas a una forma biológicamente viable. Si existe un defecto en la actividad de la enzima ocurre una deficiencia secundaria de biotina, pues no se puede obtener la vitamina libre a partir de las proteínas de la dieta ni se puede reutilizar la biotina endógena, provocando trastornos en la formación de las holocarboxilasas activas.

Aunque la biotinidasa se conocía desde mediados de siglo, no es hasta la década del 80 que Wolf y colaboradores muestran que su deficiencia es el defecto bioquímico primario en pacientes con la forma de presentación tardía o juvenil de la deficiencia múltiple de carboxilasas.⁵

La deficiencia de biotinidasa es una anomalía metabólica con un patrón de herencia autosómico recesivo. Estimados internacionales plantean que 1 de cada 123 individuos es portador del gen para la deficiencia.^{2, 30}

Se han descrito más de 30 mutaciones que provocan deficiencia de biotinidasa, de ellas las más comunes en pacientes con la deficiencia total son la mutación G98d7i3, una delección/inserción en la secuencia guía que resulta en un cambio en el marco de lectura y la terminación temprana en la síntesis de la enzima y la mutación R538C que provoca la sustitución de Arg⁵³⁸ por una Cys en el exón D del gen. Se ha reportado que la principal causa de deficiencia parcial es la mutación D444H en un alelo del gen asociado con la presencia de una mutación para deficiencia total en el otro alelo.

Aspectos clínicos y bioquímicos de la deficiencia de biotinidasa

Existe una gran variabilidad en la edad de aparición de los síntomas clínicos. Usualmente aparecen durante los primeros meses de vida (entre los 2 y los 6 meses de edad), aunque se han reportado casos de muy temprana aparición³¹ o que han desarrollado los síntomas al cabo de los años, durante la infancia o la adolescencia.^{32,33} La edad promedio de presentación de los síntomas es de 5.5 meses con un rango entre 1 semana y 2 años.³⁴ Se han descrito casos de deficiencia en adultos asintomáticos, identificados durante estudios en familias de niños con la enfermedad que han sido diagnosticados a partir de programas de tamizaje neonatal.³⁵

El fenotipo clínico de la enfermedad también es muy variable en cuanto a la frecuencia de aparición y la severidad de las características clínicas. El número y la severidad de los síntomas varían entre los pacientes de diferentes familias e incluso entre pacientes de una misma familia.^{36,37}

Las manifestaciones iniciales suelen estar relacionadas con el sistema nervioso y pueden incluir hipotonía muscular, crisis convulsivas tónico-clónicas y mioclónicas. Estos síntomas no son específicos de esta patología, por lo que en muchas ocasiones no puede realizarse un diagnóstico clínico certero. Otros síntomas tempranos muy comunes son la presencia de problemas respiratorios como la taquipnea, hiperventilación, estridor y apnea, también puede presentarse dermatitis seborreica o atópica, alopecia parcial o total y conjuntivitis. La aparición de ataxia y retardo en el desarrollo suele ocurrir en fases más avanzadas de la enfermedad. En muchos pacientes también ocurre pérdida de la audición y una variedad de problemas ópticos, como puede ser la atrofia óptica.^{36,37} El sistema inmune aparece alterado en algunos individuos y pueden ocurrir infecciones bacterianas o fúngicas cuando la deficiencia de biotinidasa no ha sido tratada.^{2,37,38}

Desde el punto bioquímico se ha reportado en algunos pacientes la acumulación de metabolitos en la orina (aciduria orgánica) y en la sangre (acidosis cetoláctica), conjuntamente con un incremento en la concentración de amoníaco.³⁷ Estas alteraciones bioquímicas pueden provocar daños a importantes órganos como cerebro, piel, oído interno, ojos. Los niños con deficiencia de biotinidasa que no son tratados pueden desarrollar un coma y finalmente morir.^{36,39}

La manifestación de los síntomas de la enfermedad no resulta simplemente del grado de deficiencia de la enzima, sino que además depende de la interacción con otros factores.⁴⁰ Entre esos factores se pueden señalar la disponibilidad de biotina exógena y la alteración en las demandas metabólicas de esta vitamina.

Algunos investigadores defienden el criterio de que la aparición de los síntomas en los individuos deficientes puede tener su origen en la presencia de una infección u otras enfermedades no relacionadas, provocando que los requerimientos de la vitamina se incrementen durante el tiempo de estrés y el organismo sea incapaz de cubrir las necesidades de biotina.⁴⁰ También el grado de deficiencia puede deberse a la presencia de diferencias en la constante de afinidad (Km) de la enzima; por ejemplo se ha detectado en algunos pacientes un tipo de biotinidasa que presenta una cinética bifásica.⁴¹

Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de biotinidasa

Varios tipos de ensayos y sustratos (naturales o artificiales) han sido empleados para determinar la actividad de la enzima. Entre ellos se incluyen mediciones enzimáticas,⁴² radiométricas,^{43,44} colorimétricas^{7,45,46} y fluorimétricas.^{47,48,49,50} Algunos métodos requieren derivatización⁴⁷ y separación cromatográfica de los

productos.^{43,51,52} El método más empleado para determinar la actividad de la enzima biotinidasa, tanto para el tamizaje neonatal de la enfermedad como para el diagnóstico de niños con síntomas clínicos, es el que emplea el sustrato biotil-p-aminobenzoico (BPABA).^{45,46} Es un método colorimétrico sencillo que se basa en la determinación de los niveles de ácido p-aminobenzoico liberado, producto de la acción hidrolítica de la enzima y empleando diferentes modificaciones de este método ha podido determinarse cualitativa y cuantitativamente la actividad de la enzima biotinidasa en cultivos celulares, sueros y muestras colectadas en sangre seca sobre papel de filtro.^{45,46} Otro método muy empleado se basa en la medición fluorimétrica de 6-aminoquinolina, obtenido de la hidrólisis del sustrato biotil-6-aminoquinolina.^{49,50}

La deficiencia de biotinidasa se clasifica atendiendo al porcentaje de actividad enzimática. Individuos con deficiencia total o profunda presentan una actividad inferior al 10 % [< 0.7 nmol/min/mL] de la actividad media normal en suero.²² La deficiencia parcial se diagnostica en pacientes que presentan niveles de actividad entre 10 y 30 % [0.7-2.1 nmol/min/mL].

Los investigadores concuerdan en el hecho de que la deficiencia de biotinidasa debe ser diagnosticada antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. El diagnóstico se realiza, por excelencia, en el período neonatal, aunque se han descrito algunos casos en el período prenatal.^{53,54} Los niños con deficiencia de biotinidasa no desarrollan las manifestaciones clínicas hasta después del nacimiento, debido posiblemente a la acumulación de biotina en el hígado de los fetos, obtenido de la madre a través del gradiente transplacentario.⁵⁵

El tratamiento de la enfermedad con dosis de biotina entre 5 y 20 mg/día, puede resolver y revertir muchos de los síntomas clínicos.^{31,56,57} Si el tratamiento es tardío, las deficiencias auditivas, visuales o de desarrollo físico y mental pueden ser irreversibles, aún después de la terapia con biotina. Por ello es muy importante que la deficiencia de biotinidasa sea diagnosticada en el período neonatal y de esa manera el tratamiento se pueda iniciar antes de que aparezcan daños neurológicos permanentes.^{34, 56}

Aunque la terapia con biotina ha sido empleada en muchos casos de manera empírica, debido a que se desconocen los posibles efectos dañinos de la acumulación de los metabolitos de la biotina en el organismo humano, se ha observado que el suplemento de esta vitamina no influye sobre la composición de los derivados de biotina en la orina y en el caso específico de la deficiencia de biotinidasa la excreción de biocitina no aumenta con la suplementación de biotina.⁵⁸

Programas de tamizaje neonatal de deficiencia de biotinidasa

Cerca de un centenar de casos de deficiencia de biotinidasa han sido descritos en todo el mundo. La incidencia de la deficiencia profunda, obtenida a partir de los resultados de los programas de tamizaje neonatal ha sido estimada en 1:110 000. La incidencia teniendo en cuenta los casos de deficiencia parcial es de 1:60 000.⁵⁹

El tamizaje neonatal de la deficiencia de biotinidasa se justifica por el hecho de que el diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para evitar un daño irreversible del sistema nervioso central y la muerte provocada por la acidosis metabólica, por lo que también es importante considerar el diagnóstico de la enfermedad en casos con una presentación clínica compatible. También se ha considerado la posible asociación del síndrome de muerte súbita del lactante³⁹ con la deficiencia de biotinidasa.

El tamizaje de la enfermedad presenta algunas dificultades entre las que se encuentran la pérdida de actividad de la enzima en muestras de sangre seca sobre papel de filtro almacenadas a temperatura ambiente (23-25°C) y las interferencias que se producen en la señal al emplear los ensayos colorimétricos, debido al uso de fármacos que contienen aminas aromáticas primarias en el tratamiento de la madre o el niño.^{46, 60} Sin embargo, la conservación adecuada de las muestras garantiza la medición correcta de la actividad enzimática y la realización de las determinaciones simultáneas en ausencia y presencia de sustrato, permite descartar la interferencia por fármacos y la formación del complejo coloreado aún en ausencia de la enzima biotinidasa.

Las dificultades para realizar un diagnóstico clínico certero de la enfermedad debido a que muchas veces no es considerada en el diagnóstico diferencial de niños con una expresión variable de síntomas cutáneos y neurológicos, el hecho de que la deficiencia resulta en anomalías neurológicas irreversibles, la existencia de métodos de diagnóstico simples y poco costosos, el tratamiento rápido y efectivo, una incidencia del desorden similar a otras enfermedades incluidas en programas de tamizaje y la positiva relación costo-beneficio para la sociedad, hacen que la deficiencia de biotinidasa cumpla con los criterios para su inclusión en los programas de tamizaje neonatal. De ahí que países como Estados Unidos,⁴ Escocia,⁶¹ España,⁶² Argentina,⁶³ Austria,⁶⁴ Japón,⁶⁵ Turquía,⁶⁶ Italia,⁶⁷ Bélgica,⁶⁸ Suiza⁶⁹ y Brasil⁷⁰ han incursionado en el tamizaje de esta enfermedad.

En México es obligatorio⁷¹ realizar el tamizaje neonatal para la prevención del retraso mental por hipotiroidismo congénito, mediante la determinación de tirotrópina (TSH) en sangre extraída por punción del talón o por venopunción colectada en papel de filtro. A partir del año 1998, un grupo de investigadores introdujo

en el país el tamizaje neonatal ampliado, el cual permite diagnosticar enfermedades en el recién nacido que son relativamente frecuentes y fáciles de evitar. Entre esas enfermedades se incluye la determinación de la actividad de biotinidasa en muestras de sangre seca sobre papel de filtro, lo cual es de gran importancia pues permitirá ampliar el conocimiento sobre esta enfermedad heredo-metabólica.⁷²

Referencias

- Bonjour JP. Biotin. In: Machlin LJ, editor. Handbook of Vitamins. Nutritional, biochemical, and Clinical Aspects. New York: Marcel Dekker; 1984. p. 403-35.
- Wolf B, Heard GS. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1989. p. 2083-2103.
- Thoma RW, Peterson WH. The enzymatic degradation of soluble bound biotin. J Biol Chem 1954; 210: 569-79.
- Wright LD, Driscoll CA, Boger WP. Biocytinase, an enzyme concerned with hydrolytic cleavage of biocytin. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 86: 335-37.
- Wolf B, Grier RE, Parker WD, Goodman SI, Allen RJ. Deficient biotinidase activity in late-onset multiple carboxylase deficiency. N Engl J Med 1983; 308: 161.
- Pispa J. Animal biotinidase. Ann Med Exp Biol Fenn 1965; 43(Suppl 5): 1-39.
- Knappe J, Brunner W, Bederbick KH. Reinigung und eigenschaften der biotinidase aus schweinenieren und *Lactobacillus casei*. Biochem Z 1963; 338: 599-613.
- Cole H, Reynolds TR, Lockyer JM, Buck GA, Denson T, Spencer JE, et al. Human serum biotinidase: cDNA cloning, sequence and characterization. J Biol Chem 1994; 269 (9): 6566-70.
- Nilsson L, Kagedal B. Lipoamidase and biotinidase activities in the rat: tissue distribution and intracellular localization. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994; 32 (7): 501-9.
- Suchy SF, McVoy JR, Wolf B. Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: possible explanation. Neurology 1985; 35 (10): 1510-11.
- Wolf B, Heard GS, McVoy JS, Raetz HM. Biotinidase deficiency: the possible role of biotinidase in the processing of dietary protein-bound biotin. J Inher Metab Dis 1984; 7(2): 121-22.
- Heard GS, Grier RE, Weiner DL, McVoy JR, Wolf B. Biotinidase deficiency. Ann NY Acad Sci 1985; 447: 252-62.
- De Felice C, Hayakawa K, Tanaka T, Terentiev E. Biotinidase activity in the urine of healthy subjects. Nephron 1995; 70 (1): 115.
- Craft DV, Goss NH, Chandramouli N, Wood HG. Purification of biotinidase from human plasma and its activity on biotinyl peptides. Biochemistry 1985; 24 (10): 2471-76.
- Chauhan J, Dakshinamurti K. Purification and characterization of human serum biotinidase. J Biol Chem 1986; 261 (9): 4268-75.
- Wolf B, Miller JB, Hymes J, JS McVoy, Ishikawa Y, Shapira E. Immunological comparison of biotinidase in serum from normal and biotinidase-deficient individuals. Clin Chim Acta 1987; 164 (1): 27-32.
- Hart PS, Hymes J, Wolf B. Isoforms of human serum biotinidase. Clin Chim Acta 1991; 197 (3): 257-64.
- Cole H, Weremowicz S, Morton CC, Wolf B. Localization of serum biotinidase (BTD) to human chromosome 3 in band p25. Genomics 1994; 22 (3): 662-63.
- Cole KN, Reynolds TR, Meyers GA, Pomponio RJ, Buck GA, Wolf B. Structure of human biotinidase gene. Mamm Genome 1998; 9 (4): 327-30.
- Hart PS, Hymes J, Wolf B. Biochemical and immunological characterization of serum biotinidase in profound biotinidase deficiency. Am J Hum Genet 1992; 50 (1): 126-36.
- Koivusalo M, Pispa J. Biotinidase activity in animal tissue. Acta Physiol Scand 1963; 58: 13-19.
- Hymes J, Fleischhauer K, Wolf B. Biotinidase in serum and tissues. Methods Enzymol 1997; 279: 422-34.
- Hayakawa K, Oizumi J. Effects of surfactants on human serum biotinidase. Clin Chim Acta 1987; 168 (1): 109-11.
- Hayakawa K, Oizumi J. Thermostability of human serum biotinidase activity. Clin Chim Acta 1988; 178 (1): 95-100.
- Koivusalo M, Elorriaga C, Kaziro Y, Ochoa S. Bacterial biotinidase. J Biol Chem 1963; 238: 1038-42.
- Kogl F, Tonis B. Uber das bios-problemdarstellung und krystallisiertem biotin aus eigelb: Hoppe-Seyler's Z. Physiol Chem 1936; 242: 43-73.
- Nyhan WL. Inborn errors of biotin metabolism. Arch Dermatol 1987; 123 (12): 1696-98.
- Burri BJ, Sweetman L, Nyhan WL. Heterogeneity of holocarboxylase synthetase in patients with biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 326-37.
- Suormala T, Fowler B, Jakobs C, Duran M, Lehnert W, Raab K, et al. Late-onset holocarboxylase synthetase-deficiency: pre- and post-natal diagnosis and evaluation of effectiveness of antenatal biotin therapy. Eur J Pediatr 1998; 157: 570-75.
- Wolf B, Heard GS. Biotinidase Deficiency. Adv Pediatr 1991; 38: 1-21.
- Haagerup A, Andersen JB, Blichfeldt S, Christensen MF. Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. Dev Med Child Neurol 1997; 39 (12): 832-35.
- Rahman S, Standing S, Dalton RN, Pike MG. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. Dev Med Child Neurol 1997; 39 (12): 830-31.
- Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, et al. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. J Pediatr 1998; 132 (2): 362-65.
- Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th Ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1995. p. 3151-77.
- Wolf B, Norrgard K, Pomponio RJ, Mock DM, McVoy JR, Fleischauer K, et al. Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults. Am J Med Genet 1997; 73 (1): 5-9.
- Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL, Parker WD, et al. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. J Pediatr 1983; 103 (2): 233-37.
- Wastell HJ, Bartlett K, Dale G, Shein A. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. Arch Dis Child 1988; 63 (10): 1244-49.
- Strom CM, Levine EM. Chronic vaginal candidiasis responsive to biotin therapy in a carrier of biotinidase deficiency. Obstet Gynecol 1998; 92(4): 644-46.
- Burton BK, Roach ES, Wolf B, Weissbecker KA. Sudden death associated with biotinidase deficiency. Pediatrics 1987; 79(3): 482-83.
- McVoy JRS, Levy HL, Lawler M, Schmidt MA, Ebers DD, Hart PS, et al. Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. J Pediatr 1990; 116 (1): 78-83.
- Suormala TM, Ramaekers VT, Schweitzer S, Fowler B, Laub MC, Schwemer C, et al. Biotinidase K_m-variants: detection and detailed biochemical investigations. J Inher Metab Dis 1995; 18: 689-700.
- Weiner DL, Grier RE, Wolf B. A bioassay for determining biotinidase activity and for discriminating biocytin from biotin using holocarboxylase synthetase-deficient cultured fibroblasts. J Inher Metab Dis 1985; 8 (12): 101-2.
- Thuy LE, Zielinska B, Sweerman L, Nyhan WL. Determination of biotinidase activity in human plasma using [¹⁴C]-biocytin as substrate. Ann NY Acad Sci 1985; 447: 434.
- Wolf B, McVoy JRS. A sensitive radioassay for biotinidase activity: deficient activity in tissues of serum biotinidase-deficient individuals. Clin Chim Acta 1984; 135: 275-81.
- Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. Clin Chim Acta 1983; 131 (3): 273-281.
- Heard GS, McVoy JRS, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. Clin Chem 1984; 30 (1): 125-27.
- Ebrahim H, Dakshinamurti K. A fluorometric assay for biotinidase. Anal Biochem 1986; 154 (1): 282-6.
- Hayakawa K, Oizumi J. Determination of biotinidase activity by liquid chromatography with fluorimetric detection. J Chromatogr 1986; 383 (1): 148-52

49. Wastell H, Dale G, Bartlett K. A sensitive fluorimetric rate assay for biotinidase using a new derivate of biotin, biotinyl-6-aminoquinoline. *Anal Biochem* 1984; 140 (1): 69-73.
50. Hymes J, Fleischhauer K, Wolf B. Determination of biotinidase activity with biotinyl-6-aminoquinoline as substrate. *Methods Enzymol* 1997; 279: 422-51.
51. Hayakawa K, Yoshikawa K, Oizumi J, Yamauchi K. Improved high-performance liquid chromatographic determination of biotinidase activity with biotinyl-6-aminoquinoline as substrate. *J Chromatogr* 1986; 617 (1): 29-35.
52. Livaniou E, Roboti AK, Kakabakos SE, Nyalala J, Evangelatos GP, Ithakissio DS. High-performance liquid chromatographic separation of biotinylamide analogues used as substrates in biotinidase radioassay. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994; 656 (1): 215-18.
53. McVoy JRS, Heard GS, Wolf B. Potential for prenatal diagnosis of biotinidase deficiency. *Pren Diagn* 1984; 4 (4): 317-18.
54. Pomponio RJ, Hymes J, Pandya A, Landa B, Melone P, Javaheri R, et al. Prenatal diagnosis of heterozygosity for biotinidase deficiency by enzymatic and molecular analyses. *Pren Diagn* 1998; 18 (2): 117-22.
55. Bartlett K, Ghneim HK, Stirk JH, Wastell HJ, Sherrat HSA, Leonar JV. Enzyme studies in combined carboxylase deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1985; 447: 235-51.
56. Schürmann M, Engelbrecht V, Lohmeier K, Lenard HG, Wendel U, Gärtner J. Cerebral metabolic changes in biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1997; 20 (6): 755-60.
57. Diamantopoulos N, Painter MJ, Wolf B, Heard GS, Roe Ch. Biotinidase deficiency: Acumulation of lactate in the brain and response to physiologic doses of biotin. *Neurology* 1986; 36: 1107-9.
58. Baur B, Suormala T, Bernoulli C, Baumgartner ER. Biotin determination by three different methods: Specificity and application to urine and plasma ultrafiltrates of patients with and without disorders in biotin metabolism. *Internat J Vit Nutr Res* 1998; 68 (5): 300-8.
59. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1991; 14 (6): 923-27.
60. Heard GS, Wolf B, Jefferson LG, Weissbecker KA, Nance WE, McVoy JRS, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: Results of a 1-year pilot study. *J Pediatr* 1986; 108 (1): 40-6.
61. Minns RA, Kirk J. Biotinidase deficiency in Scotland. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36 (8): 748-49.
62. Castiñeiras DE, Couce ML, Alonso-Fernández JR. Two cases of biotinidase deficiency within a 9 day period after 8 years of neonatal screening involving the analysis of 175 000 newborn children. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. 1996 October 20-23 Boston. IKON/MAP; 1996. p. 190-191.
63. Pistaccio LG, Castillo PI, Di Carlo CM, Adam MM, Lanz MH, Gómez FR, et al. Primera experiencia de pesquisa masiva de deficiencia de biotinidasa en Argentina. Cornejo V, Raimann E Colombo M, editores. Libro de resúmenes. II Congreso Latinoamericano de errores innatos del metabolismo y Pesquisa Neonatal. 1999 24-27 de Octubre Santiago de Chile. Caupolican Servicios Gráficos; 1999. p. 94.
64. Möslinger D, Scheibeneiter S, Mühl A, Suormala T, Baumgartner R, Tiefenthaler M, et al. 12 years newborn screening for biotinidase deficiency in Austria. In Stockholm Convention Bureau, editor. *Book of Abstracts 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. 1999 June 13-16 Stockholm. Stockholm Convention Bureau; 1999. p. 109.
65. Pomponio RJ, Yamaguchi A, Arashima S, Hymes J, Wolf B. Mutation in a putative glycosylation site (N489T) of biotinidase in the only known japanese child with biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 1998; 64 (2): 152-54.
66. Tokatli A, Coskun T, Özalp I. Biotinidase deficiency with neurological features resembling multiple sclerosis. *J Inher Metab Dis* 1997; 20 (5): 707-8.
67. Dotti G, Pagliardini S, Spada M, Peretto F, Guardamagna O, DePaola M, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in North Western, Italy. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Book of Abstracts Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. 1996 October 20-23 Boston. IKON/MAP; 1996. p. 69.
68. Eyskens F. Neonatal screening for biotinidase deficiency: a success story. In Stockholm Convention Bureau, editor. *Book of Abstracts 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. 1999 June 13-16 Stockholm. Stockholm Convention Bureau; 1999. p. 110.
69. Guthenberg C, Holme E, Hagenfeldt L. Screening for biotinidase deficiency in Sweden. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. 1996 October 20-23 Boston. IKON/MAP; 1996. p. 192.
70. Neto EC, Schulte J, Lewis E, Brites A, Giugliani R. Screening for biotinidase deficiency in South Brazil. In Stockholm Convention Bureau, editor. *Book of Abstracts 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. 1999 June 13-16 Stockholm. Stockholm Convention Bureau; 1999. p. 108.
71. Poder Ejecutivo Federal. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. Atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Diario Oficial de la Federación. México, D.F., 6 de enero de 1995: 19-38.
72. Velázquez A, Vela-Amieva M, Naylor EW, Chace DH. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(5): 206-213.