

recimundo

Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento

DOI: 10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.322-327

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1956>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 322-327




Acidemia propiónica en Ecuador a propósito un caso

Propionic acidemia in Ecuador on purpose a case

A acidemia propiónica no Ecuador de propósito um caso

Maria Isabel Pacheco Arias¹

RECIBIDO: 10/01/2023 **ACEPTADO:** 26/02/2023 **PUBLICADO:** 27/03/2023

1. Magíster en Salud Pública; Médico; Hospital de la II D.E "Libertad"; Guayaquil, Ecuador; mar.isabel.87@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0001-9178-8419>

CORRESPONDENCIA

Maria Isabel Pacheco Arias

mar.isabel.87@hotmail.com

Guayaquil, Ecuador

© **RECIMUNDO; Editorial Saberes del Conocimiento, 2023**

RESUMEN

Si bien los errores innatos del metabolismo más frecuentes son los trastornos del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas representan el 30% y pueden ser letales en el periodo neonatal. Se caracterizan por la acumulación tóxica de ácidos orgánicos, e incremento de su excreción urinaria debido a un déficit enzimático en las vías de degradación de los aminoácidos. Se presenta caso clínico de paciente masculino de 9 meses de edad, comienza con estreñimiento, convulsiones tónico-clínicas focalizadas en lado derecho por 7 ocasiones en una sola noche, fiebre de 39 grados que no cede, luego de la realización de exámenes correspondientes de laboratorio e imágenes, se observa hipomielinización y se sospecha alguna enfermedad metabólica, confirmándose acidemia propiónica. En cuanto al tratamiento de esta enfermedad que hasta los momentos no tiene cura, el objetivo es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, se debe restringir en base a dieta proteínas suplementadas con una mezcla de aminoácidos exenta de los aminoácidos propionogénicos, evitar ayuno, y administrar antibióticos para evitar la producción de propionato por parte de la flora intestinal. Ante la presencia de hiperamonemias, se administran fármacos para corregir los bajos niveles de carnitina libre y promover la excreción de metabolitos tóxicos como la L carnitina, y para mejorar el metabolismo urea y amonio. El trasplante hepático es una opción terapéutica en los últimos años, que, aunque no cura la enfermedad, reduce las crisis metabólicas, mejora la tolerancia de proteínas, en la mitad de los casos reduce la cardiomiopatía y mejora la sintomatología neurológica, sin embargo, es una terapia costosa y que puede ocasionar complicaciones propias del trasplante.

Palabras clave: Dieta, Proteínas, Urea, Carnitina, Neonatal.

ABSTRACT

Although the most frequent inborn errors of metabolism are disorders of the urea cycle, organic acidemias represent 30% and can be fatal in the neonatal period. They are characterized by the toxic accumulation of organic acids and an increase in their urinary excretion due to an enzymatic deficit in the amino acid degradation pathways. A clinical case of a 9-month-old male patient is presented, he begins with constipation, clinical tonic seizures focused on the right side for 7 occasions in a single night, a fever of 39 degrees that does not subside, after carrying out the corresponding laboratory tests and images, hypomyelination is observed and some metabolic disease is suspected, confirming Propionic Acidemia. Regarding the treatment of this disease, which until now has no cure, the objective is to relieve symptoms and improve the quality of life of patients, protein supplemented with a mixture of amino acids free of propionogenic amino acids should be restricted based on the diet, avoid fasting, and administer antibiotics to prevent the production of propionate by the intestinal flora. In the presence of hyperammonemia, drugs are administered to correct low levels of free carnitine and promote the excretion of toxic metabolites such as L-carnitine, and to improve urea and ammonia metabolism. Liver transplantation has been a therapeutic option in recent years, which, although it does not cure the disease, reduces metabolic crises, improves protein tolerance, and in many cases reduces cardiomyopathy and improves neurological symptoms. However, it is an expensive therapy that can cause complications of the transplant.

Keywords: Diet, Proteins, Urea, Carnitine, Neonatal.

RESUMO

Enquanto os erros congênitos mais frequentes do metabolismo são as perturbações do ciclo da ureia, as acidemias orgánicas representam 30% e podem ser letais no período neonatal. Caracterizam-se pela acumulação tóxica de ácidos orgánicos e pelo aumento da excreção urinária devido à deficiência enzimática nas vias de degradação de aminoácidos. Apresentamos o caso clínico de um paciente do sexo masculino de 9 meses, que começa com a obstipação, convulsões tónico-clínicas centradas no lado direito 7 vezes numa única noite, febre de 39 graus que não diminui, após a realização dos testes laboratoriais e imagiológicos correspondentes, observa-se hipomielinização e suspeita-se de uma doença metabólica, confirmando uma acidemia propiónica. Quanto ao tratamento desta doença, que até agora não tem cura, o objectivo é aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos doentes, com restrições alimentares baseadas em proteínas suplementadas com uma mistura de aminoácidos livres de aminoácidos propionogénicos, evitando o jejum, e administrando antibióticos para evitar a produção de propionato pela flora intestinal. Na presença de hiperamonemia, são administrados medicamentos para corrigir baixos níveis de carnitina livre e promover a excreção de metabolitos tóxicos como a L carnitina, e para melhorar o metabolismo da ureia e do amónio. O transplante do fígado é uma opção terapêutica nos últimos anos, que, embora não cure a doença, reduz as crises metabólicas, melhora a tolerância proteica, na maioria dos casos reduz a cardiomiopatía e melhora os sintomas neurológicos; contudo, é uma terapia dispendiosa e pode causar complicações no transplante.

Palavras-chave: Dieta, Proteína, Ureia, Carnitina, Neonatal.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo en etapa neonatal son raros, aunque en conjunto conforman un porcentaje significativo de la patología neonatal, con una incidencia de 1 caso en cada 800 a 2500 nacimientos. Si bien los errores innatos del metabolismo más frecuentes son los trastornos del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas representan el 30% y pueden ser letales en el periodo neonatal. Se caracterizan por la acumulación tóxica de ácidos orgánicos (isovalérico, propiónico y metilmalónico) e incremento de su excreción urinaria debido a un déficit enzimático en las vías de degradación de los aminoácidos (Saldaña García et al., 2021).

Se origina por el déficit de la enzima propionil-CoA-carboxilasa, compuesta por subunidades alfa y beta codificadas, respectivamente, por los genes PCCA y PCCB.1,2 La mayoría de los pacientes son heterocigotos para la mutación, por lo que es difícil establecer una relación genotipo-fenotipo. El ácido propiónico es un catabolito de las proteínas (isoleucina, valina, treonina, metionina), lípidos (ácidos grasos de cadena impar y colesterol) y producción bacteriana intestinal. La propionil-CoA-carboxilasa lo carboxila a ácido metilmalónico utilizando biotina como cofactor (Moliner et al., 2020).

Existen dos situaciones fundamentales en las que nos enfrentamos a esta patología. El paciente pediátrico de corta edad en la que el diagnóstico es reciente e insidioso, y se encuentra en un momento agudo de la evolución. Y el segundo caso de una edad mayor con complicaciones ya establecidas, pero generalmente estables y bien controlados (López & Martínez, 2020).

Alrededor del 80% de los pacientes presenta la forma de aparición temprana o neonatal aguda (diagnosticada antes de los tres meses de edad). Corresponde la forma clásica y más grave, caracterizada por presentar síntomas clínicos sugestivos de intolerancia a las proteínas, como descompensación

grave, determinada por acidosis metabólica e hiperamonemia, además de letargia, vómitos, rechazo al alimento, deshidratación, hipotonía, convulsiones y arritmias cardíacas, que pueden causar la muerte a edades tempranas. La segunda forma de aparición es la tardía o progresiva crónica, la cual muestra retardo en el crecimiento y del desarrollo. Esta entidad se asocia, por lo general, con complicaciones neurológicas; además, puede presentar miocardiopatía, mayormente dilatada. Se ha asociado con el síndrome de QT largo, alteraciones gastrointestinales, renales, hematológicas, inmunológicas, dermatológicas y trastorno del espectro autista (Cammarata-Scalisi et al., 2019).

Sintomatología

Los síntomas de la AP neonatal se presentan desde la primera semana de vida extrauterina, y comprenden anorexia y rechazo a los alimentos, vómitos y deshidratación, pérdida de peso corporal, y disminución del tono muscular y convulsiones. Todos estos síntomas pueden culminar en un coma agudo. Los daños neurológicos pueden causar retraso del desarrollo psicomotor, que se agravaría y se profundizaría si la AP no se detecta a tiempo, y no se corrige. La AP también puede ocasionar disfunción renal y miocardiopatía (Benavente et al., 2020).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas, la presencia de metabolitos en muestras de orina y plasma. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática de la propionil CoA carboxilasa en cultivo de fibroblastos o leucocitos. El pronóstico de este desorden es pobre, aunque el diagnóstico temprano combinado con un tratamiento efectivo puede mejorar la calidad de vida de estos individuos; las formas severas de la entidad pueden causar daño neurológico irreversible o la muerte en la población pediátrica o neonatal (Licourt Otero et al., 2018).

Ante la sospecha de cualquier error innato del metabolismo lo primero que debe hacerse es solicitar: gasometría, lactato, glucemia, cuerpos cetónicos, amonio, iones, transaminasas y coagulación. Enseguida, para el diagnóstico específico: estudios de sangre (aminoácidos, acilcarnitinas y actividad de biotinidasa), orina (aminoácidos, ácidos orgánicos y ácido orótico) y genética (Saldaña García et al., 2021).

Tratamiento

Actualmente, no existe cura para la AP, por lo que el tratamiento de la enfermedad se basa en una corrección metabólica que alivie la sintomatología y mejore la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento a largo plazo está fundamentalmente basado en una dieta restringida en proteínas y suplementada con una mezcla de aminoácidos exenta de los aminoácidos propionogénicos, en evitar estados de ayuno que fomenten el catabolismo de proteínas y en un tratamiento con antibióticos para evitar la producción de propionato por parte de la flora intestinal. Esta dieta suele suplementarse con L-carnitina, para corregir los bajos niveles de carnitina libre y promover la excreción de metabolitos tóxicos. Durante las crisis agudas, la hiperamonemia puede ser tratada con N-carbamilglutamato para estimular el ciclo de la urea o benzoato de sodio y sesiones de hemodiálisis o hemofiltración en los casos más agudos; la ceoacidosis es tratada mediante bicarbonato sódico (Alonso Barroso, 2020).

El tratamiento de los errores innatos del metabolismo con hiperamonemia (más de 150 mM/L), como es el caso de la acidemia propiónica, es una urgencia médica. Lo primero que debe hacerse es interrumpir el aporte proteico durante 24 a 48 horas y mantener un alto aporte calórico, casi siempre a expensas de hidratos de carbono, incluso asociando insulina si fuera necesario. Si no se sospecha un defecto de la betaoxidación, que casi siempre cursa con acidosis metabólica con anión GAP aumentado,

hipoglucemia y cuerpos cetónicos negativos, podrán agregarse lípidos intravenosos como fuente de energía para favorecer el anabolismo. Así, en recién nacidos, se aconseja aportar mínimo 80 Kcal/kg/día a expensas de hidratos de carbono y, si no se sospecha un defecto de la betaoxidación, a expensas de lípidos e hidratos de carbono (Saldaña García et al., 2021).

Se dispone de diferentes fármacos que actúan en distintos sitios: estimulan el ciclo de la urea (L-arginina y ácido carbaglúmico o N-carbamilglutamato), quelando el amonio (benzoato sódico, fenilbutirato y fenilacetato) o mejorando las vías metabólicas de otros errores innatos del metabolismo que, secundariamente, inhiben el ciclo de la urea (carnitina, hidroxibalamina, biotina...). En todas las hiperamonemias, sobre todo en los defectos del ciclo de la urea, debe indicarse, al menos, un quelante del amonio (benzoato sódico o fenilbutirato). A su vez, en todas las hiperamonemias puede agregarse L-arginina para estimular el ciclo de la urea y carnitina como cofactor. En el caso de las acidemias orgánicas, defectos de la beta-oxidación, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y otras (por ejemplo, insuficiencia hepática aguda), puede agregarse N-acetilcarbamilglutamato (Saldaña García et al., 2021).

El trasplante hepático también es usado como otra posible estrategia terapéutica, ya que el hígado es el principal órgano metabolizador de PCAA. Tras el trasplante, los estudios muestran una reversión de la enfermedad hacia un fenotipo menos severo en el que se reduce la aparición de crisis metabólicas agudas y mejora la tolerancia a las proteínas. Además, se ha observado que, en aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados, se produce una reversión de la cardiomiopatía y, en algunos casos, también mejora la sintomatología neurológica. Sin embargo, el alto coste económico y las complicaciones derivadas del propio trasplante hacen que no sea la terapia más adecuada en todos los casos (Alonso Barroso, 2020).

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 9 meses de edad, comienza con estreñimiento, presenta convulsiones tónico clínicos focalizadas en lado derecho por 7 ocasiones en una sola noche, es hospitalizado, se realizó impregnación con epamin y levetericetam, a la cuarta convulsión presenta fiebre de 39 g que no cede con antipiréticos ni hidratación, realizan exámenes el cual esta alterado la IGG colocan inmuglobulina IGG dosis única, ácido láctico 2.1, urea 9, amonio elevado a 180 mg, pasando a unidades intermedios por dos días luego pasa a sala de pediatría, paciente presenta hipotonía.

Se realiza ecografía abdominal completa, arrojando resultado normal. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo, sangre, orina y heces no arrojaron la presencia de agentes patógenos. El perfil de toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple y otros agentes (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simple virus and other agents; torch, por sus siglas en inglés) fue igualmente negativo, las transaminasas hepáticas y el perfil tiroideo se encontraron dentro de la normalidad.

Se realiza resonancia magnética y se observa de forma difusa generalizada restricción a la difusión de la corteza cerebral, con patrón giriforme que compromete casi la totalidad de los lóbulos cerebrales, sin efecto de masa ni edema, ni cambios tras el contraste EV, asociado a dichos hallazgos se observa tenue hipertensidad en t2 en los glóbulos pálidos de forma simétrica bilateral sin efecto de masa ni edema, se observa hipomielinización para la edad, tronco cerebral y hemisferio cerebelosos sin evidencia, EEG normal, video electroencefalograma normal.

Aminoácidos en sangre y de orina, los cuales no realizan en el país, solo toman la muestra y demora alrededor de 5 meses a 7 en dar los resultados.

Diagnóstico: por alteraciones de resonancia magnética se sospecha alguna enfermedad metabólica.

Medicamentos administrados: L carnitina carnisin 5 ml cada 12 horas, biotina de 5000 mcg cada 12 horas, complejo b de 1000 mcg una vez al día, ácido fólico en gotas 4 gotas al día, eubioflor gotas 5 gotas en ayunas y 5 gotas por las noches, hierro gotas lunes -miércoles-viernes, kid cal suspensión 2 ml x las tardes, ceumid 1.5 cc cada 12 horas.

Terapias: ocupacional y física 2 veces por semana en casa.

Dieta: formula LIBRE DE AMINOACIDOS Y PROTEINAS, formula libre de lisina y baja en los esenciales aminoácidos, como valina, isoleucina y trionina.

Discusión

En cuanto al abordaje terapéutico y farmacológico de este caso clínico, concuerda con el estudio de Saldaña García et al (2021) y Alonso Barroso (2020) en cuanto a la administración de urea, amonio, L carnitina, para corregir los bajos niveles de carnitina libre y promover la excreción de metabolitos tóxicos, el cual también es utilizado en presencia de hipomielinización como en este caso. El resto del tratamiento comprende: antiepiléptico (Ceumid), vitamina b (Biotina), antidiarreico y antiflatulento (Eubioflor), entre otros. En cuanto al diagnóstico se realizó estudio de aminoácidos en sangre y orina como lo establece Licourt Otero et al (2018), se realiza resonancia magnética para comprobar también que no haya daño neurológico, dando un resultado negativo.

Conclusión

La acidemia propiónica, es una patología muy infrecuente, que debe ser abordada con la urgencia del caso, por las implicaciones que puede traer en las edades pediátricas o neonatales, que concluyen con daño neurológico y hasta la muerte. En cuanto al tratamiento de esta enfermedad que hasta los momentos no tiene cura, el objetivo es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, se debe restringir en base a dieta proteínas suplementadas con

una mezcla de aminoácidos exenta de los aminoácidos propionogénicos, evitar ayuno, y administrar antibióticos para evitar la producción de propionato por parte de la flora intestinal. Ante la presencia de hiperamoniemias, se administran fármacos para corregir los bajos niveles de carnitina libre y promover la excreción de metabolitos tóxicos como la L carnitina, y para mejorar el metabolismo urea y amonio. El trasplante hepático es una opción terapéutica en los últimos años, que, aunque no cura la enfermedad, reduce las crisis metabólicas, mejora la tolerancia de proteínas, en la mitad de los casos reduce la cardiomiopatía y mejora la sintomatología neurológica, sin embargo, es una terapia costosa y que puede ocasionar complicaciones propias del trasplante.

Bibliografía

- Alonso Barroso, E. (2020). Estudios fisiopatológicos para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en acidemia propiónica mediante la caracterización del modelo murino y el desarrollo de nuevos modelos celulares humanos basados en iPSCs [UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID]. <https://repositorio.uam.es/handle/10486/693796>
- Benavente, R. P., del Valle Leyva, A., & Mesa, I. A. (2020). Acidemia propiónica: diagnóstico, intervención y respuesta terapéutica en un caso de la enfermedad en Camagüey. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30(2), 11.
- Cammarata-Scalisi, F., Yen-Hui, C., Tze-Tze, L., Da Silva, G., Araque, D., Callea, M., & Avendaño, A. (2019). Hallazgos clínicos, bioquímicos y moleculares de la acidemia propiónica. Reporte de un caso. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 117(3). <https://doi.org/10.5546/aap.2019.e288>
- Licourt Otero, D., Vara Cuesta, O. L., Sarmiento Portales, Y., & Toledo Toledo, Z. (2018). Acidemia propiónica. Una enfermedad genética rara. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar Del Río*, 22(2).
- López, J. D. R., & Martínez, R. M. (2020). Acidosis propiónica, enfermedad metabólica rara con manejo anestésico peculiar. *Revista Electrónica Anestesiología*, 12(5), 3.
- Moliner, I. F., Loberaa, I. B., Rodríguez-Villanuevaa, Á. N., & Jiménez, C. G. (2020). Acidemia propiónica: diagnóstico clínico vs. cribado neonatal. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(1). <https://doi.org/10.5546/aap.2020.e53>
- Saldaña García, N., López Castillo, M. del C., Muñoz-Cruzado Rosete, A., & Sánchez Tamayo, T. (2021). Acidemia propiónica en prematuro con infección asociada. Informe de caso. *Acta Pediátrica de México*, 42(3), 112. <https://doi.org/10.18233/APM42No3pp112-1202142>

CITAR ESTE ARTICULO:

Pacheco Arias, M. I. (2023). Acidemia propiónica en Ecuador a propósito un caso. *RECIMUNDO*, 7(1), 322-327. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(1\).enero.2023.322-327](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.322-327)

