

Hospital Pediátrico Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña”. Camagüey. Camagüey

ACIDEMIA PROPIÓNICA: DIAGNÓSTICO, INTERVENCIÓN Y RESPUESTA TERAPÉUTICA EN UN CASO DE LA ENFERMEDAD EN CAMAGÜEY

Raquel Parada Benavente^{1¶}, Antonia del Valle Leyva^{1*}, Isel Agüero Mesa².

RESUMEN

Justificación: La acidemia propiónica (AP) constituye una de las acidemias orgánicas más frecuentes dentro de los errores congénitos del metabolismo (ECM). Las acidemias orgánicas se originan de defectos enzimáticos congénitos que afectan el catabolismo de los aminoácidos ramificados (AACR) valina, leucina, e isoleucina. En el caso de la AP, el daño molecular radica en la deficiencia de la actividad carboxilasa de la propionil-CoA: una enzima mitocondrial biotina-dependiente que cataliza la transformación de propionil-CoA en metilmanolil-CoA, paso metabólico que hace posible la degradación de los AACR valina e isoleucina, así como de los azufrados metionina y treonina. El diagnóstico precoz de la AP es importante para prevenir el retraso mental y la muerte del niño afectado. **Objetivo:** Se presenta el caso de una preescolar diagnosticada con AP desde el momento del nacimiento que ha evolucionado favorablemente y con daño neurológico mínimo, a pesar de descompensaciones de la enfermedad metabólica que la han colocado en estado grave y obligado al ingreso hospitalario y la atención especializada. **Descripción del caso:** Se trata de una niña de cuatro años de edad en la que el diagnóstico de AP se estableció ante la ocurrencia en varias ocasiones, desde los primeros días de vida extrauterina, de rechazo a los alimentos, vómitos, deshidratación aguda, acidosis metabólica grave, toma de la conciencia, y retraso del desarrollo psicomotor; unido a la aparición de ácidos orgánicos en la orina. Hecho el diagnóstico de la AP, se implementó el correspondiente programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica que contempló la satisfacción de los requerimientos diarios de energía, la elección cuidadosa de las fuentes de proteínas alimenticias para evitar aportes excesivos de AACR, y la suplementación oral con biotina, carnitina y vitamina B₁₂. La respuesta terapéutica y la evolución ulterior de la niña han sido satisfactorias, y hoy solo quedan daños residuales del lenguaje que se atienden en la consulta hospitalaria de Logopedia. **Conclusiones:** Las acidemias orgánicas, y la AP dentro de ellas, deben sospecharse en todo recién nacido que se presente con manifestaciones neurológicas acompañadas de vómitos, retraso del neurodesarrollo, y acidosis metabólica de causa no aclarada. Se logró mejoría del estado nutricional y recuperación del desarrollo psicomotor luego de la implementación del programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica, y el seguimiento nutricional especializado. **Parada Benavente R, del Valle Leyva A, Agüero Mesa I. Acidemia propiónica: diagnóstico, intervención y respuesta terapéutica en un caso de la enfermedad en Camagüey. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(2):562-572. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras claves: Acidemia propiónica / Acidosis / Hiperamoniemia.

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Pediatría. ² Licenciada en Enfermería.

¶ Profesora Instructora. * Profesora Asistente.

INTRODUCCIÓN

Las acidemias orgánicas constituyen un subgrupo dentro las enfermedades causadas por defectos enzimáticos congénitos que afectan el catabolismo de los aminoácidos ramificados (AACR).¹⁻² Dentro de las acidemias orgánicas las más frecuentes son la enfermedad de la orina de jarabe de arce (del inglés *Mapple Syrup Urine Disease*);³ la acidemia isovalérica (AIV);⁴ la 3-metil-crotonil-glicinuria (3-MCG);⁵ la acidemia propiónica (AP),⁶⁻⁷ y la acidemia metilmalónica (AMM).⁸⁻⁹

En las acidemias orgánicas se produce la acumulación en la sangre de los ácidos carboxílicos como consecuencia de la imposibilidad del organismo de disponer correctamente del esqueleto carbonado de los AACR valina, leucina e isoleucina. El catabolismo y utilización de los aminoácidos treonina y metionina también están afectados. Las cantidades acumuladas en exceso en la sangre de estos ácidos carboxílicos se excretan ulteriormente en la orina, lo que provee la base para la detección de los mismos mediante técnicas cromatográficas.¹⁰⁻¹¹

La AP es causada por la deficiencia de la actividad carboxilasa de la propionil-CoA: una enzima mitocondrial biotina-dependiente que es necesaria para la metabolización de la propionil-CoA. La AP se hereda con carácter autosómico recesivo.⁶⁻⁷ Luego, el niño debe recibir de cada progenitor una copia anómala del gen codificante de la enzima para que presente la enfermedad. La enzima se compone de dos subunidades α y β las que, a su vez, están codificadas por los correspondientes genes *PCCA* y *PCCB*. El daño genómico se traslada entonces al daño proteómico, y con ello, a la expresión defectuosa de la estructura y la funcionalidad de la enzima.

La AP tiene como característica principal una acidosis metabólica grave con valores del pH sanguíneo < 7.25 y del

bicarbonato (HCO_3) sérico $< 15 \text{ mmol.L}^{-1}$.¹² La acidosis metabólica en la AP se acompaña además de cetonemia, cetonuria, e hiperamoniemia de intensidad variable.¹² La glicemia basal y el ácido láctico sérico suelen estar dentro de valores normales o, por el contrario, elevados. Los pacientes afectados de AP pueden exhibir pancitopenia.

La AP muestra una incidencia de 1 en cada 50,000 casos. En los Estados Unidos se presenta un caso de la enfermedad por cada 35,000 nacimientos.¹³ Por el contrario, en la Arabia Saudita se puede contabilizar un enfermo por cada 3,000 nacimientos.¹⁴

El debut de la AP puede ocurrir en la etapa neonatal, o en edades más tardías.¹⁵ Aunque la AP puede manifestarse de acuerdo con diferentes patrones clínicos, la presentación neonatal es una de las formas más habituales. 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.¹⁶ La AP también puede ocasionar disfunción renal¹⁷ y miocardiopatía.¹⁸

El tratamiento de la AP se ajusta al cuadro clínico de presentación y la sintomatología predominante. En los casos agudos se debe restablecer el equilibrio hídrico, corregir la acidosis metabólica y los trastornos del medio interno, yugular las convulsiones y superar el coma. En ocasiones pueden ser necesarias la diálisis renal y la exsanguíneo transfusión para la remoción de las cantidades tóxicas de los ácidos carboxílicos acumulados.

Tabla 1. Las acidemias orgánicas. Pasos críticos en la utilización celular de los ácidos carboxílicos, deficiencias moleculares, y efectos tóxicos.

Condición	Paso crítico	Deficiencia molecular	Efectos tóxicos
Enfermedad de la orina de jarabe de arce	Descarboxilación oxidativa de los cetoácidos provenientes de los aminoácidos ramificados valina, isoleucina y leucina	Deficiencia en la actividad del complejo de la deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada	Concentraciones elevadas en la sangre de aminoácidos de cadena ramificada y alo-leucina
Acidemia isovalérica	Conversión de la isovaleril-CoA en 3-metilcrotonil-CoA	Deficiencia de la enzima mitocondrial deshidrogenasa de la isovaleril-CoA (IVD)	Acumulación en la sangre de los derivados de la isovaleril-CoA
3-metilcrotonilglicinuria	Conversión de la 3-metilcrotonoil-CoA en 3-metilglutaconil-CoA	Deficiencia de la carboxilasa de la 3-metilcrotonil-CoA	Elevación en la sangre de la concentración de la 3-hidroxi-isovaleril-carnitina
Acidemia metilmalónica	Interconversión de la metilmalonil-CoA en succinil-CoA como paso previo a la entrada del sustrato en el ciclo de Krebs	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de la enzima mitocondrial mutasa de la metilmalonil-CoA (MMCM) • Defectos de la biosíntesis del cofactor adenosilcobalamina (derivado de la vitamina B₁₂) de la MMCM 	Acumulación en la sangre del ácido metil-malónico
Acidemia propiónica	Utilización de la propionil-Coa	Deficiencia de la carboxilasa de la propionil-CoA	Elevación en la sangre de los derivados de la propionil-CoA: ácido 3-hidroxi-propiónico, ácido 3-metil-cítrico, propionil-carnitina Acumulación en la sangre de los ácidos grasos de cadena impar

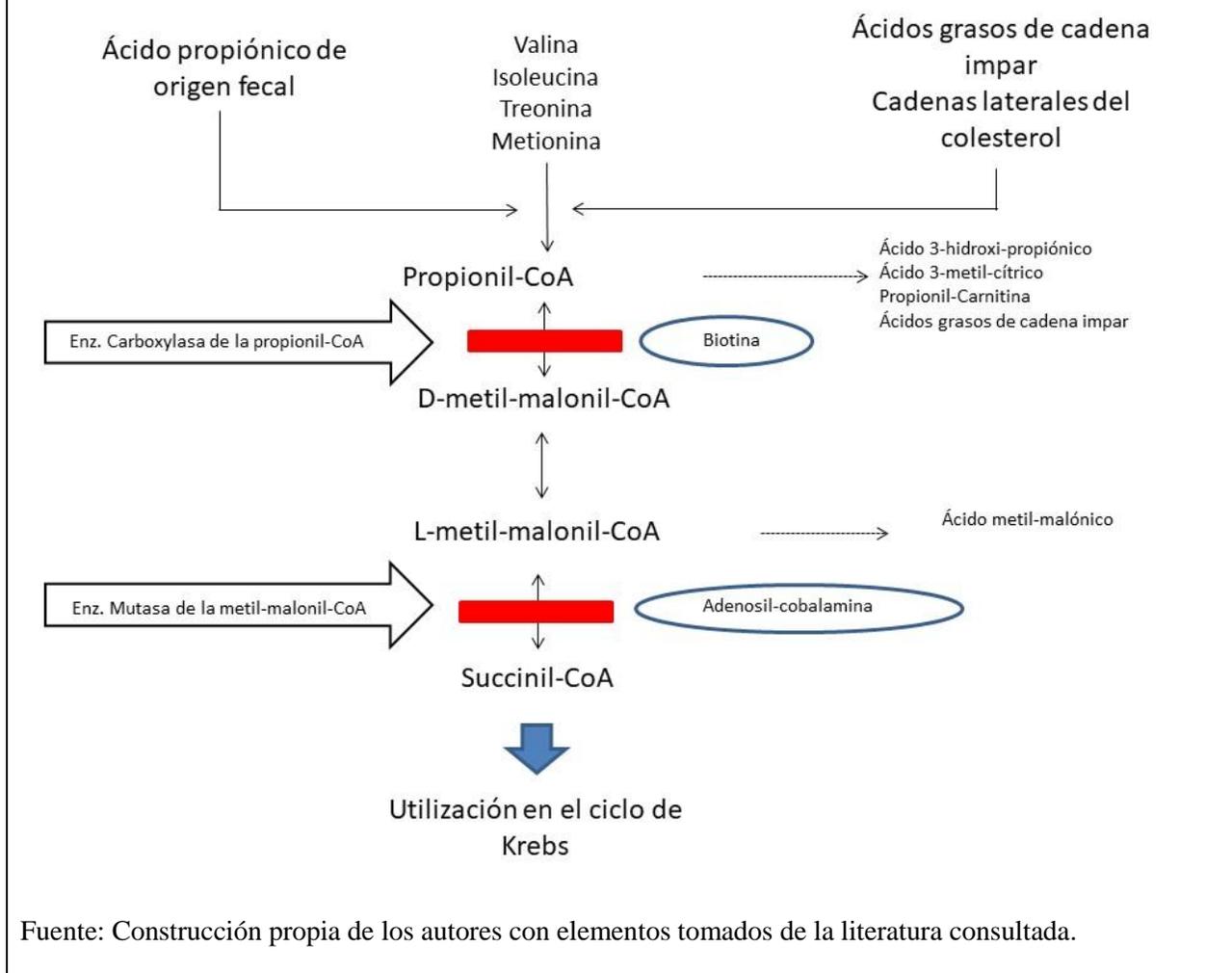
Fuente: Construcción propia de los autores con elementos tomados de la literatura consultada.

Lograda la estabilidad hemodinámica y metabólica del enfermo, se procede al diseño, implementación y conducción del correspondiente programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica. Tal programa se ocupará de la satisfacción de los requerimientos diarios de energía para sostener el crecimiento y desarrollo, la elección de las fuentes de proteínas alimenticias, y el aporte de las cantidades estrictamente necesarias de aminoácidos esenciales (los AACR entre ellos) para no

sobrecargar los mecanismos ya afectados de degradación y disposición de los mismos.

En Cuba la AP es una enfermedad poco frecuente, y los reportes de la misma son escasos.²¹ Hasta donde se tengan noticias, el caso que se presenta en este texto es el primero sobre la existencia de la AP en la provincia Camagüey.

Figura 1. Rutas metabólicas de utilización de los aminoácidos de cadena ramificada.



Fuente: Construcción propia de los autores con elementos tomados de la literatura consultada.

PRESENTACIÓN DE CASO

El caso se presenta de una niña en edad preescolar, con cuatro años de vida, de piel mestiza, procedente de una comunidad rural del municipio Céspedes de la provincia Camagüey, de la que no tenían antecedentes perinatales a destacar. La niña fue hija de una madre adolescente, quien tenía 17 años de edad cuando la misma nació. Las condiciones socioeconómicas familiares eran poco favorables para el nacimiento y la crianza de la niña.

La niña fue atendida a los 10 días de nacida debido a un cuadro agudo de vómitos incoercibles, deshidratación grave, somnolencia, toma de la conciencia, convulsiones, y rápida evolución hacia el coma. A estos síntomas se les sumaron la hipotonía muscular generalizada. La gravedad del cuadro clínico obligó a la hospitalización, el internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, y la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.

Tabla 2. Requerimientos de energía, proteínas y aminoácidos de cadena ramificada según la edad del sujeto.

Edad	Energía		Proteínas			Aminoácidos, mg.kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹		
	kcal.kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹		g.kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹		Valina	Isoleucina	Treonina	
15 – 30 días	105.0		2.2		93	70	87	
12 meses	101.0		1.5		93	70	87	
2 años	100.0		1.2		38	31	37	
3 años	95.0		1.1		38	31	37	
4 años	90.0		1.1		38	31	37	

Fuente: Construcción propia de los autores con elementos tomados de la literatura consultada.

Durante la estancia hospitalaria se constató la presencia de acidosis metabólica grave y persistente dada por un pH < 7.28, HCO₃ < 9 mmol.L⁻¹, y una brecha aniónica (del inglés *anion gap*) > 16: un indicador éste de la depleción grave ocurrida en los iones HCO₃ que no compensa la suma de los iones Na⁺ y K⁺. Adicionalmente, se constataron cifras séricas de amoníaco > 150 µmol.L⁻¹, lo que sin duda fue percibido como un factor contribuyente de forma independiente al agravamiento del cuadro neurológico.

Los síntomas concurrentes, y la gravedad de los mismos, en una niña de tan corta edad, hicieron pensar al equipo multidisciplinario de atención en un error congénito del metabolismo (ECM) a tipo acidemia orgánica. La AP se confirmó ulteriormente mediante la identificación de ácidos orgánicos en la orina de la paciente.

Superado el momento agudo, se procedió a la evaluación del estado nutricional, y la estimación de los requerimientos de nutrimentos, energía y nitrógeno proteico. Los requerimientos nutrimentales (energía incluida) fueron empleados en el diseño de los esquemas de alimentación complementaria y lactancia artificial. Las cantidades estimadas de energía y nitrógeno proteico fueron las necesarias para asegurar las tasas esperadas de crecimiento y desarrollo de la niña.

Las cantidades estimadas de proteínas tuvieron en cuenta el contenido en valina, isoleucina y treonina de las fuentes de proteínas alimenticias. Se recuerda que estos aminoácidos son esenciales, y por lo tanto, deben ser aportados con la dieta regular para prevenir estados deficitarios | carenciales de los mismos. No obstante, las cantidades que se aporten de tales aminoácidos serán aquellas que puedan ser utilizadas eficientemente por el organismo sin que ello resulte en la acumulación tóxica de los productos del metabolismo de los mismos. Algunos ejemplos de alimentos que contienen AACR son el queso y el requesón, las carnes blancas (aves y pescado) y las carnes rojas, las leguminosas (como las lentejas y el frijol de soja), y el huevo.⁶

Los esquemas de alimentación complementaria y lactancia artificial se complementaron con la prescripción de L-carnitina, biotina, y vitamina B₁₂ en cantidades suplementarias. La L-carnitina favorece la utilización mitocondrial de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Por su parte, la biotina actúa como coenzima de la actividad carboxilasa de la propionil-CoA facilitando las reacciones de carboxilación y transcarboxilación del ácido propiónico, así como el metabolismo de la leucina. Por último, la vitamina B₁₂ participa en las reacciones de metilación y activación del ácido fólico, contribuyendo de esta manera a una mejor utilización de los ácidos

tricarboxílicos derivados del metabolismo de los AACR.

Hecho el diagnóstico de la AP, compensado el cuadro hemodinámico y metabólico, reducida la hiperamoniemia, e implementado el programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólico, se decidió el egreso de la niña, y el seguimiento ambulatorio regular.

caso el metronidazol) para limitar la producción de ácido propiónico por las bacterias presentes en el intestino grueso. La gravedad de la acidosis metabólica (y la respuesta terapéutica) se evalúa de las cifras séricas de amoníaco, y los valores de pH y bicarbonato.

Durante la reanimación y la rehabilitación de la niña se interrumpe el

Tabla 3. Contenido de aminoácidos de cadena ramificada de acuerdo con el grupo de alimentos. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

Grupo de alimentos	Aminoácidos de cadena ramificada (mg/100 g de proteínas totales)		
	Valina	Leucina	Isoleucina
Leche y lácteos	690	640	600 – 700
Carnes	700 – 800	1,000	600 – 700
Pescados	611	810	478
Huevos	742	880	664
Leguminosas	582	843	543
Cereales	510	810	380
Viandas y tubérculos	467	603	377
Frutas	370	440	290
Vegetales	410	460	350
Aceites, grasas y mantecas	670	830	580

Fuente: Construcción propia de los autores con elementos tomados de la literatura consultada.

En los siguientes 4 años se registraron varios ingresos hospitalarios de la niña en medio de cuadros de descompensación de la enfermedad metabólica debido a infecciones respiratorias y/o transgresiones alimentarias. El último de ellos ocurrió en Noviembre del 2018. Sea por ingresos excesivos de fuentes alimenticias de AACR, la aparición de vómitos, diarreas y deshidratación aguda; o los cambios subsiguientes a una respuesta inflamatoria aguda tras la infección microbiana, lo cierto es que en la niña se instala una acidosis metabólica grave que conlleva la rehidratación, la depuración extrarrenal de las cantidades tóxicas de ácidos orgánicos, la rehabilitación del medio interno, y el uso de antimicrobianos (en este

aporte de proteínas, y se monitorea el estado del amoníaco sérico. La actuación nutricional se limita al aporte de las cantidades de energía para aminorar el hipercatabolismo proteico. Una vez que el amoníaco sérico desciende por debajo de los $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$, se reintroducen las proteínas alimenticias lenta y progresivamente hasta alcanzar las metas nutricionales preestablecidas en el programa de intervención. También se restablece la suplementación con L-carnitina, biotina y vitamina B₁₂ para una mejor utilización de los aminoácidos aportados.

En ocasión de la última interconsulta se comprobó que la niña mostraba un aspecto externo adecuado para la edad, y

desarrollaba las actividades que le eran propias como jugar, correr, e interactuar con las demás personas y con el medio que le rodea. La evaluación antropométrica devolvió los siguientes resultados: *Talla para la edad*: percentil 3; *Peso para la edad*: Percentil 25; y *Peso para la talla*: percentiles 25 – 50; respectivamente. En la esfera siconeurológica el lenguaje es la propiedad más afectada, motivo por el cual se mantiene bajo la atención del Departamento de Logopedia y Rehabilitación infantil de la provincia.

DISCUSIÓN

En este ensayo se ha presentado el caso de una acidemia orgánica a tipo AP en una recién nacida. A pesar de las graves complicaciones sufridas en el tiempo transcurrido, se logró la supervivencia de la niña, y la continuidad de las tasas propias de crecimiento y desarrollo extrauterino. En la última evaluación nutricional completada cuando la niña arribó a los 4 años de edad solo fue de destacar un valor de la talla para la edad correspondiente con el percentil 3 de las tablas de referencia, lo que apuntaría hacia un riesgo aumentado de “*stunting*” (o lo que es lo mismo, detención del crecimiento lineal), y que debe alertar al equipo básico de trabajo para las intervenciones requeridas.

Se han descrito dos formas clínicas de la PA.²² Una de ellas es la forma de presentación neonatal de la enfermedad, y que se manifiesta en los primeros días de vida extrauterina en un recién nacido por demás aparentemente sano. La cohorte sintomática es variada a la vez que dramática, y en ella predomina el letargo (que suele progresar hasta el coma), la hipotonía muscular, y la acidosis metabólica grave con una brecha aniónica elevada.

Tal parece que esta forma neonatal comporta una elevada mortalidad.²³ Para cuando se tiene una posible certeza

diagnóstica, puede ser demasiado tarde para el niño, quien suele desarrollar una insuficiencia respiratoria aguda que conduce a la intubación y la ventilación mecánica. Aun esta medida heroica no es suficiente para salvar la vida del niño. Este podría haber sido el caso descrito en un recién nacido que fue atendido en un hospital pediátrico de la provincia Pinar del Río.²¹

El caso desarrollado en este texto se ajusta a la PA de debut neonatal, pero es probable que la niña probando muestre todavía actividad (aunque sea residual) de la enzima carboxilasa de la propionil-CoA como para responder favorablemente a la terapéutica implementada, y con ello, asegurar la supervivencia de la misma.²⁴

Como se describe en los textos especializados, y como el equipo de trabajo ha comprobado con este caso clínico, la AP es una enfermedad que suele evolucionar por crisis o descompensaciones agudas. Tales crisis pueden ser desencadenadas por infecciones respiratorias altas, o transgresiones alimentarias. Cuando sobreviene una crisis, se requiere de hospitalización inmediata y tratamiento intensivo para evitar la muerte del niño primero, y asegurar la mejor calidad de vida durante los períodos intercrisis, después. El tratamiento intensivo se encamina a la corrección de la acidosis metabólica que aparece y progresa (y que suele ser grave) incluso mediante medidas heroicas como la depuración extrarrenal y la exsanguíneo-transfusión.²⁵

La restricción de las proteínas dietéticas sería necesaria también para controlar la azotemia y la hiperamonemia.²⁶ Una vez que las cifras séricas de amoníaco disminuyen por debajo de $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$, y se ha logrado el balance ácido-básico, las proteínas alimenticias se reintroducen lenta y progresivamente hasta alcanzar las metas nutrimentales previstas en el régimen de mantenimiento. Un mejor aprovechamiento de las proteínas aportadas con la dieta es

posible (y factible) mediante la suplementación con L-carnitina, biotina y vitamina B₁₂. La carnitina está involucrada en la internalización de los ácidos grasos de cadena larga para la degradación ulterior dentro de la ruta de la β -oxidación de los ácidos grasos a nivel de la matriz mitocondrial.²⁷ La biotina es la coenzima que acompaña a la actividad carboxilasa de la propionil-CoA, y un aporte aumentado de la misma coadyuvaría a una actividad enzimática superior, y con ello una mejor disposición de los AACR.²⁸ Por su parte, la vitamina B12 es la coenzima de la actividad mutasa de la metil-malonil-CoA, que cataliza uno de los pasos clave de la oxidación de los AACR. Así, se desplazaría la velocidad de la ruta metabólica en el sentido de favorecer el catabolismo de los AACR y prevenir en consecuencia los productos tóxicos originados como consecuencia de la sobrecarga de la ruta.²⁹

El uso de antimicrobianos como el metronizadol podría ser necesario además para limitar la producción de ácido propiónico (y otros ácidos grasos de cadena corta) por las bacterias intestinales, y así, contener la presencia en la sangre de los derivados tóxicos del metabolismo de los AACR.³⁰

No obstante las medidas médicas y nutricionales hechas, la AP no pasa sin dejar huellas.³¹⁻³² La niña, cuyo caso ha sido reseñado en esta exposición, todavía hoy sufre de trastornos del lenguaje que están siendo atendidos mediante intervención logopédica intensiva. Nuevas investigaciones deberían hacerse para demostrar la naturaleza de tales trastornos del lenguaje, y si éstos se deben a trastornos adquiridos durante el proceso de aprendizaje del habla, o por el contrario, representan daños estructurales del área de Broca: el centro articulador del habla.

La AP se hereda con un patrón autosómico recesivo. La ocurrencia de este caso en la provincia de Camagüey plantea la

posibilidad cierta de la existencia de portadores de copias defectuosas de los genes codificantes de la enzima carboxilasa de la propionil-CoA dentro de la población asentada en la región, y con ello, la aparición de nuevos casos de la AP. Se justificarían entonces los estudios genéticos comunitarios que sean necesarios para establecer la frecuencia y la distribución de estos genes, y con ello, trazar un mapa de riesgo de la AP y por extensión otras acidemias orgánicas.³³

CONCLUSIONES

Ante un recién nacido con manifestaciones de intoxicación aguda, convulsiones, toma de la conciencia con rápida evolución hacia el coma, acidosis metabólica grave con un AG aumentado, y retraso del desarrollo psicomotor, la AP debería ser una de las primeras consideraciones diagnósticas a hacer. El diagnóstico temprano, y la intervención alimentaria, nutricional y metabólica oportuna, pueden ser determinantes en el aseguramiento de la supervivencia del niño, y la evolución ulterior libre de complicaciones y/o secuelas.

SUMMARY

Rationale: Propionic acidemia (PA) is one of the most frequent organic acidemias among the inborn errors of metabolism (IEM). Organic acidemias originate from congenital enzymatic defects affecting the catabolism of the branched-chain aminoacids (BCAA) valine, leucine, and isoleucine. Regarding AP, molecular damage lies in the activity of the propionyl-CoA carboxylase: a biotin-dependent mitochondrial enzyme catalyzing the transformation of propionyl-CoA into methyl-malonyl-CoA, metabolic step allowing the degradation of the BCAA valine and isoleucine, as well as those sulfur-containing ones such as methionine and threonine. Early diagnosis of PA is important in order to prevent mental retardation and death of the affected child. **Objective:** The case is presented of a 4 years-old girl diagnosed with

PA at birth whom has shown a favorable evolution with minimal neurological damage, in spite of the relapses of the metabolic disease causing severe complications and prompting hospital admission and specialized medical care.

Case description: *The case is of a 4 years-old girl in whom PA diagnosis was made in the presence in several occasions, from the very first days of extrauterine life, of food aversion, vomiting, acute dehydration, severe metabolic acidosis, loss of consciousness, and retardation of psychomotor development; along with the onset of organic acids in urine. Once PA diagnosis was made, the corresponding food, nutritional and metabolic program was implemented contemplating satisfaction of the daily energy requirements, careful selection of food sources of proteins in order to avoid excessive intakes of BCAA, and oral supplementation with biotina, carnitine and B₁₂ vitamin. Therapeutic response and further evolution of the girl have been satisfactory, and as of today only residual damage of the language remains that is assisted at the hospital Service of Logopedics. **Conclusions:** Organic acidemias, and PA among them, must be suspected in every newborn presenting with neurological manifestations accompanied with vomiting, retardation of neurodevelopment, and metabolic acidosis of unknown origin. Improvement of nutritional status and recovery of psychomotor development were achieved after implementation of the food, nutritional and metabolic program, and specialized nutritional follow-up. **Parada Benavente R, del Valle Leyva A, Agüero Mesa I. Propionic acidemia: Diagnosis, intervention and therapeutic response in a case of the disease in Camagüey. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(2):562-572. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.***

Subject headings: Propionic acidemia / Acidosis / Hyperammonemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ogier H, Charpentier C, Saudubray JM. Organic acidemias. En: Inborn metabolic diseases [Editores: Ogier H, Charpentier

C, Saudubray JM]. Springer. Berlin [Heidelberg]: 1990. pp. 271-299.

2. Mahoney MJ. Organic acidemias. Clin Perinatol 1976;3:61-78.
3. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). En: The metabolic and molecular bases of inherited disease [Editores: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D]. McGraw-Hill. New York NY:2001. Pp. 1971-2006.
4. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet Part C Sem Med Genet 2006;142: 95-103.
5. Gallardo ME, Desviat LR, Rodríguez JM, Esparza-Gordillo J, Pérez-Cerdá C, Pérez B; *et al.* The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism. Am J Human Genet 2001;68:334-46.
6. Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner ER. Propionic acidemia: Clinical, biochemical and therapeutic aspects. Experience in 30 patients. Eur J Pediatr. 1994;153(Suppl):S68-S80.
7. Cammarata-Scalisi F, Yen-Hui C, Tze-Tze L, Da Silva G, Araque D, Callea M, Avendaño A. Hallazgos clínicos, bioquímicos y moleculares de la acidemia propiónica. Reporte de un caso. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e288-e291. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e288>. Fecha de última visita: 7 de Marzo del 2020.
8. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. J Inherit Metab Dis 2008;31:350-60.
9. Pérez González Y, Tamayo Chang V, Galcerán Chacón G, Hernández García A, Espinosa Matos I. La aciduria metilmalónica: A propósito de un caso. Evolución clínica, nutricional y

- metabólica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019;29:499-513.
10. Vargas CR, Ribas GS, da Silva JM, Sitta A, Deon M, de Moura Coelho D, Wajner M. Selective screening of fatty acids oxidation defects and organic acidemias by liquid chromatography/tandem mass spectrometry acylcarnitine analysis in Brazilian patients. *Arch Med Res* 2018; 49:205-12.
 11. Karam PE, Habbal MZ, Mikati MA, Zaatari GE, Cortas NK, Daher RT. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: A twelve-year experience. *Clin Biochem* 2013;46:1787-92.
 12. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K; *et al.* Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105: 16-25.
 13. Almási T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Vokó Z, Zelei T. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:1-8.
 14. Zayed H. Propionic acidemia in the Arab World. *Gene* 2015;564:119-24.
 15. Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, Youssef NG, Harfi H, Rahbeeni Z; *et al.* Unusual presentations of propionic acidemia. *Brain Dev* 1994;16:46-57.
 16. Surtees RA, Matthews EE, Leonard JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol* 1992;8:333-7.
 17. Shchelochkov OA, Manoli I, Sloan JL, Ferry S, Pass A, van Ryzin C; *et al.* Chronic kidney disease in propionic acidemia. *Genet Med* 2019;21:2830-5.
 18. Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2005;85:286-90.
 19. Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Hussa C; *et al.* Nutrition management guideline for propionic acidemia: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2019; 126:341-54.
 20. Lea D, Shchelochkov O, Cleary J, Koehly LM. Dietary management of propionic acidemia: Parent caregiver perspectives and practices. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:434-7.
 21. Licourt Otero D, León Vara Cuesta O, Sarmiento Portales Y, Toledo Toledo Z. Acidemia propiónica. Una enfermedad genética rara. *Rev Ciencias Méd Pinar Río* 2018;22:173-8.
 22. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Mew NA, Chakrapani A; *et al.* Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105: 5-9.
 23. Krizova A, Herath JC. Death of a neonate with a negative autopsy and ketoacidosis: A case report of propionic acidemia. *Am J Forens Med Pathol* 2015;36:193-5.
 24. Chloupkova M, Maclean KN, Alkhateeb A, Kraus JP. Propionic acidemia: Analysis of mutant propionyl- CoA carboxylase enzymes expressed in *Escherichia coli*. *Hum Mut* 2002;19: 629-40.
 25. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute illness protocol for organic acidemias: Methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Pediatr Emerg Care* 2017;33:142-6.
 26. Daly A, Pinto A, Evans S, Almeida MF, Assoun M, Belanger-Quintana A; *et al.* Dietary practices in propionic acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Reports* 2017;13:83-9.
 27. Roe CR, Millington DS, Maltby DA, Bohan TP, Hoppel CL. L-carnitine enhances excretion of propionyl coenzyme A as propionylcarnitine in

- propionic acidemia. *J Clin Invest* 1984; 73:1785-8.
28. Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Del Río AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002;33:439-47.
 29. Bartholomew DW, Batshaw ML, Allen RH, Roe CR, Rosenblatt D, Valle DL, Francomano CA. Therapeutic approaches to cobalamin-C methylmalonic acidemia and homocystinuria. *J Pediatr* 1988;112:32-9.
 30. Burlina A, Tims S, van Spronsen F, Sperl W, Burlina AP, Kuhn M; *et al.* The potential role of gut microbiota and its modulators in the management of propionic and methylmalonic acidemia. *Expert Op Orphan Drugs* 2018;6:683-92.
 31. North KN, Korson MS, Gopal YR, Rohr FJ, Brazelton TB, Waisbren SE, Warman ML. Neonatal-onset propionic acidemia: Neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatrics* 1995;126:916-22.
 32. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML; *et al.* Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105: 26-33.
 33. Cabrera Cruz N, Toledo Fernández AM. Los estudios de pesquisa activa en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública* 2008;34(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000100015. Fecha de última visita: 7 de Marzo del 2020.