Acidemias propiónica y metilmalónica: desórdenes con complicaciones neurológicas

Martín-Hernández Ivonne[1]

RESUMEN

Introducción: *Este trabajo ofrece una revisión teórica y actualizada sobre las acidemias metilmalónica y propiónica, dirigida no sólo al personal médico especializado en este tema, sino también a especialistas en Neurología interesados en el estudio de los errores innatos del metabolismo. Fuentes de extracción: Artículos actualizados y libros de texto relacionados con el tema. Consulta en Internet.* ***Resultados:*** *Las acidemias metilmalónica y propiónica son acidurias orgánicas de herencia autosómica recesiva. La acidemia metilmalónica se produce por déficit de la enzima metilmalonil-CoA mutasa o por diversos defectos en la biosíntesis del sistema cofactor, mientras que la acidemia propiónica se produce por déficit de la enzima propionil-CoA carboxilasa. Debido al acúmulo de ácidos orgánicos y amonio se pueden presentar diversos síntomas neurológicos, coma y la muerte. Fundamentalmente, el diagnóstico de estos desórdenes consiste en la medición de diferentes metabolitos en sangre y orina y en el análisis de la actividad enzimática. El tratamiento consiste en una dieta baja en proteínas, fórmulas especializadas que no contengan aminoácidos precursores y con suplementos de carnitina.* ***Conclusiones:*** *Debido a lo raro de estos desórdenes, hay poca experiencia en el manejo de los mismos. Resulta vital la estrecha relación de trabajo entre los clínicos y el laboratorio para el diagnóstico temprano, la pronta transferencia a un centro especializado y una mejor atención a la salud de nuestra población pediátrica.*

Palabras clave: *acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, errores congénitos del metabolismo, diagnóstico, tratamiento.*

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 255-260

Propionic and methylmalonic acidemia: disorders with neurological complications

ABSTRACT

Introduction: *This work offers a theoretical and updated review about methylmalonic and propionic acidemias, directed not only to specialists on this topic, but also to neurologists interested in the knowledge of inborn errors of metabolism. Sources of information: Updated articles and books related to the theme. Internet consultation.* ***Results:*** *Methylmalonic and propionic acidemias are organic acidurias of autosomal recessive inheritance. Methylmalonic acidemia is due to metilmalonil-CoA mutase enzyme deficit or several defects in cofactor system biosynthesis, while propionic acidemia is due to propionil-CoA carboxilase enzyme deficit. Owing to organic acid and ammonium accumulation, these patients present several neurological symptoms that may produce coma and death. Fundamentally, the diagnosis of this disorder consists in the measurement of different metabolites in blood and urine and enzyme activity analysis. Treatment consists of a low-protein diet, a specialized formula that contains no precursor aminoacids and supplements of carnitine.* ***Conclusions:*** *Several health areas and specially neuropediatricians have relatively little experience in dealing with it, because this disorder is rare. A closer work between clinicians and laboratory for early diagnosis, prompt referral to a specialized center and a better attention to the health of our pediatric population are vital.*

Key words: *Methylmalonic acidemia, propionic acidemia, inborn errors of metabolism, diagnosis, treatment.*

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 255-260

INTRODUCCIÓN

Las deficiencias enzimáticas conocidas en los distintos pasos del catabolismo de los aminoácidos se conocen con el nombre genérico de acidurias orgánicas y se definen como aquellos trastornos genéticos que dan lugar a un aumento de ácidos orgánicos en fluidos biológicos. Dentro de ellas las acidemias propiónica (APP) y metilmalónica (AMM) son las más frecuentes. Estas enfermedades se deben fundamentalmente a los defectos en el catabolismo de los

1. Licenciada en Bioquímica. Departamento de Farmacología. Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Correspondencia:
Lic. Ivonne Martín Hernández
Instituto de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Farmacología. Calle 29 entre D y E. Vedado, Ciudad de La Habana. Cuba. Zona Postal 10400.
Domicilio: Felipe Poey No. 54 e/. Luis Estévez y Lacret. Rpto, Santos Suárez, Municipio 10 de Octubre. Ciudad de La Habana, Cuba.
Correo electrónico: ivonne.martin@infomed.sld.cu

aminoácidos valina, isoleucina, treonina y metionina, los ácidos grasos de cadena impar y el colesterol.

El pronóstico de estos desórdenes es pobre aunque el diagnóstico temprano combinado con un tratamiento efectivo mejora la calidad de vida de estos individuos. La no orientación oportuna de un diagnóstico y tratamiento adecuado hace que estas patologías causen daño neurológico irreversible o la muerte en la población pediátrica.[1,2]

Se heredan en forma autosómica recesiva. Se estima la incidencia para la APP en 1:100,000 recién nacidos y para la AMM, 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos.[3]

BIOQUÍMICA Y BASES GENÉTICAS

La APP se produce por déficit de la enzima mitocondrial *propionil-CoA carboxilasa* (PCC), compuesta por dos subunidades α y β. Esta enzima participa en la transformación de propionil-CoA en metilmalonil-CoA y requiere biotina como cofactor.

La AMM es un desorden genéticamente heterogéneo debido a un déficit de la enzima *metilmalonil-CoA mutasa (MM-CoA mutasa)* que tiene como cofactor la adenosil-cobalamina (Ado-Cbl) o bien a diversos defectos en la biosíntesis del sistema cofactor. Esta enzima cataliza el paso de metilmalonil-CoA a succinil CoA. La mitad de los casos se deben a un defecto de la *metilmalonil-CoA mutasa.* Existen dos formas de presentación: *mut (º)* no tienen actividad enzimática y no responden a altas dosis de cobalamina (vitamina B_{12}) y *mut (–)* que presentan alguna actividad enzimática al recibir vitamina B_{12}. El resto de los casos de AMM se debe a los defectos en el metabolismo intracelular de las cobalaminas A (Cbl A) por el déficit de la enzima *reductasa de cobalamina intramitocondrial* y la cobalamina B (Cbl B) por el déficit de la enzima *adenosilcobalamina transferasa*; ambas formas usualmente responden a la administración de vitamina B_{12}. Cuando la AMM se encuentra asociada con homocistinuria e hipometioninemia se debe a defectos en la reductasa citosólica de la cobalamina Cbl C y Cbl D y a los defectos en el transporte de la cobalamina Cbl F a través de la pared lisosomal.[1,2]

Se han clonado los genes de cada una de estas enzimas (Tabla 1).[2,4,10]

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA Y BIOQUÍMICA

Existen tres formas de presentación: la aguda neonatal, la crónica intermitente y la lentamente progresiva (Tabla 2).[1,2,11-15]

Tabla 1
Resumen clínico y bioquímico de las *APP* y *AMM*

Defecto enzimático	Bases genéticas	Metabolitos característicos	Diagnóstico prenatal
PP-CoA carboxilasa		↑↑ Propionato (P*), ↑ (O†) ↑ Metilcitrato (O) ↑ 3-OH-propionato (O)	AE§ en amniocitos y biopsia de VC Cuantificación de metilcitrato en LA‖
Subunidad α (pccA)	13q32; 72 KDa; ~100 pb; ~41 mutaciones	↑ Tiglilglicina (O) ↑ Propionilglicina (O) ↑ 3-OH-valerato (O) ↑3-ceto-valerato (O)	Estimación de la fijación de CO_2 en amniocitos Análisis molecular en VC¶
Subunidadβ grupo pccBC y subgrupos pccB y pccC)	3q13.3-q22; 15 exones; 56 KDa; 57-183 pb ~54 mutaciones	↑ 2-metil-3-ceto- valerato (O) ↑ 3-OH-2-metil-butírico ↑ Propionilcarnitina (P, O) ↑ Butanona, pentanona y hexanona (O)	
MM-CoA mutasa mut (º); mut (¯)	6p12 -p21.2; 3 exons; 35 kb; ~ 42 mutaciones	↑↑ Metilmalonato (P), ↑ (O) ↑ Metilcitrato (P, O) ↑ 3-OH-propionato (P, O)	AE en amniocitos y VC Cuantificación de metilcitrato o metilmalonato en LA
Reductasa de cobalamina intramitocondrial tipo Cbl A	4q31.1-q31.2; 7 exones; 17.1 kb; ~4 mutaciones 12q24; 9	↑ Propionato (O) ↑ 3-OH-valerato (O) ↑ Propionilcarnitina (P,O) ↑ Propionilglicina (O) ↑ Tiglilglicina (O) ↑ Butanona (P,O)	Incorporación de [1^{-14}C] propionato y de [^{14}C] metiltetrahidrofolato en amniocitos Análisis molecular en VC
Adenosilcobalamina transferasa tipo Cbl B	exones 18.87 kb ~6 mutaciones		

** Plasma. † Orina. § Actividad enzimática. ‖ Líquido amniótico. ¶ Vellosidades coriónicas.*

Tabla 2
Manifestaciones clínicas y bioquímicas de las *APP* y *AMM*

	Formas de presentación		
	Aguda neonatal	Crónica intermitente	Crónica progresiva
• Síntomas generales			
Rechazo del alimento, succión débil	+		
Digestivos: vómitos, anorexia, diarrea.	+/+/-	+/+/+	+/+/+
Deshidratación	+	+	
Distensión abdominal	+		
Retardo pondoestatural	+	+	+
Osteoporosis			+
Otras complicaciones: *Renales (en AMM), Pancreatitis, Cardiomiopatía,*			
Lesiones cutáneas, Neurológicas	+	+	+
Hematología: *Citopenia fundamentalmente trombocito-penia, neutropenia y anemia*	+	+	+
• Alteraciones bioquímicas			
Acidosis / Cetosis / Anión gap	+/+/+	+/+/+	+/+/+
Amonio (S)*	↑	↑	↑
Glucosa(S)	n ó ↓	n ó ↓	n ó ↓
Lactato (S, O†)	n ó↑	n ó↑	n ó ↑
Calcio (S)	n ó ↓	n ó ↓	n ó ↓
Aas§: *Gly (S, O)/ Cys, Lys (O)/ Met (en* Cbl C, D, F) (S)/ Homocisteína (en Cbl C, D, F) (O)	↑/↑/¯/↑	↑/↑/¯/↑	↑/↑/¯/↑

* Sangre. † Orina. § Aminoácidos.

La sintomatología en la forma aguda neonatal se inicia durante la primera semana de vida en un recién nacido de término aparentemente sano.

La forma crónica intermitente se caracteriza por un periodo asintomático de por lo menos un año, tras el cual el niño puede presentar una crisis aguda precipitada por un cuadro catabólico como infecciones, excesiva ingesta proteica, estrés o por motivos desconocidos.

La forma crónica progresiva se confunde muchas veces con reflujo gastroesofágico o con enfermedad celiaca, especialmente porque los síntomas aparecen al suspender la lactancia materna y diversificar la ingesta de alimentos.[1,2,11-13]

Estos pacientes debido al acumulo de ácidos orgánicos y amonio presentan síntomas neurológicos: alteraciones en el desarrollo psicomotor, letargia, ataxia, distonía muscular, temblores, convulsiones, vértigo intermitente y sintomatología extrapiramidal/piramidal, deterioro mental progresivo, coma y la muerte. En la AMM se produce necrosis simétrica del globo pálido y atrofia cerebral difusa y en la APP, espongiosis del globo pálido y de las cápsulas internas.[1,2,11-15]

DIAGNÓSTICO

Los metabolitos diagnósticos de estas acidurias se exponen en la Tabla 1. El análisis de los mismos se realiza fundamentalmente por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. La espectrometría de masas tandem ha sido útil para la detección de los niveles de carnitina libre y de propionilcarnitina en plasma u orina. Estas acidurias no reúnen todos los requisitos para ser incorporadas en el cribado neonatal aunque pueden ser analizadas en busca de los metabolitos marcadores en muestras de sangre y orina secas sobre papel de filtro.[1,2,16-25]

El diagnóstico definitivo se hace mediante la determinación de la actividad de las enzimas propionil-CoA carboxilasa y metilmalonil-CoA mutasa en cultivo de fibroblastos o en leucocitos. En el caso de la *AMM* también se utiliza la incorporación de [1^{-14}C] propionato en fibroblastos en presencia o ausencia de hidroxicobalamina en el medio de cultivo.[2,26]

Se pueden identificar pacientes portadores de *APP* mediante estudios enzimáticos en leucocitos o en fibroblastos en el caso del grupo de complementación genética pccBC. En los casos de deficiencia en la actividad de la metilmalonil-CoA mutasa (grupos de complementación genética mut^- y mut^0) se pueden diagnosticar portadores, así como en los casos de deficiencia en la actividad adenosil-transferasa (Cbl B). No se han identificado portadores en los casos de aciduria metilmalónica y homocistinuria (Cbl C, Cbl D y Cbl F).[2]

TRATAMIENTO

Ante la sospecha de estas acidurias y durante la fase aguda de descompensación metabólica, por

la gran toxicidad de los ácidos orgánicos y el grave compromiso sistémico es necesario realizar el estudio bioquímico correspondiente, suspender proteínas e iniciar terapia agresiva con el propósito de mantener funciones vitales, hidratación, eliminar los metabolitos tóxicos, forzar diuresis y evitar catabolismo endógeno. En pacientes graves puede ser necesario el uso de procedimientos rápidos de eliminación de toxinas (exanguinotransfusión, diálisis o hemofiltración), alimentación parenteral, soporte circulatorio, intubación y ventilación asistida (Tabla 3).[1,2,16,19,26-33]

Las inmunizaciones, la fiebre de cualquier origen, los cambios de dieta, la anorexia, los vómitos, la diarrea, las cirugías, el uso de fármacos y las infecciones, pueden precipitar el descontrol. Los Síntomas de descompensación son: anorexia, vómitos, disminución de la actividad con tendencia al sueño, hipotonía muscular, hiperventilación, equilibrio inestable, cetoacidosis, neutropenia y polipnea. En estos estados los niveles de propionato se encuentran sobre 100 µM/L o metilmalonato mayor de 2 mol/mol creatinina, lactato mayor a 2,5 mmol/L, amonio sobre 80 µM/L, aumento de dos a tres veces la relación carnitina esterificada/libre (80% carnitina esterificada).[1,2,16,26]

El tratamiento nutricional crónico comienza una vez establecido el diagnóstico definitivo. Este deberá ser individualizado en función de cada paciente, tolerancia, respuesta a los cofactores, estado nutricional y las descompensaciones. Los objetivos de este tratamiento son mantener la homeostasis bioquímica, prevenir el catabolismo, evitar ayunos prolongados y mantener la adecuada hidratación (Tabla 3).[1,2,19,26,27,29-33] Será muy importante el control de los factores desencadenantes como las infecciones.

El aporte calórico necesario para un adecuado incremento ponderal es mayor que en los niños normales, lo ideal es proporcionar alimentos naturales, aunque los problemas de anorexia en estos niños obligan, en ocasiones, a recurrir a suplementos con fórmulas especiales que los aporten como las Líneas OS (Milupa) y XMTVI (SHS). Se deberán restringir los aminoácidos precursores del propionato (en especial valina 40-50 mg/kg/día en el primer año, y después entre 300-500 mg/kg/día de isoleucina, metionina y treonina).[1,26,27]

Después del primer año de vida los niños cursan con anorexia, requiriendo alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Las leches especiales utilizadas son mezclas de aminoácidos de gran osmolaridad, recomendándose mantener una osmolaridad inferior a 450 mosm/L en lactantes e inferior a 750 mosm/L en niños mayores.[1]

Tabla 3
Protocolo de tratamiento en los pacientes con *AMM* y *APP*

	Durante sospecha, fase aguda y descompensación aguda	Tratamiento crónico
Aporte calórico y proteico	Soluciones glucosadas al 10% con electrolitos 150-200 mL/Kg/día con o sin diuréticos (24 h). Suprimir proteínas 24-48 h (hasta que NH_3<80 µmol/L). Lípidos al 20% (0,5-4 g/kg/día). Reintroducir leche sin MTVI* hasta 2g/Kg/día (24-48 h), maltosa dextrina, acs. grasos de cadena mediana y esenciales. Comprobar tolerancia (buena tolerancia NH_3<100 µg/dL).	120-160 Kcal/Kg/día (50% grasa, 40% hidratos de carbono, 10% mexcla de proteínas, preferiblemente naturales Proteína natural 0,8-1,5 g/kg/día (lactantes 1,2-1,7 g/Kg/día) Completar con leche sin MTVI a 2,5-3,0 g/Kg/día
L-carnitina	150-400 mg/Kg/día	100-150 mg/Kg/día
Vitaminas	Biotina (*APP*): 10-20 mg/día (i.m, oral) Vit B_{12} e OH-Cbl (*AMM*): 5-10 mg/día (oral) ó 1-5 mg/día (i.m)	Biotina (*APP*): 10-20 mg/día (i.m, oral) OH-Cbl (*AMM*): 1-2 mg/día durante 5-7 días
Bicarbonato	Aportar en función del pH sanguíneo que se debe mantener en 7,25, con una reserva alcalina superior a 12 mEq/L.	–
Alanina	100 mg/Kg/día	100 mg/Kg/día

* *Metionina, treonina, valina, isoleucina.*

Tabla 4
Niveles plasmáticos y síntomas de deficiencia de aminoácidos en las acidemias propiónica y metilmalónica

Aminoácido	mM/L	mg/dL	Síntomas de deficiencia
Isoleucina	*35-105*	*0.5-1.4*	(<20µM/L), Pérdida de peso, mucosa bucal decolorada, fisura en la comisura labial, temblor de extremidades, disminución plasmática de colesterol, aumento de lisina, fenilalanina, serina, teronina y valina.
Metionina	*18-45*	*0.3-0.7*	Disminución del colesterol, aumento de los niveles de fenilalanina, prolina, serina, treonina y tirosina.
Treonina	*55-250*	*0.7-3.0*	(<80µM/L), Detención de ganancia de peso, glositis, enrojecimiento de la mucosa bucal y descenso de la globina en plasma.
Valina	*95-300*	*1.1-3.5*	(<60µM/L), Anorexia, mareos, irritabilidad, llanto persistente, pérdida de peso y disminución de albúmina plasmática.

La administración de metronidazol (10-20 mg/kg/día) reduce la producción de las bacterias intestinales que generan propionato, se recomienda su uso en períodos de constipación o anorexia.[34] Se ha utilizado la hormona de crecimiento con resultados variables, ya que el anabolismo induce lipólisis y con ello síntesis de ácidos grasos de cadena impar. Su uso es reservado para retrasos del crecimiento severos, distrofias e insuficiencia renal.[1]

Debido a lo difícil de ajuste y seguimiento de la dieta en estos pacientes se requerirá de rigurosos controles clínicos-bioquímicos. Los metabolitos diagnósticos de estas acidurias no desaparecen totalmente durante el tratamiento dietético, pero disminuyen respecto a los niveles del diagnóstico. Al contrario ocurre para los metabolitos productos de las vías secundarias alternativas como los de cetosis. Se recomienda mantener en *APP* el propionato en plasma <0,05 mmol/L y en *AMM* metilmalonato en orina <2 000 mmol/mol creatinina.[26]

En los pacientes sometidos a tratamiento conviene controlar los niveles en plasma y orina de aquellos aminoácidos restringidos en la dieta, para evitar niveles bajos o deficientes (Tabla 4). La hiperglicinuria suele ser una constante en estos pacientes en tratamiento. La homocistina en los casos de *AMM* suele casi desaparecer de la orina. Durante el seguimiento se debe mantener amonio igual o inferior a 35 µM/L (<100 µg/dL), carnitina libre sobre los 30 µM/L, relación carnitina esterificada/libre inferior a 1:2 y crecimiento pondoestatural entre perceptiles 10 y 90, según tabla Nacional Center of Health Statistic (NCHS).[1,26]

Los controles bioquímicos en los pacientes con *AMM* y *APP* deberán realizarse además, cuando estén en crisis de descompensación metabólica; a los 10-15 días tras modificación de la dieta; de manera mensual/trimestral en niños <dos años con estabilidad clínica y trimestral/semestral en niños >dos años con estabilidad clínica.

Es aconsejable realizar electroencefalograma, densitometría, elementos trazas especialmente selenio, resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada de cráneo.[1,2,26]

El transplante de hígado es un tratamiento aceptado para estos desórdenes. No se ha llegado a un consenso definitivo si se debe combinar con transplante de riñón en pacientes con *AMM.*[35,36]

CONCLUSIONES

Estos desórdenes son raros y hay poca experiencia en el manejo de los mismos. Debido a las frecuentes complicaciones neurológicas en estas acidurias orgánicas, es muy importante la profundización por los médicos especialmente los neuropediatras, en los aspectos señalados en esta revisión.

Se hace vital la estrecha relación de trabajo entre los clínicos y el laboratorio para el diagnóstico temprano, la pronta transferencia a un centro especializado y una mejor atención a la salud de nuestra población pediátrica.

REFERENCIAS

1. *Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E, eds. Errores innatos del metabolismo del niño. 2ª ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria SA; 2003, p. 71-138.*
2. *Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver Ch, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc 2001; Vol. 2: 2165-94.*

3. *Organic acidemia association: Organic acid disorders. Available at URL: http://www.oaanews.org/definitions.asp. Accessed 02/12/05.*
4. *Online Mendelian Inheritance in Man: PropionylCoA carboxilasa, β subunit, 232050. Available at: URL: http// www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM. Accessed 02/12/05.*
5. *Online Mendelian Inheritance in Man: PropionylCoA carboxilasa, α subunit, 232000. Available at: URL: http// www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM. Accessed 02/12/05.*
6. *Desviat LR, Perez B, Perez-Cerda C, Rodriguez-Pombo P, Clavero S, Ugarte M. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. Mol Genet Metab. 2004; 83 (1-2): 28-37.*
7. *Online Mendelian Inheritance in Man: Methylmalonic aciduria, CblB type, 251110. Available at: URL: http// www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM. Accessed 02/12/05.*
8. *Online Mendelian Inheritance in Man: Methylmalonic CoA mutase, 609058. Available at: URL: http// www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM. Accessed 02/12/05.*
9. *Online Mendelian Inheritance in Man: MMA gene, 607481. Available at: URL: http//www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM. Accessed 02/12/05.*
10. *Acquaviva C, Benoist JF, Pereira S, Callebaut I, Koskas T, Porquet D, et al. Molecular basis of methylmalonyl-CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut(o) and mut- forms of methylmalonic acidemia: identification of 29 novel mutations in the MUT gene. Hum Mut 2005; 25 (2): 167-76.*
11. *Nyhan WL. Disorders of valine-isoleucine metabolism. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, editors. Physician´s guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1996, p. 145-62.*
12. *Online Mendelian Inheritance in Man: Propionic academia, 606054. Available at: URL: http// www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM. Accessed 02/12/05.*
13. *Online Mendelian Inheritance in Man: Methylmalonic academia, 251000. Available at: URL: http// www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM. Accessed 02/12/05.*
14. *Michael SJ, Given CA, Robertson WC. Imaging of the brain, including diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia. Pediatr Radiol 2004; 34(7): 580-2.*
15. *Feliz B, Witt DR, Harris BT: Propionic acidemia: a neuropathology case report and review of prior cases. Arch Pathol Lab Med 2003; 127(8): 325-8.*
16. *Cornejo V, Colombo M, Durán G, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al. Diagnóstico y seguimiento de 23 niños con acidurias orgánicas. Rev Med Chil 2002: 130(3): 259-66.*
17. *Hori D, Hasegawa Y, Kimura M, Yang Y, Verma IC, Yamaguchi S. Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening. Brain Dev 2005; 27(1): 39-45.*
18. *Zschocke J, Hoffmann G. Metabolic pathways and their disorders. In: Zschocke J, Hoffmann G, eds. Vademecum metabolicum. Manual of metabolic pedriatrics. 2nd ed. Stuttgart: Milupa GmbH & Co. KG; 1999, p. 35-56.*
19. *Sajurjo P. Acidemia metilmalónica y propiónica. En: Sajurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 1a ed. Madrid: Ergon; 2001. p. 247-55.*
20. *Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 776 (1): 39-48.*
21. *Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technol Assess 1997; 1 (7): 1-191.*
22. *Inoue Y, Kuhara T. Rapid and sensitive method for prenatal diagnosis of propionic acidemia using stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry and urease pretreatment. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 776 (1): 71-7.*
23. *Perez-Cerda C, Perez B, Merinero B, Desviat LR, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M. Prenatal diagnosis of propionic acidemia. Prenat Diagn. 2004 Dec 15; 24 (12): 962-4.*
24. *Morel CF, Watkins D, Scott P, Rinaldo P, Rosenblatt DS. Prenatal diagnosis for methylmalonic acidemia and inborn errors of vitamin B12 metabolism and transport. Mol Genet Metab 2005; 86 (1-2): 160-71.*
25. *Coude M, Chadefaux B, Rabier D, Kamoun P. Early amniocentesis and amniotic fluid organic acid levels in the prenatal diagnosis of organic acidemias. Clin Chim Acta 1990; 187(3): 329-32.*
26. *Campistol J, Boveda MC, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica-metilmalónica-isovalérica. An Esp Pediatr 1997; 89: 9-15.*
27. *Ramos BE, Pascual M. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 81-95.*
28. *Walter JH, Leonard JV, Thompson GN, Halliday D. Parenteral nutrition in propionic acidemia and methylmalonic acidemia. J Pediatr. 1990; 117 (2 Pt 1): 338-9.*
29. *Andersson HC, Marble M, Shapira E. Long-term outcome in treated combined methylmalonic acidemia and homocystinemia. Genet Med 1999; 1(4): 146-50.*
30. *Sass JO, Hofmann M, Skdadal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revised: a workhop report. Clin Pediatr (Phila) 2004; 43(9): 837-43.*
31. *Di Donato S, Rimoldi M, Garavaglia B, Uziel G. Propionylcarnitine excretion in propionic and methylmalonic acidurias: a cause of carnitine deficiency. Clin Chim Acta 1984 16; 139(1): 13-21.*
32. *Leonard J. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. J Inher Metab Dis 1995; 18(4): 430-4.*
33. *Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez F. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Acta Pediatr Esp 2002; 60 10): 528-44.*
34. *Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH, Bresson JL, Lyonnet SL, Reed PJ, et al. The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidaemias. Eur J Pediatr 1990; 149 (11): 792-6.*
35. *Meyburg J, Hoffmann GF. Liver transplantation for inborn errors of metabolism. Transplantation 2005; 80 (1): 135-7.*
36. *Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM, et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. Pediatr Transplant. 2002; 6(4): 295-300.*

John LeCarré en una de sus novelas de espionaje dice:
la prostituta suple el afecto con técnica,
y en la medicina actual se suple la doctrina con alta tecnología.
Dr. Leonardo Zamudio