



ACIDEMIAS ORGÁNICAS:
Academia metilmalónica y
Academia propiónica

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-622-13



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JAVIER DÁVILA TORRES

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. CARLOS TENA TAMAYO

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DRA. CONCEPCION GRAJALES MUÑIZ (ENCARGADA)

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Academias orgánicas: Academia metilmalónica y Academia propiónica**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

CIE-10: E71.1 Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

GPC: Acidemias orgánicas: Academia metilmalónica y propiónica

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Nutriología Clínica Pediatría Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefa de Área/ División de Excelencia Clínica
-------------------------------	--	--------------------------------------	---

Autores :

Elba Elisa Delgado González	Pediatría Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos/ Coordinación de Programas Integrados de Salud
-----------------------------	------------------	--------------------------------------	---

Dra. Ma. Eugenia Eligia Alarcón Rodríguez	Pediatría Médica Infectología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Pediatra/ Hospital General de Zona 1 Delegación San Luis Potosí
---	--	--------------------------------------	---

Dra. Sandra Judith Vázquez Avelar	Pediatría Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Pediatra/ Hospital General Regional 46, Delegación Jalisco
-----------------------------------	------------------	--------------------------------------	--

Dr. Francisco de Asis Ibarra Hernández	Pediatría Médica Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Pediatra/ Hospital General Regional 46, Delegación Jalisco
--	----------------------------------	--------------------------------------	--

Dra. en C. Norma Alejandra Vázquez Cárdenas	Genética Humana	Universidad Autónoma de Guadalajara	Profesor - Investigador
---	-----------------	-------------------------------------	-------------------------

LN Nallely Sánchez Hernández	Especialista en Nutrición y Dietética Licenciada en Nutrición	Instituto Mexicano del Seguro Social	Especialista en Nutrición / UMAE Hospital de Especialidades. Dr. Antonio Fraga Mouret, La Raza. D.F.
------------------------------	--	--------------------------------------	---

Validación interna:

M en C Irma Zazil Olivares Sandoval	Licenciada en Dietética y Nutrición Maestra en Ciencias en Nutrición Humana y Metabolismo Nutrióloga metabólica	Instituto Nacional de Pediatría	Nutrióloga Metabólica/ Investigador en Ciencias Médicas B
-------------------------------------	---	---------------------------------	--

Dr. Sergio Ramírez Escutia	Nutriología Clínica Pediatría Médica	Secretaría de Salud	Médico Pediatra / Hospital General de San Juan del Río, Querétaro, SSA
----------------------------	---	---------------------	---

Dra. Rosalía Beristain Manterola	Nutriología Clínica Pediatría Médica	Secretaría de Salud	Médico Pediatra / Hospital General de México, SSA
----------------------------------	---	---------------------	--

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	4
1. CLASIFICACIÓN	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	7
3. ASPECTOS GENERALES	8
3.1 JUSTIFICACIÓN	8
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	9
3.3 DEFINICIÓN	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	11
4.1 SOSPECHA CLÍNICA DE LAS ACIDEMIAS ORGÁNICAS.....	12
4.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS ACIDEMIAS ORGÁNICAS (ACIDEMIA METILMALÓNICA, ACIDEMIA PROPIÓNICA)	14
4.3 PRUEBAS DE TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO	15
4.4 TRATAMIENTO MÉDICO-NUTRICIONAL	23
4.4.1 ACIDEMIA METILMALÓNICA (AMM).....	23
4.4.2 ACIDEMIA PROPIÓNICA (AP).....	23
4.5 COMPLICACIONES: DETECCIÓN Y PREVENCIÓN	35
4.6 SEGUIMIENTO MÉDICO-NUTRICIONAL.....	39
4.7 CONSIDERACIONES GENÉTICAS.....	42
4.7.1 DEFECTOS GENÉTICOS Y HERENCIA.....	42
4.8 REFERENCIAS Y CONTRAREFERENCIAS A DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN.....	48
5. ANEXOS	50
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	50
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN.....	52
5.3 VÍA METABÓLICA: AMINOÁCIDOS VALINA, ISOLEUCINA, METIONINA, TREONINA DIETAS PARA PACIENTES CON ACIDEMIA PROPIÓNICA Y ACIDEMIA METILMALÓNICA	53
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO	69
5.5 TABLA DE MEDICAMENTOS.....	71
6. GLOSARIO	72
7. BIBLIOGRAFÍA	73
8. AGRADECIMIENTOS.....	77
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	78

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-622-13	
Profesionales de la salud	Médico pediatra, Médico neonatólogo, Médico infectólogo, Licenciadas en nutrición.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: E71.1 Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada
Categoría de GPC	Detección, Diagnóstico y Tratamiento Niveles de atención: segundo y tercer nivel.
Usuarios potenciales	Médico pediatra, Médico neonatólogo, Licenciadas en nutrición, Dietistas nutricionistas.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	De recién nacidos a adolescentes con Acidemia metilmalónica y acidemia propiónica.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Tamizaje, diagnóstico y tratamiento.
Impacto esperado en salud	Diagnóstico oportuno, disminución de las complicaciones, disminución de la mortalidad.
Metodología	Elaboración de la Guía de Práctica Clínica: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada>
Método de validación y adecuación	<p>Enfoque de la GPC: Enfoque a responder preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación.</p> <p>Elaboración de preguntas clínicas</p> <p>Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia</p> <p>Protocolo sistematizado de búsqueda:</p> <ul style="list-style-type: none"> Revisión sistemática de la literatura Búsquedas mediante bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda en sitios Web especializados Búsqueda manual de la literatura <p>Número de fuentes documentales revisadas: 75</p> <p>Guías seleccionadas: 1 Metaanálisis 1</p> <p>Revisiones sistemáticas: 2</p> <p>Ensayos controlados aleatorizados: 8 Reporte de casos: 33</p> <p>Otras fuentes seleccionadas: 30</p> <p>Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social</p> <p>Método de validación: Validación por pares clínicos</p> <p>Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social</p>
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro y actualización	Registro: IMSS-622-13 Fecha de publicación: 21 de Marzo de 2013 Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1^a, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Cómo sospecho clínicamente una acidemia orgánica?
2. ¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes en los pacientes con acidemia metilmalónica y con acidemia propiónica?
3. ¿Cuáles son las pruebas de tamizaje y diagnóstico para la detección y confirmación de enfermedades como la acidemia orgánica?
4. ¿Cuál es el tratamiento de los pacientes con acidemia metilmalónica y acidemia propiónica?
5. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con acidemia metilmalónica y acidemia propiónica?
6. ¿Cómo se hace el seguimiento metabólico-nutricio en los pacientes con acidemia metilmalónica y acidemia propiónica para prevenir complicaciones?
7. ¿En qué consiste el defecto genético en estas enfermedades?
8. ¿Cómo se hereda la acidemia metilmalónica y la acidemia propiónica?
9. Referencias y contrarreferencias a los diferentes niveles de atención

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

Las acidemias orgánicas son un grupo de enfermedades causadas por un bloqueo enzimático específico del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Los trastornos más comunes son enfermedad orina de jarabe de arce, acidemia isovalérica, acidemia propiónica y acidemia metilmalónica

FRECUENCIA

Se desconoce la frecuencia de estas enfermedades en nuestra población, la incidencia mundial estimada es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos (Carrillo-Carrasco, 2012 Acidemia propiónica y Manoli, 2010 Acidemia metilmalónica aislada). Santillán-Aguayo (2012) en el Instituto Nacional de Pediatría reconoce que la acidemia orgánica más frecuente es la acidemia metilmalónica.

MAGNITUD

El pronóstico de estas entidades clínicas ha mejorado en los últimos años con la implementación de programas de tamizaje universal ampliado a través de metodologías como el tándem, ya que permite su detección y manejo oportuno. Actualmente en nuestro país no contamos con este recurso para la población en general, lo que puede retrasar el diagnóstico. Debido a que la sintomatología de estas enfermedades, las formas de presentación temprana es inespecífica y de curso letal, el médico debe estar sensibilizado y tener un alto nivel de sospecha clínica ante un recién nacido con cuadro de sepsis y acidosis metabólica que no responde al tratamiento habitual.

Aquellos pacientes que sobreviven el periodo neonatal por variedades de inicio tardío y que no reciben una intervención oportuna verán afectada su calidad de vida debido a gran variedad de complicaciones que presentan estas enfermedades.

TRASCENDENCIA

Aún cuando la incidencia real de las acidemias orgánicas en México se desconoce por la falta de un tamizaje neonatal universal, la alta letalidad originada por las variedades de inicio temprano y la discapacidad causada por las variedades de inicio tardío obliga a mantener un nivel de sospecha alto que permita al clínico pensar en ellas y de esta manera pueda tomar las mejores decisiones y realizar un diagnóstico de certeza y tratamiento oportuno para mejorar la sobrevida y disminuir las secuelas.

IMPACTO EN MEXICO

La presente guía pretende ayudar al equipo de salud en la toma de decisiones con la mayor evidencia posible que permita sistematizar la ruta diagnóstica y ofrecer un tratamiento específico para limitar la progresión de la enfermedad y minimizar las secuelas; así como lograr un impacto positivo en la salud de los pacientes, la familia y la sociedad y hacer más eficientes los recursos de salud al reducir costos de atención médica por hospitalizaciones prolongadas y complicaciones de la enfermedad.

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica Acidemias Orgánicas: Academia Metilmalónica y Propiónica forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal de atención médica las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Las pruebas de tamizaje y confirmatorias para el diagnóstico de acidemia metilmalónica y acidemia propiónica.
- El diagnóstico temprano de los pacientes sintomáticos.
- El tratamiento médico-nutricional de los pacientes con acidemia metilmalónica y acidemia propiónica.
- Asesoramiento genético de las familias.

Lo anterior favorecerá la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN

Las acidemias orgánicas son un grupo de enfermedades causadas por un bloqueo enzimático específico del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Los trastornos más comunes son enfermedad orina de jarabe de arce, acidemia isovalérica, acidemia propiónica (AP) y acidemia metilmalónica (AMM).

Las acidemias propiónica y metilmalónica son enfermedades que se heredan con carácter autosómico recesivo. Cuando los padres son portadores del gen que ha mutado, cada embarazo tendrá la probabilidad de 25% de que el feto esté afectado.

La AP es causada por una mutación en los genes *PCCA* o *PCCB* que origina la deficiencia de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (PCC) una de las cuatro enzimas dependientes de biotina. La PCC es una proteína formada por seis subunidades alfa y seis subunidad beta. La AP se caracteriza por la elevación de ácido propiónico en sangre y orina así como por la presencia de los metabolitos propionilcarnitina, 3-hidroxipropionato y metilcitrato (Carrillo-Carrasco N, 2012).

La AMM es causada por una mutación en el gen de las enzimas metilmalonil-CoA mutasa (*MUT*), metilmalonil-CoA epimerasa (*MCEE*) o en alguno de los genes que participan en la síntesis o metabolismo intracelular de la adenosilcobalamina. La deficiencia enzimática da lugar al acumulo de metilmalonil CoA, que ocasiona elevación de las concentraciones plasmáticas y urinarias de ácido metilmalónico, ácido propiónico, propionilcarnitina, ácido 3-hidroxipropiónico, metilcitrato y 3-hidroxiisovalérico (Saudubray 2012, Manoli 2010).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencia y Recomendaciones expresadas en las guías y demás documentos seleccionados corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

El nivel de las evidencias y la gradación de las recomendaciones se mantienen respetando la escala seleccionada para ello. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

El sistema de gradación utilizado en la presente guía es Shekelle, 1999.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:

EVIDENCIA

E






RECOMENDACIÓN

R

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA



4.1 SOSPECHA CLÍNICA DE LAS ACIDEMIAS ORGÁNICAS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>La sintomatología de las acidemias orgánicas es inespecífica y la forma de presentación está en función del defecto metabólico, del momento de la aparición de la descompensación y de factores aún desconocidos.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Saudubray, 2001</i></p>
 <p>Los signos asociados a la acidemia propiónica (AP) son vómitos recurrentes, letargia, cetosis, neutropenia, trombocitopenia, hipogamaglobulinemia, retardo en el crecimiento e intolerancia a las proteínas.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Mellon AF, 2000</i></p>
 <p>Los niños detectados con AP pueden tener descompensaciones agudas y la sintomatología que presentan es similar a la presentación neonatal, esta sintomatología es precipitada por eventos de estrés catabólico tales como una infección, traumatismo o cirugía</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Carrillo-Carrasco N, 2012</i> <i>Chapman, 2012</i></p>
 <p>Considerar como diagnóstico diferencial a las acidemias orgánicas en todo recién nacido, previamente sano, que presente deterioro súbito con pobre alimentación, vómitos y somnolencia.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Carrillo-Carrasco N, 2012</i> <i>Chapman, 2012</i></p>
 <p>A todo recién nacido previamente sano con deterioro súbito del estado de alerta o vómitos recurrentes con letargia debe solicitarse los siguientes estudios complementarios: Biometría hemática completa con plaquetas y leucocitos, gasometría, electrolitos séricos, glucosa y cetonas en orina. Las alteraciones de estos estudios, permiten tener un nivel de sospecha alto ante una enfermedad de este tipo e intervenir en caso de acidosis metabólica con brecha aniónica ensanchada, hipoglucemia y cetosis.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>



En todo lactante que presente cuadro recurrente de deterioro del estado de alerta, vómitos o letargia precipitada por algún evento de estrés catabólico deben considerarse en el diagnóstico diferencial las acidemias orgánicas.

Punto de Buena Práctica



En una terapia intensiva pediátrica en un periodo de 5 años, se encontró que hasta el 2.2% de todas los ingresos eran por enfermedades metabólicas congénitas y de éstas las más frecuentes, en el grupo de recién nacidos fue la acidemia metilmalónica y en los lactantes la acidemia propiónica.

III
(Shekelle)
Jouvet, 2007



Los pacientes con acidemia metilmalónica respondedores a la cobalamina tienen un mejor pronóstico a largo plazo que las variedades no respondedoras, particularmente las de inicio temprano.

IIb
(Shekelle)
Nicolaides, 1998



Los datos bioquímicos que se encuentran en los pacientes con acidemia propiónica de inicio neonatal son: acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonuria, hiperamonemia, hipoglucemia con elevación de ácido 3 hidroxipropiónico y metilcátrico, hiperglicinemia, propionilcarnitina elevada, neutropenia y trombocitopenia.

IV
(Shekelle)
Carrillo-Carrasco N, 2012



Los datos bioquímicos que presentan los pacientes con AP de inicio tardío, en las variedades aguda intermitente y crónica progresiva son: acidosis metabólica e hiperamonemia con ácido 3 hidroxipropiónico y metilcátrico elevados e hiperglicinemia. Puede encontrarse lesiones de ganglios basales en la resonancia magnética.

IV
(Shekelle)
Carrillo-Carrasco N, 2012

4.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS ACIDEMIAS ORGÁNICAS (ACIDEMIA METILMALÓNICA, ACIDEMIA PROPIÓNICA)

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

Las formas de presentación de las acidemias orgánicas son:

Inicio neonatal, es la más común caracterizada por rechazo al alimento, vómitos y somnolencia en los primeros días de vida en un niño previamente sano, seguido de letargia, convulsiones, coma y muerte. Se acompaña frecuentemente de acidosis metabólica con brecha aniónica ensanchada, cetonuria, hipoglucemia, hiperamonemia, hiperlactacidemia y citopenias.

E

Inicio tardío, regresión del desarrollo, vómito crónico, intolerancia a las proteínas, falla para crecer, hipotonía, ocasionalmente infartos en los ganglios basales (manifestado por distonia y coreoatetosis) y cardiomiopatía.

La AP tiene una variedad de inicio como cardiomiopatía aislada y arritmias pueden ser observadas en raras ocasiones en ausencia de descompensación clínica metabólica y déficit neurocognitivo.

En un recién nacido con sospecha de acidemias orgánicas se recomienda solicitar:

Biometría hemática completa
Gasometría arterial o venosa
Cetonas en orina
Acido láctico
Glucosa
Electrolitos séricos
Transaminasas
Bilirrubinas
Proteínas totales
Amonio
Brecha aniónica ($\text{Na} - [\text{Cl} + \text{HCO}_3]$)
Ácidos orgánicos urinarios
Lipasa

R

**IV
(Shekelle)**

*Carrillo-Carrasco N, 2012
Manoli, 2010
Seashore, 2009*

**D
(Shekelle)**

Chapman, 2012

4.3 PRUEBAS DE TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E La estrategia de salud pública más importante para detección oportuna de los errores innatos del metabolismo es el tamiz neonatal ampliado.</p>	<p>IV (Shekele) Newborn Screening Authoring Committee, 2008</p>
<p>E Entre los errores innatos del metabolismo, el grupo asociado a acidosis en la infancia son las acidemias orgánicas: metilmalónica y propiónica.</p>	<p>III (Shekele) <i>Patil, 2012</i></p>
<p>E Entre los niños que presentan retraso en el desarrollo más del 50% presentan pruebas de tamiz positivas.</p>	<p>III (Shekelle) <i>Patil, 2012</i></p>
<p>E Las enfermedades metabólicas congénitas del tipo de los trastornos del metabolismo de los aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos tienen una incidencia colectiva de 1 en 4,000 recién nacidos vivos cuando se detectan por espectrometría de masas en tandem.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>MMWR, 2008</i></p>
<p>E La precisión del tamizaje ha sido evaluada por un grupo experto del Colegio Americano de Genética Médica y los Sistemas de Salud y Administración, quienes recomiendan con un nivel de evidencia II-A la detección de acidemias metilmalónica y propiónica.</p>	<p>IV (Shekelle) Dietzen, 2009</p>
<p>E El diagnóstico definitivo de acidemia metilmalónica se establece mediante la investigación del nivel de metabolitos, análisis de complementación somática, estudios enzimáticos y finalmente estudio molecular.</p>	<p>IV (Shekelle) Fowler, 2008</p>

E

En recién nacidos sanos la concentración de amonio es menor a 50 $\mu\text{mol/l}$. La concentración de amonio en neonatos asfixiados se encuentra en 100 $\mu\text{mol/l}$. En niños con errores innatos del metabolismo la concentración de amonio puede llegar a ser mayor de 1,000 $\mu\text{mol/l}$.

IV
(Shekelle)
Barsotti, 2001

E

La medición de ácido metilmalónico en líquido cefalorraquídeo no está indicada para fines diagnósticos, sólo está indicada en la investigación de formas atípicas, especialmente en los que tienen compromiso neurológico.

IV
(Shekelle)
Fowler, 2008

E

En individuos normales las concentraciones de ácido metilmalónico son dependientes de la edad (límite P95). De 1.1 mmol/mol creatinina en < 30 días, 5.2 mmol/mol creatinina entre 1 y 6 meses y 0.8 mmol/mol creatinina entre 6 y 12 meses de edad.

IIb
(Shekelle)
Boulat O, 2003

E

La espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ofrece la posibilidad de realizar un ensayo para detectar varios biomarcadores por cada enfermedad y poder diagnosticar más de 40 enfermedades simultáneamente en la misma muestra de sangre seca sobre papel filtro.

IV
(Shekelle)
Campos, 2011

E

En las acidemias metilmalónica y propiónica el marcador primario en tamiz neonatal por espectrometría de masas (MS/MS) es C3 (propionilcarnitina), tiene baja sensibilidad y especificidad.

IV
(Shekelle)
Campos D, 2011

E

La utilización de razones de C3 frente a otras acilcarnitinas (C3/C2, C3/C0, o C3/C16) como marcadores secundarios permite mejorar la especificidad de este diagnóstico de las acidemias metilmalónica y propiónica.

IV
(Shekelle)
Campos D, 2011

E

La Marca y colaboradores desarrollan un método que permite cuantificar y monitorear los ácidos 3-hidroxipropiónico y metilmalónico de forma independiente y diferencia sus compuestos isobáricos: láctico y succínico mediante cromatografía líquida por tandem. Este método permite diferenciar las muestras realmente positivas y discrimina entre una acidemia metilmalónica y una propiónica. Se disminuye la tasa de falsos positivos de 22 a 0%.

III
(Shekelle)

La Marca, 2007

E

En una serie de casos tailandeses estudiados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican ácidos orgánicos y se demuestra que se puede anticipar un tratamiento temprano y un mejor pronóstico en pacientes con acidemias orgánicas del tipo propiónica y metilmalónica.

III
(Shekelle)

Shotelersuk V, 2000

E

En una cohorte de pacientes, se evaluaron 35 parámetros bioquímicos. Cambios patológicos del equilibrio ácido base y cifras elevadas de amonio fueron los parámetros bioquímicos más confiables para la identificación de una descompensación metabólica y la estimación de su severidad, conjuntamente con una cuidadosa historia clínica.

IIb
(Shekelle)

Zwickler T, 2012

Las indicaciones para determinación de ácidos orgánicos en orina:

- Crisis metabólica de causa desconocida (acidosis metabólica, acidemia láctica, aumento de *anion gap*, hipoglucemia, cetonemia, hiperamonemia, citopenia)
- Manifestaciones clínicas de intoxicación sistémica
- Acidosis metabólica persistente
- Hepatopatía de etiología desconocida
- Alteración neurológica de causa desconocida
- Encefalopatía y crisis convulsivas
- Falla multisistémica progresiva
- Alteraciones del metabolismo energético

E

IV
(Shekelle)

Vargas C, 2001

E

El diagnóstico de certeza de acidemia metilmalónica aislada se basa en el análisis de ácidos orgánicos en plasma y/o orina mediante cromatografía líquida de gases por espectrometría de masas. Posteriormente se evalúa la respuesta a vitamina B12, análisis de complementación somática y la incorporación (^{14}C -propionato) y finalmente el estudio molecular.

**IV
(Shekelle)**

Manoli I, 2010

Hallazgos inespecíficos en las pruebas bioquímicas en acidemia metilmalónica incluyen:

- Detección en orina de 3-hidroxiopropionato, 2-metilcitrato y tigilglicina en análisis cromatografía de gases por espectrometría de masas (CG/MS)
- Acidosis metabólica con elevación de anión gap en sangre arterial o venosa y grandes cantidades de cuerpos cetónicos y lactato en la orina detectados en la etapa de descompensación
- Hiperamonemia
- Incremento en la concentración de glicina plasmática en el análisis de aminoácidos
- Concentración elevada de propionilcarnitina (C3) y elevación variable de C4-dicarboxílico o metilmalónico/succinil-carnitina (C4DC) medida por espectrometría de masas en tándem
- Otros datos inespecíficos: neutropenia, trombocitopenia y anemia

E

**IV
(Shekelle)**

Manoli I, 2005

Para definir si un paciente con acidemia metilmalónica tiene una variedad respondedora a la vitamina B12 se debe realizar una prueba:

- Se aplica solamente en pacientes clínicamente estables con el mismo tratamiento por lo menos un mes
- Si el paciente recibió cobalamina, debe ser suspendida por un mes antes de la prueba, si el paciente se deteriora, reiniciar la vitamina B12 y posponer la prueba. Nota: Como regla general los pacientes con excreción de ácido metilmalónico mayor de 10,000 mmol/mol creatinina y los que son clínicamente inestables raramente responden a la vitamina B12
- Se toman concentraciones basales: al menos tres muestras deben ser recolectadas en diferentes días. La concentración plasmática puede utilizarse solo si se dispone de una prueba sensible (ensayo de dilución de isotopos estable).
- Aplicar 1.0 mg de hidroxicobalamina (OH-Cbl) intramuscular por tres días consecutivos
- Después de la inyección de cobalamina, recolectar muestras de orina o plasma en días alternos por 10 días
- Las muestras de orina o plasma deben ser analizadas en el mismo corrimiento por un laboratorio con reconocido esquema de control de calidad para ácido metilmalónico utilizando CG-EM
- Una disminución del promedio de la concentración plasmática o urinario de más del 50% debe considerarse como una respuesta positiva.



R

D
(Shekelle)

Fowler, 2008

E

La implementación de espectrometría de masas en tandem por muchos estados en Estados Unidos y otros países del mundo ha identificado a recién nacidos con acidemia metilmalónica a través de la detección de concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3).

IV
(Shekelle)
Manoli I, 2005

E

Los recién nacidos con acidemia propiónica que son sometidos a tamizaje neonatal tienen elevación de C3 (propionilcarnitina). Los análisis de ácidos orgánicos muestran elevación de ácido 3-hidroxi propiónico y la presencia de metilcitrato, tigilglicina y propionilglicina. La prueba de aminoácidos revela glicina elevada. La prueba de confirmación del diagnóstico yace en la detección de la actividad enzimática deficiente de PCC (propionil-CoA carboxilasa).

IV
(Shekelle)
Carrillo-Carrasco N, 2012

E

Hallazgos inespecíficos en las pruebas bioquímicas en acidemia propiónica incluyen:

- Acidosis metabólica con elevación moderada a severa de anión-gap
- Cetonas elevadas en sangre y orina
- Concentración normal o baja de glucosa
- Hiperamonemia
- Neutropenia y ocasionalmente trombocitopenia

IV
(Shekelle)
Carrillo-Carrasco N, 2012

E

Ácidos orgánicos en orina en pacientes con acidemia propiónica:

- Elevación de 3-hidroxi propionato (normal 3-10 mmol/mol creatinina)
- Metilcitrato (normalmente ausente)
- Tigilglicina (normalmente ausente)
- Propionilglicina (normalmente ausente)
- Ocasionalmente lactato

IV
(Shekelle)
Carrillo-Carrasco N, 2012

Aminoácidos en plasma en pacientes con acidemia propiónica:

- Perfil de acilcarnitina que muestra elevación de C3 (propionilcarnitina).

E

Los niños con acidemia propiónica presentan concentraciones de C3 usualmente por arriba de (5 μM , rango normal $< 0.33\mu\text{M}$) en el tamiz neonatal por espectrometría de masas en tándem.

IV
(Shekelle)
Carrillo-Carrasco N, 2012

E

La actividad de propionil-CoA carboxilasa (PCC) se determina en leucocitos de sangre periférica o en cultivo de fibroblastos.

IV
(Shekelle)
Carrillo-Carrasco N, 2012

E

El diagnóstico diferencial de las acidemias orgánicas está dado por las patologías productoras de aciduria orgánica:

- Aciduria mevalónica
- Acidemia glutárica tipo II
- Trastornos de oxidación de los ácidos grasos
- Deficiencia de biotinidasa
- Enfermedades mitocondriales

IV
(Shekelle)
Seashore, 2009

E

El diagnóstico diferencial de los pacientes con acidosis metabólica incluye; acidosis tubular renal y otras como trastornos del metabolismo del lactato-piruvato, fosforilación oxidativa, alteraciones del ciclo de Krebs, deficiencia de fumarasa y deficiencia de 2-cetoglutaratodeshidrogenasa

IV
(Shekelle)
Seashore, 2009

E

El diagnóstico diferencial de los pacientes con hiperamonemia contempla: desde insuficiencia hepática hasta alteraciones del ciclo de la urea y acidemias orgánicas.

IV
(Shekelle)
Seashore, 2009

E

La acidosis metabólica con cetonuria e hiperamonemia con rechazo al alimento, retardo en el desarrollo y vómito recurrente, son las características principales de la acidemia metilmalónica observadas en niños mexicanos.

III
(Shekelle)
Vela-Amieva, 2003

R

Se debe medir la concentración plasmática de amonio en un neonato con vómito recurrente sin explicación, hiperpnea, letargia e hipotonía.

D**(Shekelle)***Gómez M, 2006***R**

En pacientes con sospecha clínica de acidemia orgánica se deben medir ácidos orgánicos en orina.

D**(Shekelle)***Fowler B, 2008***R**

En el diagnóstico diferencial de los pacientes con hipoglucemia, cetosis y acidosis se debe considerar la posibilidad de acidemias orgánicas.

D**(Shekelle)***Gómez M, 2006***R**

La acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada y concentración de cloro normal, debe considerarse como etiología de producción excesiva de ácidos a las acidemias orgánicas.

D**(Shekelle)***Gómez M, 2006*

Los estudios de laboratorio basales ante sospecha de errores innatos del metabolismo son:

- Biometría hemática completa con diferencial
- Examen general de orina
- Gasometría
- Electrolitos séricos
- Glucemia
- Amonio en plasma
- Sustancias reductoras en orina
- Cetonas urinarias, si hay acidosis o hipoglucemia
- Cuantificación de aminoácidos en plasma y orina
- Ácidos orgánicos en orina
- Lactato plasmático

D**(Shekelle)***Vela-Amieva M, 1998***R**

La detección oportuna de un error innato del metabolismo del tipo acidemias orgánicas por tamizaje neonatal y el nivel de sospecha clínica elevado del médico ayudará a iniciar un tratamiento temprano para prevenir complicaciones neurológicas letales y retraso en el desarrollo.

**Punto de Buena Práctica**

4.4 TRATAMIENTO MÉDICO-NUTRICIONAL**4.4.1 ACIDEMIA METILMALÓNICA (AMM)****4.4.2 ACIDEMIA PROPIÓNICA (AP)**

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E El tratamiento consiste en restringir la ingestión de los aminoácidos metionina, treonina, valina e isoleucina (MTVI), evitar el catabolismo proteico endógeno y la lipólisis.</p>	<p>III (Shekelle) <i>Cornejo, 2002</i></p>
<p>Las recomendaciones para el tratamiento agudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilización del paciente en estado crítico. • Intubar y ventilar, si es necesario. • Colocar accesos venosos, evitar vena yugular derecha. • Añadir vasopresores para mantener la presión sanguínea • Bolo de solución salina normal, si es necesario. • Evitar el exceso de hidratación. • Frenar catabolismo. • Hemodiálisis extracorpórea u oxigenación por membrana (ECMO) 	<p>IV (Shekelle) <i>Chapman, 2012</i></p>
<p>El pilar de la terapia para AP es la reversión del hipercatabolismo por lo que se debe realizar lo siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminar todas las fuentes de proteína temporalmente (nutrición enteral y parenteral). 2. Dar calorías no proteicas por vía intravenosa (glucosa al 10%) 3. Electrolitos 4. Líquidos a requerimientos normales 120-150 ml/kg/día y mantener una infusión de glucosa de 6-8 mg/kg/ min. 5. Lípidos intravenosos, se pueden iniciar a 3 g/kg/día para proporcionar calorías adicionales. 6. No suspender calorías en fase aguda sin motivo 	<p>IV (Shekelle) <i>Chapman, 2012</i> <i>Lluch, 2002</i></p>

- E** En un estudio transversal de 23 pacientes chilenos se observó que los pacientes con AP y AMM de presentación neonatal temprana toleraban la ingestión de 1,1 hasta 1,3 g/kg/día de proteínas naturales y los pacientes con la forma de presentación tardía entre 1,5 y 2,4 g/kg/día, siendo necesario en todos ellos completar los requerimientos de proteínas con la fórmula especial sin MTVI (metionina, treonina, valina, isoleucina).
- III
(Shekelle)**
Cornejo, 2002
- R** Debido a la baja tolerancia de las proteínas naturales, la alta susceptibilidad a descompensaciones y al requerimiento mayor de proteínas, el uso de fórmula especial libre de MTVI, resulta imprescindible en el tratamiento de las acidemias orgánicas para mantener balance metabólico y promover anabolismo.
- C
(Shekelle)**
Cornejo, 2002
Yanicelli, 2006
- R** La AP y la AMM en las formas de presentación neonatal o durante las descompensaciones, constituyen una urgencia real, que obliga a tomar decisiones rápidas para preservar la vida del paciente y prevenir secuelas irreversibles.
- D
(Shekelle)**
Lluch-Fernández, 2002
- R** El tratamiento de emergencia de los pacientes con AP y AMM debe considerarse en aquellos casos con deshidratación, incrementando líquidos en las primeras 24 horas a 150-200 ml/kg/día con o sin diuréticos para mantener diuresis por arriba de 1 ml/Kg/min.
- D
(Shekelle)**
Lluch-Fernández, 2002
- R** En el tratamiento de los pacientes con AP y AMM se debe evitar hiperglucemia asociando insulina 0.05-0.2 UI/kg/hora, si es necesario en casos de acidosis.
- D
(Shekelle)**
Chapman, 2012
- R** Durante el tratamiento de urgencia del paciente con AP y AMM se deberá monitorizar los signos vitales, cetonas en la orina, amonio y gasometría.
- D
(Shekelle)**
Chapman. 2012

R

La elevada frecuencia de sepsis asociada a las descompensaciones metabólicas en los pacientes con AP y AMM es del 85%, lo que justifica el uso empírico de antibióticos previa toma de hemocultivos.

D
(Shekelle)*Chapman, 2012***R**

En la AMM debido a que el ácido metilmalónico tiene buen aclaramiento renal, puede ser de utilidad forzar la diuresis, ocasionalmente es necesaria la exanguinotransfusión.

D
(Shekelle)*Santillan-Aguayo, 2012*

En la AP, la eliminación renal del ácido propiónico no es efectiva, por lo que el recién nacido necesita técnicas de depuración extrarrenal, como exanguinotransfusiones múltiples con sangre fresca, que no contenga amonio.

Punto de Buena Práctica

En México el grupo del Instituto Nacional de Pediatría recomienda en el tratamiento de urgencia de pacientes con acidemia metilmalónica:

- Suspender el aporte de proteínas.
- Mantener la infusión de glucosa entre 8 y 12 mg/kg/min (30-55 kcal/kg/día) y en caso de hipoglucemia subir hasta cubrir necesidades.
- Lípidos intravenosos al 20% (2 -3 g/kg/día IV o CVC) cuando se cuente con el recurso y no hay contraindicación para su uso.
- En caso de hiperglucemia mayor de 180 mg/dl no reducir el aporte, se debe iniciar una infusión de insulina de 0.015-0.025 UI/kg/hora e incrementar según necesidades.

R**D**
(Shekelle)*Santillan-Aguayo, 2012*



En el tratamiento de urgencia de pacientes con acidemia metilmalónica hay que suspender las fuentes de proteína que contengan isoleucina, metinina, treonina y valina por 24 a 48 h máximo.

Punto de Buena Práctica



En la acidosis metabólica grave, definida con valores de pH inferior a 7.20, bicarbonato menor de 22 mmol, exceso de base menor o igual a 5 mmol e hiperamonemia: iniciar cargas con bicarbonato a 1 mEq/kg/dosis en dilución 1:3.

Ia
(Shekelle)
Jung, 2011.



La corrección de la acidosis debe ser lenta con bicarbonato, si es grave (pH < 7,20). Hay que evitar la administración excesiva de bicarbonato que pueda provocar hipernatremia o alcalosis, lo que aumentaría la toxicidad del amonio al favorecer su desviación.

D
(Shekelle)
Lluch, 2002



Los pacientes con AMM y AP sin inestabilidad hemodinámica: se debe corregir en forma lenta en 24-48 horas hasta lograr un pH entre 7.30 y 7.33, recordando que la acidosis leve tiene ligero efecto protector a nivel cerebral en el paciente con hiperamonemia.

D
(Shekelle)
Santillán-Aguayo, 2012



Los electrolitos séricos se dan a requerimientos básicos, excepto el sodio que debe administrarse a dosis normales altas; tomar en cuenta que el paciente con hiperamonemia puede tener edema cerebral y que la corrección hidroelectrolítica puede ser causa de hiponatremia dilucional, lo que precipita o exacerba el edema cerebral.

D
(Shekelle)
Santillán-Aguayo, 2012



En el tratamiento de los pacientes con AMM con hiperamonemia se debe utilizar benzoato de sodio a dosis de 250 a 300 mg/kg/día dividida en cuatro a seis dosis (la única presentación en México es por vía bucal, por lo que en caso de vómito o riesgo de broncoaspiración se debe colocar una sonda nasogástrica o nasoyeyunal).

D
(Shekelle)
Santillán-Aguayo, 2012

R

Dar fármacos para permitir el metabolismo del amonio a productos no tóxicos o que activen el ciclo de la síntesis de la urea. El uso de cofactores puede activar posibles reacciones enzimáticas que estén afectadas.

D
(Shekelle)*Protocolo Hispano-Luso, 2007***R**

Si el amonio es mayor de 350 $\mu\text{mol/l}$, el paciente debe ingresar a la unidad de cuidados intensivos para realizar medidas antiedema y depuración extrarrenal del amonio.

D
(Shekelle)*Protocolo Hispano-Luso, 2007***E**

En hiperamonemias 50-150 $\mu\text{mol/l}$ indicar :

- L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil glutamato 100 mg/kg/día, si no hay mejoría en 2 hrs.

IV
(Shekelle)*Protocolo Hispano-Luso, 2007***E**

En hiperamonemias 150 -350 $\mu\text{mol/l}$ indicar:

- L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil glutamato 100 mg/kg/día, si no hay mejoría en 2 hrs.
- Fenilbutirato 500 mg/kg/día.
- Benzoato de sodio 500 mg/kg/día.
- Cofactores ante la sospecha de alteración de beta oxidación.

IV
(Shekelle)*Protocolo Hispano-Luso, 2007***E**

En hiperamonemia mayor de 350 $\mu\text{mol/l}$:

- L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil glutamato 100 mg/kg/día, si no hay mejoría en 2 hrs.
- Fenilbutirato 500 mg/kg/día.
- Benzoato de sodio 500 mg/kg/día. Contraindicado en sospecha de alteraciones de la beta oxidación.

IV
(Shekelle)*Protocolo Hispano-Luso, 2007*

Además de aplicar medidas de depuración extrarrenal, si no mejora en 3 h, valorar controlar la presión intracraneal en la UCI.

R	<p>Medicamentos prohibidos totalmente hasta el diagnóstico: Valproato de magnesio, midazolam, acetil salicílico, pivampicina.</p> <p>Medicamentos que deben utilizarse con precaución: Fenitoína, carbamazepina, topiramato. Vigilar concentraciones de amonio en caso de prescribir fenobarbital.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Protocolo Hispano-Luso, 2007</i></p>
R	<p>Indicar hemofiltración en menores de 10 kg, con valores de amonio > 350 $\mu\text{mol/l}$ y sin descenso significativo del mismo en 2 horas con tratamiento específico.</p> <p>ECMO con hemofiltración ante cifras de amonio > 1000 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>La hemodiálisis es muy eficaz pero con dificultades técnicas y mal tolerada en menores de 5 kg.</p> <p>La exanguineotransfusión sólo está indicada como medida transitoria, mientras se logra otra técnica.</p> <p>En pacientes mayores de 10 kg, hemodiálisis con ultrafiltración es la medida de elección. La diálisis peritoneal no es efectiva en la depuración de amonio.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Protocolo Hispano-Luso, 2007.</i></p>
R	<p>Las técnicas de depuración extrarrenal, como la exanguineotransfusión, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal son útiles sobre todo en pacientes con acidemia propiónica, debido a la escasa excreción urinaria del ácido propiónico y por no disponer de vías alternativas efectivas de desintoxicación.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Ruiz Pons, 2007</i></p>
R	<p>Ruiz Pons y su equipo recomiendan introducir las proteínas de manera progresiva, una vez que las concentraciones de amonio alcancen valores de 100 $\mu\text{mol/l}$, comenzando por dosis de 0,25-0,5 g/kg/día.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Ruiz Pons, 2007</i></p>
R	<p>El fenilbutirato de sodio en los pacientes con ácido propiónico puede causar depleción de glutamina, por esta razón no se debe usar. El tratamiento de elección de la hiperamonemia es con hemofiltración y/o N-carbamil-glutamato.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Chapman. 2012</i></p>

R

En las crisis de AP se recomienda usar carnitina intravenosa o en comprimidos a dosis de 100 mg/kg/dosis 3-4 veces al día.

Actúa como detoxicante de los grupos propiónicos, liberando CA y restaurando la síntesis de ATP.

D
(Shekelle)

Chapman, 2012
Ramos-Boluda, 2005

E

Las bacterias intestinales están implicadas como una importante fuente de propionato. Se investigó la utilidad del uso de metronidazol por vía bucal (10-20 mg/kg/día), en cinco niños con acidemia metilmalónica (MMA) y cuatro con acidemia propiónica (PA) y se encontró que la excreción urinaria de los metabolitos de propionato se redujo significativamente durante el tratamiento en todos los pacientes.

III
(Shekelle)

Thompson, 1990

E

En un estudio evaluaron el uso de diferentes antibióticos del efecto *in vivo* e *in vitro* sobre la eliminación fecal del ácido propiónico y se encontró que el metronidazol tuvo la mayor y más consistente reducción *in vitro* del propionato fecal del 77 al 84%.

La administración oral de metronidazol a un paciente con AP redujo la producción de propionato en un 43% a las 24 horas de iniciado el tratamiento, un curso de siete días virtualmente eliminó el propionato por 3 semanas. Estas reducciones fueron acompañadas por concentraciones plasmáticas de propionato sustancialmente disminuidas durante el mismo período de tiempo.

III
(Shekelle)

Mellon, 2000

R

En la AP y AMM se recomienda metronidazol a dosis de 10-20 mg/kg/día para disminuir la flora endógena intestinal y reducir la producción de propionato por las bacterias intestinales, se recomienda 10 días consecutivos al mes.

Biotina: 10-20 mg/día en las formas vitamino sensibles.

D
(Shekelle)

Ramos Boluda, 2005


R

La biotina se recomienda en la AP a dosis de 5 mg al día. Si no hay reducción en plasma de propionilcarnitina se debe suspender la biotina.

En la AP se pueden utilizar cofactores y detoxificadores: como la biotina a dosis de 10-20 mg/kg/día vía oral.

D
(Shekelle)

Ruiz Pons, 2007
Sutton, 2011

- R** En el tratamiento médico de la AMM se utiliza:
Carnitina a dosis de 100 mg/kg/día.
Cianocobalamina (vitamina B12) a dosis de 1000-2000 ug/día, vía IM o VO para las formas respondedoras a la vitamina B12.
- D**
(Shekelle)
Ramos Boluda, 2005
- R** La L-carnitina actúa como detoxicante de los grupos propiónicos liberando CoA y restaurando la síntesis de ATP. En las descompensaciones la dosis que se debe administrar es de 100-400 mg/kg/día para evitar su depleción.
- D**
(Shekelle)
Lluch, 2002
- R** En el manejo de las crisis agudas las proteínas deben iniciarse dentro de 24-36 horas. Deben administrarse como aminoácidos esenciales, que se pueden proporcionar como un suplemento enteral único o como un componente de la nutrición parenteral total. Utilizar la fórmula especial para AMM y AP con isoleucina reducida, libre de metionina, treonina, valina y ácidos grasos de cadena impar, lo que permite restituir aminoácidos indispensables y nutrientes y debe ser considerado en la terapia inicial. Estas proteínas deben cubrir los requerimientos de aminoácidos esenciales y se ajustarán de acuerdo a los niveles de aminoácidos plasmáticos.
- D**
(Shekelle)
Sutton, 2011
-  En crisis agudas iniciar proteínas dentro de 24-36 horas. Utilizar el Alimento médico para acidemia metilmalónica y acidemia propiónica, lo que permite restituir aminoácidos indispensables y nutrientes.
- Punto de buena práctica**
- R** Algunos autores utilizan como guía la ingestión de valina en pacientes con AP y en AMM, por ser uno de los precursores más directos de la propionil-CoA. Se debe comenzar con una cantidad de 25-50 mg de valina al día, que se irá aumentando según la tolerancia individual. En general, el niño ingiere cantidades que oscilan entre 300 y 500 mg/día, lo que representa una ingestión de 5,5-7,5 g de proteínas naturales al día.
- D**
(Shekelle)
Ruiz Pons, 2007

R

Considerar un suplemento de vitaminas, minerales y oligoelementos si la dieta es restrictiva.

D**(Shekelle)***Ruiz Pons, 2007***R**

En la AMM se puede utilizar la cobalamina (1-5 mg IM a la semana), la cual es muy eficaz en las formas vitamino sensibles.

D**(Shekelle)***Ruiz Pons, 2007*

Recomendaciones de la dieta:

- Fraccionar la dieta en 5-6 tomas, con posibilidad de colación.
 - Usar productos especiales bajos en proteínas o exentos de ellas (alimento médico).
 - Asegurar la ingestión energética con el fin de evitar que las proteínas se utilicen como fuente de energía.
 - Usar prioritariamente fuentes proteicas de alta calidad.
- Evitar añadir leguminosas, frutos secos, etc.

R

- Repartir el contenido de valina en la ingestión de alimentos de todo el día.
- No sobrepasar la recomendación máxima de valina. Se debe dar el aporte adecuado del aminoácido ya que es un aminoácido indispensable y es fundamental para el crecimiento y desarrollo.
- En caso de no cubrir los requerimientos energéticos, añadir suplementos energéticos considerando su composición nutrimental.
- Controlar la marca y el tipo de cereales que se utilizan, ya que existe una gran variabilidad en el contenido proteico.
- No incluir en la dieta alimentos cuyo contenido de valina se desconozca. (Anexo 5.3, tabla 1 a la 5).

D**(Shekelle)***Ruiz Pons, 2007*

El Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTAL), ha desarrollado un programa de seguimiento a largo plazo. Una vez establecido el diagnóstico se inicia la terapia correspondiente a través de un seguimiento sistemático y estricto. En el seguimiento se incluye:

E

- **Evaluación clínica.** Se realiza una vez al mes en lactantes y preescolares. En niños más grandes de 2 a 4 veces al año. El propósito es detectar signos carenciales, cuadros infecciosos, evaluar el crecimiento y desarrollo.
- **Valoración nutricional.** Al momento del diagnóstico se efectúa la valoración cada 15 días, posteriormente una vez al mes. Esto permite realizar todas las adecuaciones de nutrimentos con respecto a patrones estándar, prescribir el alimento médico para la patología (Anexo 5.5 Tabla de medicamentos, ver en anexos) evaluar y ajustar de acuerdo a valores en la sangre el sustrato acumulado y detectar deficiencias o excesos de nutrimentos.

D
(Shekelle)*Cornejo, 2002*

E

- **Evaluación bioquímica.** La frecuencia mínima es una vez al mes. Se determina la concentración de los aminoácidos y/o sus metabolitos, por análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas. Debido a las restricciones de alimentos naturales, es necesario realizar exámenes de rutina una o 2 veces al año (biometría hemática, proteínas séricas y minerales).
- **Evaluación psicológica.** Las mediciones psicométricas son esenciales ya que se está previniendo el daño neurológico. Estas evaluaciones se efectúan a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses, posteriormente una vez al año. Se usa la prueba de Bayley a niños menores de 36 meses de edad y la prueba de Stanford-Binet en niños mayores.
- **Evaluación neurológica.** Se realiza cada dos meses durante los 2 primeros años de edad y posteriormente 1 o 2 veces al año. Se evalúa el desarrollo psicomotor, se detectan posibles deficiencias y se entregan herramientas para aplicar la estimulación.

D
(Shekelle)*Cornejo E, 2002*

Steven Yannicelli recomienda los siguientes parámetros para evaluación bioquímica:

Aminoácidos en plasma. Mensual hasta que el paciente esté estable.

Ácidos orgánicos en orina. Mensual hasta los 12 meses de edad. Trimestral a partir del año de edad, según sea necesario si el paciente está inestable metabólicamente.

R

Proteínas totales. Prealbúmina y albúmina . Trimestral hasta los 12 meses de edad; de 12 meses en adelante determinar cada 6 meses o según sea necesario.

Son útiles para determinar el estado proteínas de la dieta y será útil para las decisiones de gestión de la dieta.

La carnitina libre y esterés en suero. Cada 3 meses hasta los 12 meses de edad, de los 12 meses en adelante cada 6 meses o según sea necesario.

Amonio en sangre. Mensual hasta los 12 meses de edad; trimestral posterior al año de edad o según sea necesario.

Biometría hemática completa y ferritina. Cada 3 meses hasta los 12 meses de edad; cada 6 meses o según sea necesario.

Determinar selenio, glutatión peroxidasa y zinc según sea necesario, basándose en la ingestión de nutrimentos de los oligoelementos.

R

El perfil de aminoácidos y acilcarnitinas por espectrometría de masa en tándem (MS/MS) se debe realizar cada 15 días al inicio del tratamiento, posteriormente cada mes o durante procesos infecciosos.

D
(Shekelle)

Ruiz Pons, 2007

R

En los pacientes con AMM medir ácido metilmalónico en orina y perfil renal al menos 2 veces al año, por el daño que causa el ácido metilmalónico sobre el riñón y el riesgo de insuficiencia renal crónica a largo plazo -- especialmente en los casos no respondedores a B12.

D
(Shekelle)

Ruiz Pons, 2007

R

El tratamiento nutricional a largo plazo, se basa en la restricción proteica y la administración de la energía adecuada.

La optimización de los resultados se logra con un diagnóstico precoz, un control continuo de por vida y el tratamiento interdisciplinario.

D
(Shekelle)

Gómez-López, 2010

✓

En caso de fallecimiento del paciente se debe extraer muestras con la técnica adecuada y se debe determinar amonio y ácidos orgánicos.

El propósito de la autopsia bioquímica es poder ofrecer el consejo genético y establecer causa de muerte. El conocer si tiene o tuvo hiperamonemia en el momento de la defunción permitirá evaluar las acciones que se tomaron con el paciente.

Punto de buena práctica

E

El trasplante de órganos sólidos para el tratamiento de los errores innatos del metabolismo se ha visto como la terapia génica sobre una base selectiva. Se revisaron 27 casos retrospectivamente. Se llegó a la conclusión que el beneficio para el paciente es una mejor calidad de vida, basada en la disminución drástica del tiempo de estancia hospitalaria o una recuperación más rápida en centros de cuidados crónicos durante la recuperación de descompensaciones.

III
(Shekelle)

Mc Guire, 2008

R

En las acidemias metilmalónica variedad no respondedora a la vitamina B12 deben considerarse el uso de tratamientos alternativos en forma temprana como el trasplante hepático.


B
(Shekelle)

Nicolaidis, 1998

4.5 COMPLICACIONES: DETECCIÓN Y PREVENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Las principales complicaciones crónicas en los pacientes con AP y AMM que se presentan son a nivel neurológico, incluso con un estado de control óptimo.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Schreiber, 2012</i> IV (Shekelle) <i>Manoli, 2010</i></p>
<p>R Un paciente con acidemia propiónica tiene que recibir vigilancia estrecha para diagnosticar tempranamente complicaciones neurológicas.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Schreiber, 2012</i></p>
<p>E Los pacientes con AP, incluso con buen control metabólico, pueden presentar retraso en el desarrollo psicomotor.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Schreiber, 2012</i></p>
<p>E Los pacientes con AMM pueden presentar retraso en el desarrollo psicomotor. En las pruebas psicométricas hay una disminución en la velocidad de procesamiento de ideas.</p>	<p>III (Shekelle) <i>O'Shea, 2012</i></p>
<p>R Se recomienda que los pacientes con AMM sean valorados para detectar oportunamente retraso en el desarrollo psicomotor. Hay que aplicar pruebas de inteligencia de Wechsler apropiadas para la edad.</p>	<p>C (Shekelle) <i>O'Shea, 2012</i></p>
<p>E Los pacientes con AMM pueden presentar retraso psicomotor cuya severidad se relaciona con la mutación presente en el paciente, siendo más severa en pacientes con <i>mut⁰</i> y <i>cbl B</i>.</p>	<p>III (Shekelle) <i>Hörster, 2007</i></p>

- E** Los pacientes con acidemia propiónica pueden presentar crisis convulsivas de diferente variedad, desde el tipo espasmos infantiles hasta crisis de ausencia.
 III
(Shekelle)
Haberlandt, 2009
 IV
(Shekelle)
Sutton, 2012
- R** Se recomienda que los pacientes con AP que presenten crisis convulsivas cuenten por lo menos con un electroencefalograma al momento del diagnóstico y cada año. En caso de detectar actividad epileptógena debe ser valorado por el neurólogo pediatra.
 D
(Shekelle)
Sutton, 2012
- E** Los pacientes con AP o AMM pueden presentar neuropatía óptica con una edad de presentación variable.
 IV
(Shekelle)
Schreiber, 2012
 III
(Shekelle)
Williams, 2009
- R** Se recomienda en un paciente con AP reciba una valoración oftalmológica anual en búsqueda de neuropatía óptica.
 D
(Shekelle)
Schreiber, 2012
- E** Los pacientes con AP o AMM pueden presentar infartos metabólicos que se manifiestan con signos y síntomas neurológicos focales relacionados con edema e incluso necrosis de los ganglios basales.
 IV
(Shekelle)
Schreiber, 2012
 IV
(Shekelle)
Manoli, 2010
 III
(Shekelle)
Scholl-Bürg, 2009
- E** Los pacientes con AP y AMM pueden presentar alteraciones a nivel cerebral visibles en estudios de imagen como atrofia cortical, desmielinización, hemorragia cerebelar o necrosis de los ganglios basales.
 IV **(Shekelle)**
Schreiber, 2012
 III
(Shekelle)
Radmanesh, 2008

- R** Los pacientes con acidemia propiónica deben tener un estudio de Resonancia Magnética después de un episodio de descompensación y uno de control pasado este evento. **D (Shekelle)**
Schreiber, 2012
- E** Los pacientes con AMM pueden presentar nefritis túbulo intersticial que afecta la función renal y que progress a insuficiencia renal. Están asociadas con los pacientes portadores de una mutación del tipo *mut⁰*. **IV (Shekelle)**
Manoli, 2010
III (Shekelle)
Lubrano, 2007
III (Shekelle)
Hörster, 2007
-  Se considera una buena práctica clínica vigilar la función renal en pacientes con acidosis metilmalónica, especialmente en pacientes con mutación del tipo *mut⁰*. **Punto de buena práctica**
- E** Los pacientes con AP pueden presentar complicaciones cardiacas como prolongación del segmento QTc o cardiomiopatía ya sea hipertrófica o dilatada. **III (Shekelle)**
Pena, 2012
IV (Shekelle)
Sutton, 2012
- R** Se recomienda que en pacientes con AP se haga un electrocardiograma y una monitorización electrocardiográfica de 24 horas (Holter) una vez al año y antes en caso de presentar síntomas como fatiga o síncope. **D (Shekelle)**
Sutton, 2012
- R** En el paciente con AP se debe realizar un ecocardiograma al momento del diagnóstico y cada año. **D (Shekelle)**
Sutton, 2012

- E** Los pacientes con AP pueden presentar anemia, leucopenia y trombocitopenia
 III
(Shekelle)
Pena, 2012
 IV
(Shekelle)
Sutton, 2012
- R** En el paciente con AP se determinará biometría hemática completa al momento del diagnóstico, anualmente o cuando sea necesario.
 D
(Shekelle)
Sutton, 2012
- E** Los pacientes con AP o AMM pueden presentar pancreatitis aguda o crónica.
 III
(Shekelle)
Pena, 2012
Marquard, 2011
 IV
(Shekelle)
Sutton, 2012
- R** En pacientes con acidemia propiónica (AP) o acidemia metilmalónica (AMM) con cuadro de dolor abdominal, vómitos, anorexia y acidosis no explicable, determinar niveles plasmáticos de amilasa y lipasa.
 D
(Shekelle)
Sutton, 2012
 C
(Shekelle)
Marquard, 2011
- R** Se recomienda que el manejo de la pancreatitis aguda en los pacientes con AP y AMM se realice en la forma habitual, ajustando el aporte de proteínas por vía enteral o en caso de requerir nutrición parenteral cuidando que el aporte de proteínas no sea excesiva.
 D
(Shekelle)
Sutton, 2012
 C
(Shekelle)
Marquard, 2011

4.6 SEGUIMIENTO MÉDICO-NUTRICIONAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E El tratamiento dietético, a la espera de futuras terapias, constituye hoy día el tratamiento de elección en algunos pacientes con errores innatos del metabolismo, limitando ó suprimiendo uno varios nutrimentos ó aportando las coenzimas necesarias.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Ramos Boluda, 2005</i></p>
<p>E La piedra angular para el tratamiento de pacientes con AP es la restricción de proteínas, aminoácidos metionina, treonina, valina e isoleucina y los ácidos grasos de cadena impar. Las fórmulas metabólicas especiales han demostrado ser útiles para favorecer el crecimiento. (Anexo 5.5, Cuadro Medicamentos).</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Sutton, 2011</i> <i>Hauser, 2011</i></p>
<p>E La experiencia ha demostrado que la ingestión moderada de proteínas por encima de la cantidad diaria recomendada es bien tolerada y es un amortiguador contra el catabolismo.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Sutton, 2011</i></p>
<p>R Administrar la proteína en cantidades mayores a las recomendaciones diarias con el alimento médico libre de aminoácidos propiogénicos para evitar intoxicación.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Yannicell, 2010</i></p>
<p>R Mantener una nutrición que promueva el anabolismo, permite un crecimiento y desarrollo normal, evita el catabolismo que lleva a la movilización de proteínas endógenas y descompensaciones especialmente en estrés metabólico. La vía bucal con tomas frecuentes es la más idónea aunque los primeros meses y ante los problemas de anorexia se tiene que recurrir a la alimentación enteral nocturna.</p>	<p>D (Shekelle) <i>Yannicell, 2006</i> <i>Ruiz-Pons 2007</i></p>

R

El aporte de proteína debe individualizarse en cada niño, para conseguir un balance nitrogenado positivo, en condiciones habituales entre 1.5 y 2 g/kg/día, evitando la administración de aminoácidos precursores de propionato.

El aporte energético elevado es fundamental para favorecer un adecuado incremento ponderal.

C
(Shekelle)

Cifuentes, 2008

E

La administración de suplementos de carnitina se utiliza como tratamiento de diferentes errores innatos del metabolismo como las acidemias orgánicas.

IV
(Shekelle)

Nasser, 2012

E

La dosis de L-carnitina en AP y AMM es de 200-300 mg/kg/día, dividido en 2-3 dosis.

IV D
(Shekelle)

Sutton, 2011

R

La biotina se recomienda en la AP a dosis de 5 mg al día. Si no hay reducción en plasma de propionilcarnitina se debe suspender la biotina.

D
(Shekelle)

Sutton, 2011

R

L- isoleucina está indicada en el tratamiento de cualquier acidemia especialmente en metilmalónica y propiónica si hay lesiones en piel por deficiencia de dicho aminoácido.

200- 500 mg en menores de 12 meses

400 - 700 mg en mayores de 12 meses

D
(Shekelle)

Protocolo Hispano- Luso, 2007

E

No hay estudios que evalúen el uso del ácido carglúmico para la hiperamonemia de los pacientes con AP.

IV
(Shekelle)

Sutton, 2011

E

Las sondas de gastrostomía han demostrado ser eficaces en los pacientes que tienen anorexia o vómitos por medicamentos, fórmulas y líquidos. Parece ser de beneficio para la administración crónica o subaguda, tanto en casa como en el hospital y se ha observado reducción en las hospitalizaciones.

IV
(Shekelle)

Sutton, 2011



En las personas con episodios recurrentes de hiperamonemia o acidosis, que no pueden ser controlados adecuadamente con las terapias médicas, puede ser considerado el trasplante hepático como último recurso.

IV
(Shekelle)
Sutton, 2011



Mientras que el trasplante de hígado se ha realizado en un pequeño número de individuos afectados y por lo tanto no se puede considerar un tratamiento de primera línea, el resultado ha sido un éxito en muchos casos. Las complicaciones habituales de los trasplantes hepáticos son, la toxicidad de la ciclosporina y el rechazo.

IV
(Shekelle)
Seashore, 2009



La lactancia materna de los lactantes con errores innatos del metabolismo es factible, pero requiere una vigilancia estrecha con atención a los parámetros clínicos tales como el crecimiento, el desarrollo y la bioquímica, incluyendo aminoácidos, ácidos orgánicos y amonio.

C
(Shekelle)
Huner G, 2005



El seguimiento nutricional a largo plazo de los pacientes con AP y AMM debe realizarse por un equipo interdisciplinario conformado por: médicos, nutriólogos, nutricionistas-dietistas, neurólogos, psicólogos, bioquímicos y trabajadores sociales, enfermeras.

Punto de buena práctica

Lista de instrucciones para el alta de un paciente con diagnóstico reciente de AP y AMM.

1.- Capacitación de los padres para la identificación de signos de alarma, monitorizar cetosis en casa con tiras reactivas.

2. Indicaciones para la preparación del alimento médico, con escala de medición de gramaje en casa.

3.- Cuidados de sondas nasogástricas o de gastrostomía.

4.- Recetas de medicamentos y alimentos médicos.

5.- Lista de medicamentos con las dosis, horarios y las razones para su uso.

6.- Proporcionar la indicación dieto-terapéutica en forma escrita y electrónica.

7. Proporcionar nota de alta con las indicaciones médicas a seguir, de urgencia, en caso de descompensación metabólica.



8. Proporcionar indicación del lugar donde debe acudir el paciente en caso de urgencia y de existir un teléfono en donde comunicarse.



Punto de buena práctica

4.7 CONSIDERACIONES GENÉTICAS

4.7.1 DEFECTOS GENÉTICOS Y HERENCIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>La acidemia metilmalónica y propiónica tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, por lo que tanto hombres como mujeres pueden estar afectados. Para que un individuo esté afectado, debe tener cada una de las dos copias del gen con una mutación. Una mutación la heredó del padre y la otra de la madre. Por lo tanto, cuando un paciente tiene una enfermedad con herencia autosómico recesivo se deduce que sus padres son portadores obligados.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Fenton, 2001</i></p>
	<p>Cada padre porta una mutación en una de las dos copias del gen. Los padres son totalmente asintomáticos, aunque tienen la mutación.</p>	<p>IV (Shekelle) <i>Fenton, 2001</i></p>

Los padres de un individuo afectado, deberán de recibir asesoramiento genético por un experto en el área. Se les deberá de otorgar la siguiente información:



- Tienen un 25% de probabilidad (1 de 4) de tener otro hijo igualmente afectado.
- Un 50% de probabilidad de tener hijos portadores al igual que ellos y ser totalmente asintomáticos.
- Un 25% de probabilidad de tener hijos completamente sanos, es decir no afectados y no portadores.

Punto de buena práctica



El médico genetista deberá de explicar la historia natural de la enfermedad, el modo de herencia y el riesgo genético para otros miembros de la familia.

Punto de buena práctica



Debido al modo de herencia de la AMM y la AP, en los padres se establece el diagnóstico de portadores. La asignación del estatus de portador en el resto de los familiares sólo será posible si se cuenta previamente con la identificación de las dos mutaciones patogénicas en el caso índice, mediante un estudio molecular.

**IV
(Shekelle)**
Manoli, 2010
Carrillo-Carrasco N, 2012

Bases moleculares de la AP. La acidemia propiónica se debe a la deficiencia de la enzima propionil-CoA carboxilasa (PCC).

La PCC es una enzima que se localiza en la mitocondria y es dependiente de biotina. La PCC está compuesta de 12 subunidades, seis alfa y seis beta. Las subunidades alfa están codificadas por el gen (*PCCA*) y las beta por el gen (*PCCB*).

La PCC cataliza la conversión de propionil-CoA a D-metilmalonil-CoA. El propionil-CoA es un metabolito común en la vía de degradación de algunos aminoácidos (isoleucina, valina, treonina y metionina), ácidos grasos de cadena impar y colesterol; las bacterias intestinales también son una fuente importante de propionato.

Como consecuencia del defecto enzimático, se produce un bloqueo metabólico y con ello una acumulación de propionil-CoA, que se metaboliza por vías alternas a otros metabolitos, causando además acúmulo de éstos. Además da lugar a la inhibición de la enzima N-acetilglutamato sintetasa y el sistema de transporte mitocondrial de la glicina, ocasionando hiperamonemia e hiperglicinemia.

E

IV
(Shekelle)*Fenton, 2001*
Huang CS, 2010

E

El defecto genético puede estar en el gen *PCCA* o en el gen *PCCB*. El gen *PCCA* se localiza en el cromosoma 13, mientras que el gen *PCCB* está en el cromosoma 3.

IV
(Shekelle)*Yang-Feng, 1985*
Lamhonwah AM, 1986

E

Existe una gran diversidad de mutaciones causantes de la enfermedad, distribuidas a lo largo de los dos genes (heterogeneidad alélica). A la fecha se han reportado más de 80 mutaciones tanto para el gen (*PCCA* como para el *PCCB*). Una de las más frecuentes encontradas en Españoles y Latinoamericanos, es la sustitución del aminoácido glutamina por lisina (p.E168K) para el gen (*PCCB*).

IV
(Shekelle)*Kraus JP, 2012*
Desviat, 2006

E

Bases moleculares de la AMM. Es un error innato del metabolismo del metilmalonato y de la cobalamina. Se caracteriza por un defecto en la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA. La reacción está catalizada por la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa, que requiere de adenosilcobalamina como cofactor.

La AMM puede encontrarse como un defecto aislado o estar combinado con hiperhomocisteinemia y homocistinuria. El último caso se debe a un defecto tanto en el metabolismo de la adenosilcobalamina como de la metilcobalamina. La metilcobalamina es cofactor de la metionina sintasa que es la responsable de la metilación de la homocisteína y con ello la formación de metionina. (Anexo 5.3, Vía metabólica, ver en tablas anexas).

IV
(Shekelle)

Coelho D, 2012

E

Mediante estudios de complementación en células somáticas se han categorizado diferentes formas bioquímicas: si el defecto se encuentra a nivel de la enzima metilmalonil-CoA mutasa, el fenotipo asignado es *mut* del cual se distinguen dos subtipos *mut*^o cuando la deficiencia enzimática es completa y *mut*- si la deficiencia es parcial. Cuando la AMM se debe a un defecto en la síntesis o metabolismo intracelular de la adenosilcobalamina, los fenotipos asignados son: *cbIA*, *cbIB*, *cbIC*, *cbID* (variante 2 y combinada), *cbIF* y *cbIJ* (el grupo de complementación *cbIE* y *cbIG*, no cursan con AMM sólo con hiperhomocisteinemia).

Por todo lo anterior para la AMM existe una gran heterogeneidad genética y puede ser causada por mutaciones en el gen de las enzimas metilmalonil-CoA mutasa (*MUT*), metilmalonil-CoA epimerasa (*MCEE*) ó en alguno de los genes que participan en la síntesis ó metabolismo intracelular de la adenosilcobalamina: *MMAA* (*cbIA*), *MMAB* (*cbIB*), *MMACHC* (*cbIC*), *MMADHC* (*cbID*), *LMBR1* (*cbIF*), *ABCD4* (*cbIJ*).

III
(Shekelle)

Gravel, 1975

Coelho D, 2012

E

Cuando el paciente presenta la AMM aislada, el defecto genético puede ser debido por mutaciones en el gen *MUT*, *MCEE*, *MMAA* (*cbIA*), *MMAB* (*cbIB*) y *MMADHC* (*cbID* variante 2). Cuando el paciente presenta la forma combinada de AMM con hiperhomocisteinemia, el defecto genético se debe a mutaciones en los genes: *MMACHC* (*cbIC*), *MMADHC* (*cbID* variante combinada), *LMBR1* (*cbIF*) o *ABCD4* (*cbIJ*).

IV
(Shekelle)*Manoli, 2010*
*Coelho, 2012***E**

Diferentes reportes han señalado que los pacientes con el fenotipo *cbIC* y *cbID* presentan mejoría con la administración de vitamina B12, mientras que los pacientes con el fenotipo *mut*⁰ no responden. Reportes contradictorios se han encontrado en los pacientes con el fenotipo *mut*⁻, *cbIA* y *cbIB* unos presentan mejoría y otros no.

IV
(Shekelle)*Fowler, 2008***E**

El 60% de los pacientes con AMM aislada presentan mutaciones en el gen *MUT*.

IV
(Shekelle)*Manoli, 2010***E**

El gen *MUT* se encuentra localizado en el cromosoma 6, consta de 13 exones. Se han descrito más de 200 mutaciones patogénicas distribuidas a lo largo de todo el gen.

La mutación p.R108C (cambio de una arginina por una cisteína), ha sido reportada en 6 de 10 pacientes mexicanos con AMM. Una frecuencia elevada de la misma mutación fue reportada en 16 de 27 pacientes de origen hispano. Las mutaciones en el resto de los genes asociados a la AMM tienen una frecuencia menor.

III
(Shekelle)*Worgan, 2006*
*Méndez S, 2012***E**

La confirmación del diagnóstico se lleva a cabo mediante la determinación de la actividad enzimática, estudios de complementación somática y el análisis molecular.

IV
(Shekelle)*Manoli, 2010*
*Carrillo-Carrasco N, 2012***R**

Debido a la gran heterogeneidad genética es difícil realizar un estudio molecular en los pacientes con AP y AMM, sin embargo sería deseable contar con él para conocer la frecuencia y distribución de las mutaciones en nuestra población.

D
(Shekelle)*Manoli, 2010*
Carrillo-Carrasco N, 2012

E

La correlación genotipo-fenotipo es difícil debido a que la mayoría de los individuos afectados son heterocigotos compuestos, por ello la identificación de las mutaciones en el individuo afectado no ayuda a establecer el pronóstico de la enfermedad.

**III
(Shekelle)**

*Worgan LC, 2006
Yi Q, 2011*

E

Aunque la AP y AMM son enfermedades monogénicas presentan expresividad variable, incluso entre los miembros de una misma familia. La variación es a nivel clínico, bioquímico y molecular. Esta variabilidad no sólo depende de la heterogeneidad genética, sino que factores ambientales pueden estar involucrados: ingesta de proteínas, estado catabólico y descompensación metabólica de cada paciente.

**IV
(Shekelle)**

*Fowler, 2008
Miousse IR 2009
Grünert SC 2012
Kraus JP, 2012*

E

El diagnóstico prenatal puede realizarse por amniocentesis entre las 15 y 18 semanas de gestación. Se extrae el ADN de las células del líquido amniótico en búsqueda de las mutaciones previamente identificadas en la familia.

También se puede obtener una muestra de las vellosidades coriónicas entre las 10 a 12 semanas de gestación, para el análisis del ADN y el estudio molecular.

**III
(Shekelle)**

*Pérez-Cerdá C, 2004
Morel CF, 2005
Ottolenghi C, 2010*

E

Debido a que existe una gran heterogeneidad genética y a que la mayoría de las veces no se cuenta con un diagnóstico molecular definitivo, el diagnóstico prenatal se realiza con base en la cuantificación de los metabolitos característicos en el líquido amniótico y en la medición de la actividad enzimática en células de vellosidades coriónicas.

**III
(Shekelle)**

*Pérez-Cerdá C, 2004
Morel CF, 2005
Ottolenghi C, 2010*

E

Es posible el diagnóstico pre-implantacional para la AP y AMM siempre y cuando se disponga de las mutaciones patogénicas en la familia.

**III
(Shekelle)**

Alberola T, 2011

R

Si se dispone del recurso y se cuenta con el diagnóstico molecular definitivo, es decir si se detectaron previamente las mutaciones en el hijo afectado, se deberá de canalizar a los padres al servicio de perinatología para ofrecer diagnóstico prenatal.

**D
(Shekelle)**

*Manoli, 2010
Carrillo-Carrasco N, 2012*

- E** Los expertos recomiendan que antes de proceder a la realización del estudio molecular, se deberá de contar con estudios enzimáticos y/o de complementación somática, que orienten a nivel molecular el lugar del defecto genético, sobre todo para la AMM.
- IV**
[Shekelle]
Fowler, 2008
- E** Terapias en investigación. La terapia génica con virus adeno-asociados, ha resultado efectiva para el tratamiento en modelo murino con AP y AMM. Estudios *in vitro* con aminoglucósidos y PTC124 (Ataluren), han demostrado que pueden ser una terapia potencial para los pacientes con acidemias orgánicas por mutaciones que generan un codón de paro prematuro.
- III**
[Shekelle]
Chandler RJ, 2011
Chandler RJ, 2012
Sánchez-Alcudia, 2012

4.8 REFERENCIAS Y CONTRAREFERENCIAS A DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E El tamiz neonatal es una herramienta muy valiosa de la medicina preventiva, mediante el análisis de diversas sustancias en gotas de sangre recolectadas en papel filtro específico, se pueden detectar oportunamente desde una enfermedad, como fenilcetonuria o hipotiroidismo congénito hasta cerca de medio centenar de enfermedades entre las que se encuentran las acidemias orgánicas congénitas.</p>	<p style="text-align: right;">IV (Shekelle) <i>Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2010</i></p>
<p>E Los programas de tamiz neonatal, deben ser aplicados a todos los recién nacidos, para poder encontrar a los afectados. No es un procedimiento diagnóstico, ya que los sujetos con resultados sospechosos deben someterse a una prueba diagnóstica confirmatoria.</p>	<p style="text-align: right;">IV (Shekelle) <i>Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2010</i></p>
<p>E La prevención de la discapacidad en México se sustenta en la 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" y la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002 "Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento".</p>	<p style="text-align: right;">IV (Shekelle) <i>Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2010</i></p>



El estado es el responsable de diseñar, coordinar, manejar las políticas de un sistema de tamizaje en el recién nacido, que garantice el proceso completo desde la toma del tamiz hasta el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos.

IV
(Shekelle)

*Newborn Screening
Authoring Committee,
2008*



La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Genética Médica recomiendan la optimización del tamizaje neonatal con tecnologías que permitan la detección de más de 29 enfermedades y 25 condiciones tratables.

IV
(Shekelle)

*Newborn Screening
Authoring Committee,
2008*



El proceso de diagnóstico de confirmación o descarte de un recién nacido asintomático, con tamiz neonatal positivo para AMM y AP, se realiza por el pediatra en el segundo nivel de atención médica.

Punto de buena práctica



Los recién nacidos sintomáticos con sospecha clínica deberán atenderse en unidades de cuidados intensivos neonatales en el segundo o tercer nivel de atención médica y el médico tratante indica y realiza los estudios necesarios para confirmar o descartar el caso, deberá iniciar un tratamiento de prueba, previa toma de estudios de confirmación y establecimiento de los criterios de evaluación pre y post intervención.

Punto de buena práctica



El envío de un recién nacido con AMM y AP de un segundo al tercer nivel de atención médica se justifica cuando las condiciones clínicas son de gravedad y se pone en riesgo su vida por deterioro neurológico o necesidad de hemofiltración o hemodiálisis.

Punto de Buena Práctica



La contrarreferencia de tercer al segundo nivel de atención médica debe darse una vez que las condiciones de salud permitan el manejo ambulatorio del paciente, contemplando un plan de tratamiento médico y nutricional completo, previa información entre las unidades médicas que permitan garantizar la compra de los insumos necesarios para la atención médica adecuada en el segundo nivel.

Punto de Buena Práctica

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática Acidemias Orgánicas: Acidemia metilmalónica y propiónica. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en inglés y en español.
- Documentos publicados los últimos 10 años.
- Documentos enfocados a tamizaje, diagnóstico y tratamiento.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Acidemias Orgánicas: Acidemia metilmalónica y propiónica en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados en idioma inglés o español y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizó los términos METHYLMALONIC ACIDAEMIA DIAGNOSTIC TREATMENT. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 9 resultados, de los cuales se utilizaron 9 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
methylmalonic[All Fields] AND acidaemia[All Fields] AND ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("loattrfulltext"[sb] AND "2002/12/21"[PDat] : "2012/12/17"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	9

Segunda Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término methylmalonic and propionic acidemia. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

Sitios Web	# de resultados obtenidos	# de documentos utilizados
http://www.tripdatabase.com/search?criteria=methylmalonic+propionic	48	26
http://www.guidelines.gov/search/search.aspx?term=acidaemia	0	0
http://search.ahrq.gov/search?q=propionic+&output=xml_no_dtd&proxystylesheet=AHRO_GOV&client=AHRO_GOV&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&entqrm=0&entqsp=a&oe=UTF-8&ie=UTF-8&ud=1&exclude_apps=1&site=default_collection	9	1
http://www.rcplondon.ac.uk/search/nodere/methylmalonic%20acidemia	0	0
Total	57	27

Tercera Etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema Acidemias orgánicas: Acidemia metilmalónica y propiónica. Se obtuvo una revisión RS la cual tuvo información relevante para la elaboración de la guía.

5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

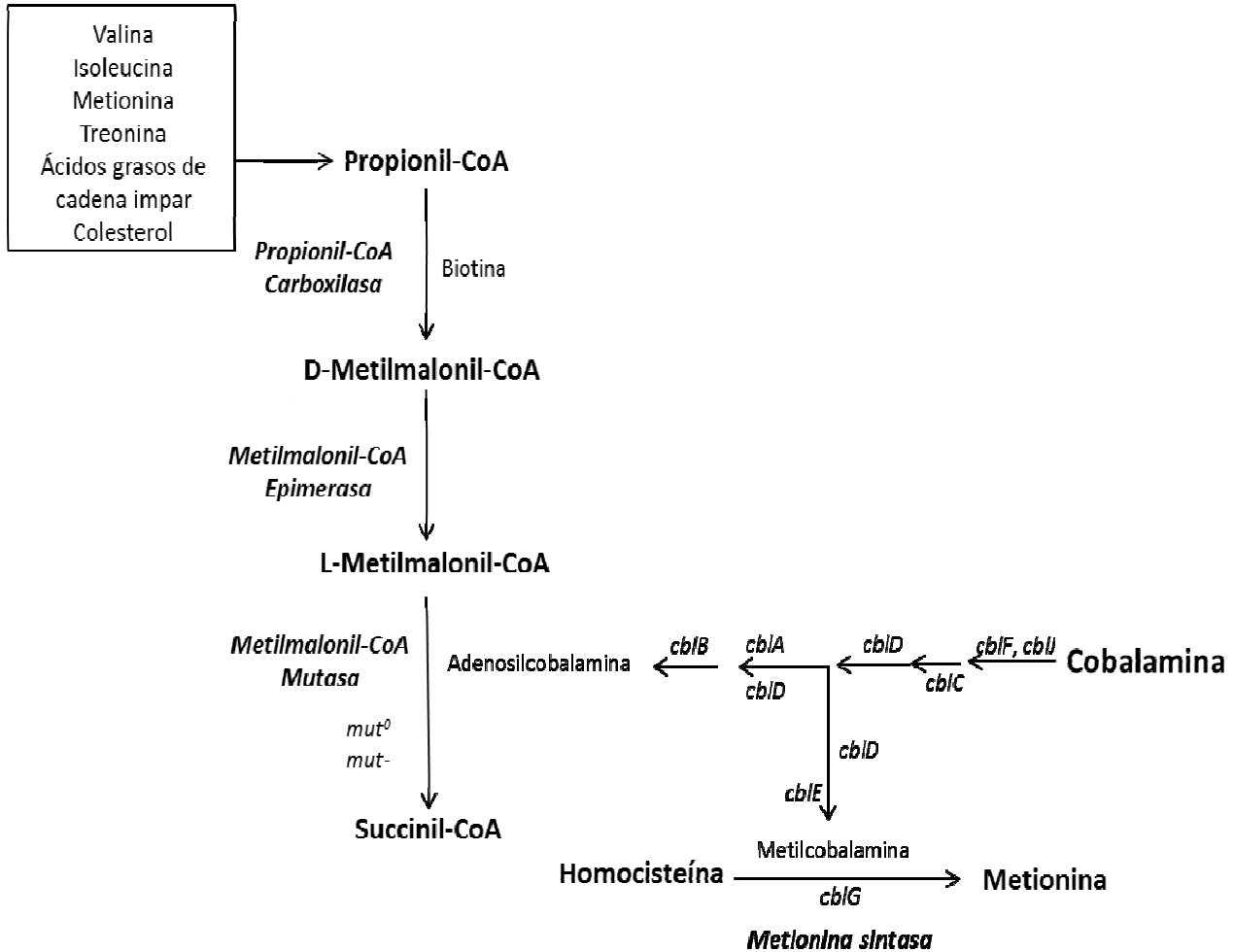
Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 VÍA METABÓLICA: AMINOÁCIDOS VALINA, ISOLEUCINA, METIONINA, TREONINA DIETAS PARA PACIENTES CON ACIDEMIA PROPIÓNICA Y ACIDEMIA METILMALÓNICA

VÍA METABÓLICA: AMINOÁCIDOS VALINA, ISOLEUCINA, METIONINA, TREONINA



A la fecha se han descrito 8 grupos de complementación relacionados con la AMM, cada uno por diferente causa genética. Los grupos *mut⁰*, *mut-*, *cbIA*, *cbIB* y *cbID* variante 2 se asocian a AMM aislada; los pacientes con grupos *cbIC*, *cbID* variante combinada, *cbIF* y *cbII* presentan AMM y Homocistinuria. Los grupos *cbID* variante 1, *cbIE* y *cbIG* sólo presentan hiperhomocistinemia (Mut de mutasa y *cbI* de cobalamina).

Tomado de Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. Nat Genet, 2012; 44(10):1152-1155.

EJEMPLO DE DIETAS PARA PACIENTES CON ACIDEMIA PROPIÓNICA Y ACIDEMIA METILMALÓNICA

TABLA 1. EJEMPLO DE CÁLCULO PARA LA DIETA DEL PACIENTE ACIDEMIA METILMALÓNICA Y PROPIÓNICA 3 MESES DE EDAD, PESO 6 kg			
Recomendación: 720 kcal (120 kcal/kg/día)			
Hidratos de carbono 50%, lípidos 40%, proteínas 10%, aminoácidos indicados			
Nutrimiento	%	kcal	gramos totales o mg
Proteína	10%	72 kcal	18 g
<u>Aminoácidos</u>			
Valina			450 mg (75 mg/kg)
Treonina			450 mg (75 mg/kg)
Metionina			180 mg (30 mg / kg)
Isoleucina			450 mg (75 mg/kg)
HCO	50%	360 kcal	90 g
Lípidos	40%	288 kcal	32 g
Total	100%	720	--

TABLA 1.1 Nutrientes contenidos en los alimentos que se utilizan en la dieta									
Alimento	Cantidad	Isoleucina mg	Metionina mg	Treonina mg	Valina mg	Proteína g	Lípidos g	HCO g	Energía kcal
*Leche humana	900 ml	432	171	477	486	10.1	28.1	62.1	549
**Alimento médico	50 g	0	0	0	0	7.5	4	25.5	175
Total		432	171	477	486	17.6	32.1	87.6	724

*Niveles de aminoácidos en la leche materna. Muñoz M, Ledesma JA. Tablas de valor nutritivo de alimentos. Los alimentos y sus nutrientes. McGraw-Hill ISBN 970-10-3278-0.

** Alimento médico para pacientes con Acidemia metilmalónica y propiónica, de recién nacidos a 7 años 11 meses de edad clave: 010.000.5405.01, publicado en el capítulo 15 de nutriología en el Cuadro Básico de Medicamentos.

TABLA 1.2 HORARIOS DE ALIMENTACIÓN Y ALIMENTOS (PACIENTE 3 MESES DE EDAD, PESO 6 kg) Dieta de 720 kcal. Hidratos de carbono 50%, lípidos 40%, proteínas 10%, modificada en aminoácidos	
HORA/ TIEMPO DE ALIMENTACIÓN	SUGERENCIA
6:00 am, 1ra Toma	150 ml de leche humana 60 ml de alimento médico (10 g de polvo)
9:00 am, 2 da Toma	150 ml de leche humana
12:00 pm, 3ra Toma	150 ml de leche humana. 60 ml de alimento médico (10 g de polvo)
15:00 pm, 4ta Toma	150 ml de leche humana 60 ml de alimento médico (10 g de polvo)
18:00 pm, 5ta Toma	150 ml de leche humana 60 ml de alimento médico (10 g de polvo)
21:00 pm, 6ta Toma	150 ml de leche humana 60 ml de alimento médico (10 g de polvo)

TABLA 2. EJEMPLO DE CÁLCULO PARA LA DIETA. PACIENTE CON ACIDEMIA METILMALÓNICA Y PROPIÓNICA.									
15 MESES DE EDAD, PESO 11 kg									
Recomendación: 1200 kcal Distribución energética: Proteínas 10%, Hidratos de carbono 60%, Lípidos 30%									
Nutriente	%	kcal				gramos totales o mg			
Proteína	10 %	120 kcal				30 g			
<u>Aminoácidos</u>						*			
Isoleucina						622 mg (485 – 735 mg / día)			
Metionina						205 mg (180 – 390 mg / día)			
Treonina						515 mg (415 – 600 mg / día)			
Valina						598 mg (550 – 830 mg / día)			
HCO	60%	720 kcal				180 g			
Lípidos	30%	360 kcal				40 g			
Total	100%	* 1200 kcal				---			
Nutrientes contenidos en los alimentos que se utilizan en la dieta									
1 cucharadita (cdita) = 5 g; 1 cucharada (cda) = 15 g; 1 onza (oz) = 29 ml									
Alimento	Cantidad	Isoleucina mg	Metionina mg	Treonina mg	Valina mg	Proteína g	Lípidos g	Hidratos Carbono g	Energía kcal
Plátano	½ pza	18	6	20	26	0.6	--	12.7	52
Uvas	1 taza	5	19	16	16	0.6	0.6	17.8	58
Guayaba	59 g	18	3	18	17	0.5	0.3	7.0	30
Piña de lata	½ taza	12	12	12	14	0.4	0.4	12.4	99
Zanahoria	½ taza + 3 cditas	36	6	34	40	1.0	0.25	9.03	40
Lechuga romana	2 taza + 18 cditas	150	30	102	120	2.4	--	1.2	24
Chayote	½ taza	32	12	22	40	0.8	--	1.6	16
Puré tomate	3 cdas + 2 cditas	18	5	22	19	1.0	--	1.9	23
Cebolla	¼ taza	29	6	20	19	0.8	--	2.8	26
Arroz	2 cdas + 3 cditas	50	28	42	66	1.0	0.2	23.6	54
Spaguetti	4 cdas	64	32	50	74	1.8	0.2	14.4	54
Papas	68 g	52	20	46	72	1.2	--	11.2	60
Margarina	2 cdas	4	2	3	5	0.2	8.05	--	68
Aceite	2 cdas	0	0	0	0	0	15	--	240
Galletas chispas de chocolate	2 ½ pzas	62	24	48	70	1.6	2.7	20	154
**Alimento médico	60 g	72	--	60	--	15	13	30.6	288
Total		622	205	515	598	28.9	41	167	1286
*Modificado del Protocolo 13. Propionic or methylmalonic Acidemia. En: Acosta P, Yanicelli S. Nutrition Support Protocols 4 ^o ed, 2001. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096 p. 230-261 y Muñoz M, Ledesma JA. Tablas de valor nutritivo de alimentos. Los alimentos y sus nutrientes. McGraw-Hill ISBN 970-10-3278-0.									
** Alimento médico para pacientes con Acidemia metilmalónica y propiónica, de recién nacidos a 7 años 11 meses de edad. Clave: 010.000.5405.01, publicado en el capítulo 15 de nutrición, en el Cuadro Básico de Medicamentos.									

TABLA 2. (CONTINUACIÓN). DIETA. HORARIOS DE ALIMENTACIÓN, EQUIVALENTES Y ALIMENTOS					
Hora	8:00	11:00	14:00	18:00	21:00
Cereales	2	1	1	-	2
Fruta	1	-	1	1	1
Vegetales	-	1	2 ½	-	1
Aceite, grasa	-	1	2	-	1
Azucar	-	-	-	-	-
Alimento medico	20 g	-	20 g	-	20 g
HORA/TIEMPO DE ALIMENTACIÓN	EQUIVALENTES		SUGERENCIA DE MENÚ		
8:00 DESAYUNO	CEREAL 2equivalente FRUTA 1 equivalente ALIMENTO MEDICO		1 taza de Atole de arroz preparado con 10 g de arroz, en agua acompañar con 2 ½ piezas de Galletas con chispas de chocolate ½ pieza plátano (tabasco chico) Alimento medico 20g de polvo en 120 ml de agua		
11:00 COLACION 1	CEREAL 1 equivalente GRASA 1 equivalente VERDURA 1 equivalente		½ taza (32 g) Arroz blanco preparado con 1 cucharada de aceite ½ taza + 3 cucharaditas de zanahoria rallada 1 vaso Agua libre		
14:00 COMIDA	VEGETALES 1½ equivalentes CEREALES 1 equivalente GRASAS 2 equivalentes VEGETALES 1 equivalente FRUTA 1 equivalente ALIMENTO MEDICO		1 taza de sopa caldosa de chayote preparada con 1/2 taza de chayote y 2 cucharadas de pure de tomate. 3 Tortas de Papa al horno, utilizando una papa grande y 2 cucharadas de margarina. 2 tazas de lechuga picado fino Agua de guayaba (2 piezas) Alimento médico 20g de polvo en 120 ml de agua		
17:00 COLACION 2	FRUTA 1 equivalente		1 Taza de Uvas 1 vaso de agua libre		
20:00 CENA	CEREAL 2 equivalente Vegetales 1 equivalente GRASAS 1 equivalente FRUTA 1 equivalente ALIMENTO MEDICO		4 cdas Espagueti preparado con 2 cucharadas de pure de tomate y cebolla 1 Cucharada de aceite ½ taza Piña en almíbar Alimento medico 20 g de polvo en 120 ml de agua		

TABLA 3. EJEMPLO DE CÁLCULO. DIETA DEL PACIENTE CON ACIDEMIA METILMALÓNICA Y PROPIÓNICA									
MUJER 13 AÑOS DE EDAD, PESO 45 kg									
Recomendación: 1600 kcal. Distribución energética: Proteínas 11 %, Hidratos de carbono 59 %, Lípidos 30 %									
Nutrimento	%		kcal		gramos totales o mg				
Proteína	11 %		180 kcal		45 g				
<u>Aminoácidos</u>	/		/		1173 mg (965 – 1470 mg / día)				
Isoleucina					403 mg (390 – 780 mg / día)				
Metionina					993 mg (830 – 1195 mg / día)				
Treonina					1192 mg (1105 – 1655 mg / día)				
Valina									
HCO	59%		944 kcal		236 g				
Lípidos	30%		480 kcal		53 g				
Total	100%		1604 kcal		--				
Nutrientes contenidos en los alimentos que se utilizan en la dieta									
Alimento	Cantidad	Isoleucina mg	Metionina mg	Treonina mg	Valina mg	Proteína g	Lípidos g	HCO g	Energía kcal
Platano	½ pieza	16	11	19	22.5	0.6	0.3	11	48
Papaya	50 g	0	2	0	0	0.3	0	5	21.5
Manzana	100 g	13	3	38	46	0.3	0.3	16.5	70
Guayaba	50 g	0	8	0	0	0.4	0.3	6	28
Zanahoria	100 g	33	4	16	23	0.95	0.15	9.2	47
Elote	50 g	61	30	67	103	1.8	0.7	16.3	78.5
Calabaza	100 g	37	9	27	48	1.8	0.1	3.7	23
Pepino	200 g	50	16	42	56	1.8	0.2	4.8	28
Cebolla	50 g	10	8	13.5	15	0.7	0.1	4.5	22
Jitomate	100 g	20	17	50	47	0.6	0.2	4.3	21
Tortilla	100 g	351	112	240	310	4.6	1.8	47.2	246
Papas	100 g	76	26	75	93	4.1	0.2	17.5	77
Arroz	50 g	148	75	117	204	3.7	0.5	39.4	177
Pan de sal	30 g	128	42	83.7	129	5.05	0.65	31.05	150
Margarina	12 g	11	4.5	7	11.3	0	10	0	88
Aceite	20 g	0	0	0	0	0	20	0	180
Amaranto	10 g	69.5	35	67.5	84	1.29	0.7	6.5	37.7
Azúcar	15 g	0	0	0	0	0	0	13.5	59.4
**Alimento medico	65 g	150	0	130	0	19.5	8.45	22.75	226
Total		1173.5	402.5	992.7	1192	47.49	44.65	259.2	1628.6
*Muñoz M, Ledesma JA. Tablas de valor nutritivo de alimentos. Los alimentos y sus nutrientes. McGraw-Hill ISBN 970-10-3278-0.									
** Alimento médico para pacientes con Acidemia metilmalónica y propiónica, de 8 años o mayores y adultos. Clave: 010.000.5406.00, publicado en el capítulo 15 de nutriología, en el Cuadro Básico de Medicamentos.									

TABLA 3. (CONTINUACIÓN)				
DIETA. HORARIOS DE ALIMENTACIÓN, EQUIVALENTES Y ALIMENTOS				
Hora	8:00	12:00	15:00	19:00
Cereales	2	-	2	2
Fruta	1 ½	1	½	1
Vegetales	-	2	4	-
Aceite, grasa	-	-	2	4
Azucar	1	-	1	-
Alimento medico	20 g		20 g	25 g
HORA/TIEMPO DE ALIMENTACIÓN	EQUIVALENTES		SUGERENCIA DE MENÚ	
8:00 DESAYUNO	FRUTA 1 ½ equivalente ALIMENTO MEDICO CEREAL 1 equivalente	AZUCARES 1 equivalente CEREALES 1 equivalente	1 taza de Atole de guayaba sin leche, preparado con 1 pza de guayaba mediana, agregar 20 g de alimento medico ½taza de papaya con 10 g de amaranto 1 cucharada de azúcar (para el atole) 1 pieza de pan tostado	
12:00 COLACION 1	FRUTA 1 equivalente VERDURA 2 equivalentes		½ pieza de plátano 2 tazas de pepinos con sal y limón 1 vaso de agua libre	
15:00 COMIDA	VEGETALES 1 equivalente CEREALES 2 equivalentes	VEGETALES 3 equivalente GRASAS 2 equivalentes FRUTA ½ equivalente AZUCAR 1 equivalente	1 Taza de sopa caldosa de zanahoria preparada con 1 taza de zanahoria ½ taza de arroz blanco 1 pieza de tortilla 1 taza de calabacitas a la mexicana con ½ taza de elote preparada con ½ taza de jitomate y cebolla 2 cucharadas de margarina (para cocinar) Agua de guayaba (1 pieza de guayaba mediana) con 1 cucharada de azúcar Alimento médico 20 g de polvo en 120 ml de agua	
20:00 CENA	CEREAL 2 equivalente GRASAS 4 equivalentes FRUTA 1 equivalente ALIMENTO MEDICO		1 Taza (100 g) de papas a la francesa 4 Cucharadas de aceite 1 pieza de manzana mediana con 25 g de alimento medico	

**TABLA 4. ALIMENTOS EQUIVALENTES
ACIDEMIA PROPIÓNICA Y ACIDEMIA METILMALÓNICA**

Listas modificadas de Acosta P, Yanicelli S. Protocolo 13. Propionic or methylmalonic Acidemia. Nutrition Support Protocols 4^a ed, 2001. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096 p. 230-261. Traducción Karin Arnold, Zazil Olivares y cols.

NOTA: Revisar cuidadosamente las etiquetas de los productos aquí señalados y respetar las cantidades

Medidas caseras: 1 cucharadita (cuch) = 5 g; 1 cucharada (Cuch) = 15 g; 1 onza (oz) = 29 ml

CEREALES Y TUBÉRCULOS

Alimento	Medida Casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
All Bran ®	1 Cuch	5g	24	11	25	36	0.8	13
Apple Jacks ®	½ taza	13g	27	13	22	35	0.7	50
Arroz Cocido ®	2 Cuch + ¾ cuch	29g	24	14	23	36	0.6	29
Arroz Frito	1 Cuch + 1½ cuch	21g	25	14	21	33	0.5	27
Arroz Instantaneo	2 Cuch + 1 cuch	25g	24	13	20	34	0.6	27
Arroz Integral	2 Cuch + ¾ cuch	25g	25	14	21	36	0.6	32
Bran Flakes ®	2 Cuch+ ¾ cuch	6g	25	10	22	35	0.7	19
Camote en Dulce sin Piel	¼ taza + 1 Cuch	20g	27	13	26	35	0.5	84
Cap'n Crunch	5 Cuch +1½ cuch	13g	27	14	23	35	0.6	53
Cocoa Pebbles ®	¼ taza + 2 Cuch	12g	28	15	26	34	0.5	39
Corn Pops ®	7 Cuch + 1½ cuch	14g	26	16	23	35	0.7	51
Crema de Elote Casera	2 Cuch	11g	22	12	22	32	0.6	23
Cheerios ®	3 Cuch	4g	30	11	22	38	0.6	17
Choco krispies	¼ taza + 1½ cuch	10g	28	15	26	34	0.5	39
Doritos ®	6 piezas	11g	24	11	24	35	0.8	53
Elote Cocido	1 Cuch + 2 cuch	17g	23	12	23	33	0.6	18
Fritos ®	5½ piezas	11g	26	12	26	35	0.7	60
Froot Loops ®	¼ taza + 3 Cuch	12g	29	14	24	37	0.7	49
Fruity Pebbles ®	1/3 taza+ 3½ cuch	13g	28	16	27	34	0.5	53
Galleta emparedado	1½ piezas	17g	27	14	22	32	0.8	82
Galleta Abanico Nabisco ®	4 piezas	22g	28	14	22	32	0.9	107
Galletas con Avena y Pasas	¾ piezas	11g	28	14	23	35	0.7	48
Galletas con Chispas de Chocolate	1¼ pieza	15g	31	12	24	35	0.8	77
Galletas de Animalitos ®	5 piezas	13g	30	15	23	35	0.9	56
Galletas de Higo	1¼ pieza	20g	38	10	21	34	0.8	72
Galletas de Jengibre	2¼ piezas	16g	30	15	24	35	0.9	66
Galletas de Mantequilla con Azúcar	1 pieza	13g	27	14	21	32	0.8	55
Galletas de Vainilla	4 piezas	16g	30	15	23	35	0.9	74

Galletas Marías ®	3 piezas	16g	31	16	24	36	0.9	72
Galletas Oreo ®	1½ pieza	16g	25	12	21	31	0.8	80
Galletas Ritz ®	4 piezas	13g	30	15	23	35	0.9	66
Galletas Ritz ® de Queso	11 piezas	8g	31	15	22	35	0.8	40
Galletas Saladas Premium ®	3 piezas	9g	28	14	22	33	0.8	39
Germen de Trigo con Azúcar	1¼ cuch	3g	24	13	28	34	0.7	12
Germen de Trigo Natural	1 Cuch	2g	25	13	28	34	0.7	9
Golden Grahams ®	¼ de taza + 1 Cuch	12g	29	15	24	36	0.7	47
Granola sin Nuez	2½ cuch	6g	28	10	21	35	0.6	26
Hash Browns	2 Cuch +1 cuch	23g	31	8	33	37	0.7	50
Hojuelas de Avena	1 Cuch	3g	31	11	27	35	0.6	11
Hojuelas de maíz Azucaradas	1/3 taza + 1 Cuch	14g	27	16	24	35	0.7	52
Hojuelas de Maíz Corn Flakes ®	¼ taza + 2 Cuch	8g	27	16	24	35	0.7	33
Honey Nut Corn Flakes ®	¼ taza+ 1 Cuch	11g	28	14	26	35	0.8	47
Honey Nut Cheerios ®	2 Cuch + 1 cuch	6g	27	11	22	34	0.6	21
Macarrones	2 Cuch + ½ cuch	18g	31	16	24	35	0.9	26
Nabisco ®	4 piezas	22g	28	14	22	32	0.9	107

CEREALES Y TUBÉRCULOS

Alimento	Medida Casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Palitos de Pan	1¼ piezas	8g	31	16	25	36	0.9	29
Palomitas con Caramelo	¼ taza + 1 Cuch	4g	27	16	24	35	0.7	42
Palomitas con Mantequilla	¾ taza	7g	27	16	24	35	0.7	31
Palomitas sin Mantequilla (hechas)	14 Cuch + 1½ cuch	2g	27	17	24	36	0.7	21
Papa Hervida sin Piel	3 Cuch + 2 cuch	36g	25	10	22	34	0.6	31
Papa Horneada sin Piel	¼ taza	27g	27	10	23	35	0.6	29
Papas a la Francesa	3 piezas	15g	26	7	28	31	0.6	47
Papas Pringles®	6 piezas	11g	25	9	22	34	0.6	62
Papas Sabritas ®	5 piezas	10g	26	10	23	36	0.6	62
Pasta Cocida	2 Cuch	18g	32	16	25	37	0.9	27
Pretzels	1¼ pieza	6g	28	16	26	34	0.5	23
Puré de Papa con Piel	2 Cuch+ 1½ cuch	31g	27	13	27	35	0.5	32
Puré de Papa sin Piel	1 Cuch + 2 cuch	34g	28	14	28	37	0.6	36
Raisin Bran ®	2 Cuch+ 1½ cuch	9g	27	11	23	35	0.8	28
Ramen	1 Cuch + 2 cuch	17g	29	15	23	34	0.9	37
Rice Krispies ®	¼taza+1Cuch+½cuch	8g	29	16	28	35	0.5	32

Ritz-Bitz® con Queso	11½ Piezas	8g	31	15	22	35	0.8	40
Smacks	¼ taza + 1½ cuch	11g	28	14	26	35	0.8	47
Special K®	1 Cuch + 2¼ cuch	3g	29	16	28	35	0.5	32
Trix®	¼ taza + 3 Cuch	12g	26	14	23	35	0.6	46
Twinkies®	2/3 pieza	28g	31	16	25	36	0.8	101
Wheaties®	¼ taza	7g	27	12	23	34	0.7	25
FRUTAS								
Alimento	Medida Casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Aguacate	1 Cuch + 1½ cuch	7g	15	8	14	21	0.4	35
Ciruela	½ taza	83g	13	5	13	16	0.7	45
Ciruela pasa	2½ piezas	21g	11	5	12	14	0.5	50
Durazno	¼ taza	64g	8	7	12	16	0.3	43
Fresas	½ taza + 1 Cuch	28g	12	1	16	15	0.5	25
Guayaba	2/3 taza	59g	18	3	18	17	0.5	30
Jugo de Ciruela	3/8 taza (3oz)	96ml	12	5	13	14	0.6	68
Jugo de Naranja	5/8 (5oz)	156ml	9	5	11	14	0.9	65
Kiwi	1/3 pieza	25g	7	6	10	14	0.2	15
Mango Picado	1/3 taza	54g	10	3	10	14	0.3	35
Melón Chino	1/3 taza	53g	15	3	13	15	0.5	18
Melón Verde	½ taza + 2 Cuch	35g	15	3	14	15	0.5	37
Naranja	¼ pieza	33g	8	7	5	13	0.3	15
Papaya	1 taza	140g	11	3	15	14	0.9	55
Pasitas	2 Cuch	6g	5	19	16	16	0.6	54
Pera	½ taza + 3 Cuch	38g	13	6	11	16	0.4	67
Piña	½ taza	127g	12	12	12	14	0.4	99
Plátano	¼ pieza	29g	9	3	10	13	0.3	26
Sandía	9 Cuch + 1½ cuch	32g	18	6	26	15	0.6	30
Toronja	¼ taza	57g	10	1	6	16	0.4	18
Uvas Verdes	½ taza	80g	4	18	14	14	0.5	57
VERDURAS								
Alimento	Medida Casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Apio crudo	10 Cuch + 1½ cuch	26g	16	4	15	21	0.5	13
Berenjena Cocida	½ taza	48g	17	4	14	21	0.4	13
Berenjena Cruda	¼ taza + 3 Cuch	12g	17	4	14	21	0.4	9
Brócoli	1 Cuch + 1½ cuch	15g	17	5	14	20	0.4	4
Calabacita	¼ taza + ¾ Cuch	16g	16	6	11	20	0.4	10
Cebolla Cocida	¼ taza + 3 Cuch	31g	29	6	20	19	0.8	26
Cebolla Cruda	7 Cuch + 1½ cuch	25g	32	8	21	20	0.9	26
Chayote	¼ taza + ¾ cuch	16g	16	6	11	20	0.4	10
Col Cocida	1/3 taza	49g	24	5	16	20	0.5	10
Col Cruda	½ taza + 1½ cuch	12g	23	5	16	19	0.5	9
Col de Bruselas	¾ de pieza	16g	16	4	14	18	0.4	6
Coliflor Cocida	3 Cuch	21g	15	5	14	19	0.4	5
Coliflor Cruda	3 Cuch	6g	14	5	14	19	0.4	5
Champiñones cocidos	¼ taza + 2 cuch	8g	18	8	20	20	0.4	5
Chícharos	2 ½ Cuch	8g	16	7	17	19	0.4	7
Chícharos con Zanahoria	1 Cuch + 1½ cuch	5g	17	7	17	20	0.5	7
Espinaca Cocida	1 Cuch	4g	16	6	14	18	0.3	3
Espinaca Cruda	3 Cuch + 1½ cuch	4g	18	7	15	20	0.4	3

Jitomate Crudo Picado	7 Cuch + 1½ cuch	28g	18	7	19	19	0.8	16
Jugo V8	taza 5 ½ oz	165ml	20	5	23	20	1.0	32
Lechuga Picada	1/3 taza + 3 Cuch	8g	25	5	17	20	0.4	4
Pepino	1 taza + 2 Cuch	39g	20	5	18	20	0.6	15
Puré de Jitomate	3 Cuch + 2 cuch	19g	18	5	22	19	1.0	23
Salsa Catsup	2 Cuch	10g	19	22	21	19	0.6	33
Zanahoria Cocida	¼ taza + 1½ cuch	43g	18	3	17	20	0.5	20
Zanahoria Cruda	1/3 taza + 1½ cuch	46g	19	3	17	20	0.5	20
GRASAS								
Alimento	Medida Casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Aceite de Maíz	1 Cuch	14g	0	0	0	0	0	120
Aceitunas Verdes	2 piezas	10g	5	2	4	6	0.1	12
Aderezo mil Islas	1½ cuch	7g	5	2	4	5	0.1	29
Crema no Láctea	2 cuch	10g						
Mantequilla	2 cuch	10g						
Margarina	1 Cuch	9g	4	2	3	5	0.1	68
Mayonesa	1½ cuch	7g	5	2	4	5	0.1	50
Salsa Tartara	1 cuch	5g	4	2	3	5	0.1	25

Alimentos A								
Alimento	Medida Casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Coco seco con Azúcar	1½ cuch	2g	3	2	3	5	0.1	12
Coco seco sin Azúcar	½ cuch	1g	2	1	2	4	0.1	6
Jarabe de Chocolate (Hershey's®)	¾ cuch	5g	3	1	3	5	0.1	10
Jugo de Lima	½ taza (4oz)	120ml	4	1	4	5	0.3	26
Jugo de Limón	3/8 de taza (3oz)	90ml	4	2	5	6	0.4	19
Jugo de Mandarina	¼ de taza (2oz)	60ml	3	1	4			
Jugo de Manzana	1 taza (8oz)	240ml	5	0	5	5	0.1	116
Limonada	2 tazas (16½ oz)	508ml	5	0	5	5	0.5	203
Fécula de maíz	3 Cuch + 1½ cuch	11g	4	2	4	5	0.1	114
Mermelada	1 Cuch + ¾ cuch	8g	3	3	2	5	0.1	62
Miel	2 Cuch	14g	4	0	2	4	0.1	128
Néctar de Papaya	11/16 taza (5½ oz)	173ml	3	2	5	5	0.3	98
Néctar de Pera	½ taza (4oz)	120ml	4	1	4	5	0.1	75
Quick® (Chocolate)	1 cuch	3g	3	1	3	5	0.1	11
Congeladas								
Naranja	1/3 pieza	24g	2	2	2	4	0.1	23
Piña	½ pieza	37g	5	4	4	6	0.1	35
Fresa	1 pieza	74g	4	0	7	6	0.2	60
Nieve de Frutas	2 Cuch+ 1 cuch	9g	3	2	2	5	0.1	36
Friut Roll-Ups®	1 pieza	14g	4	1	5	5	0.2	55
Gelatina	1 Cuch	15g	3	2	4	6	0.2	9
Malvavisco	1 pieza	8g	2	1	3	4	0.2	26
M & M®	1 pieza	1g	3	1	2	3	0.1	4
Pasas con Chocolate	1 pieza	1g	3	2	3	4	0.1	6
Raspado de Naranja	1½ cuch	6g	4	2	3	5	0.1	8
Sorbete								
Durazno	1Cuch+ 1 cuch	20g	3	2	4	5	0.1	20
Piña	2 Cuch	10g	4	3	4	5	0.1	29
Fresa	3 Cuch	15g	4	0	5	5	0.3	43
Manzana en Almíbar	¼ taza + 1 Cuch	21g	5	1	5	5	0.1	43
Manzana Cocida en Puré	2 Cuch	4g	4	1	4	5	0.1	26
Manzana	½ pieza	69g	6	1	5	6	0.1	41
Relleno para pastel								
Manzana	1/3 taza + 1 Cuch	32g	4	1	4	5	0.1	107
Cereza	2 Cuch + 1½ cuch	13g	4	2	4	5	0.2	41
Durazno	1 Cuch + 2 cuch	9g	3	2	3	4	0.1	30
Fresa	2 Cuch	10g	4	0	5	5	0.2	34

Alimentos B								
Alimento	Medida Casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Aceite de Maíz	1 Cuch	14g	0	0	0	0	0	120
Aderezo de Vinagreta	1 Cuch	5g	0	0	0	0	0.0	70
Azúcar Blanca	1 Cuch	12g	0	0	0	0	0.0	48
Azúcar Morena	1 Cuch	14g	0	0	0	0	0.0	52
Caramelo Macizo	3 piezas	15g	0	0	0	0	0.0	58
Gatorade ®	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	30
Gomitas	10 piezas	20g	0	0	0	0	0.0	69
Jelly Beans	6 piezas	17g	0	0	0	0	0.0	62
Jugo de Arándano	½ taza (4oz)	120ml	1	0	1	1	0.0	72
Kool-Aid ® con Azúcar	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	49
Miel de Maíz (Karo)	1 Cuch	20g	0	0	0	0	0.0	58
Miel de Maple	1 Cuch	20g	0	0	0	0	0.0	50
Quick ® Polvo (Fresa)	1 Cuch	3g	0	0	0	0	0.0	33
Root Beer	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	50
Tang ® Polvo (Naranja)	¼ taza	16g	1	0	1	1	0.0	187
Tapioca Seca	1 Cuch	10g	1	1	1	2	0.1	36
Refresco								
Coca-Cola ®	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	50
Coca Light ®	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	0
Dr. Pepper ®	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	50
Ginger Ale ®	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	41
Uva	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	53
Lima-Limón	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	49
Naranja	½ taza (4oz)	120ml	0	0	0	0	0.0	60

CEREALES								
Medida casera	Peso (g/ml)	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Avena 1a. Etapa	2 Cuch + 1 ½ cuch	36	23	13	21	35	0.6	20
Arroz	2 Cuch	7	25	17	17	34	0.6	27
Mixtos	4 Cuch	60	23	15	20	35	0.7	46

FRUTAS								
Alimento	Medida casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
1a Etapa								
Plátano	1 Cuch + 2 cuch	25	7	5	7	15	0.3	25
Duraznos	6 ½ Cuch	79	11	6	11	15	0.6	34
Peras	8 Cuch	115	12	9	12	15	0.5	66
Cirulela pasa	6 Cuch	88	11	4	9	15	0.9	89
2a Etapa								
Plátano	3 Cuch + ¾ cuch	25	10	5	7	15	0.3	22
Duraznos	6 ½ Cuch	79	11	6	11	15	0.6	51
*Puré de Manzana	¼ taza + 2 Cuch	115	13	7	12	15	0.7	89
3a Etapa								
Duraznos	5 Cuch + 2 cuch	94	11	8	12	15	0.7	60
Frutas Mixtas	8 Cuch	115	12	7	8	15	0.5	72
Peras	6 Cuch + 1 ½ cuch	94	11	6	8	15	0.5	70

VERDURAS								
Alimento	Medida casera	Peso (g/ml)	ILE (mg)	MET (mg)	THR (mg)	VAL (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
1a Etapa								
Zanahoria	¾ taza + 2 cuch	67	15	7	15	20	0.6	23
Chayote	3 Cuch + 1 cuch	53	22	9	15	20	0.4	18
2a Etapa								
Chicharo	1 Cuch + 2 cuch	22	29	9	31	35	0.7	11
Zanahoria	4 Cuch + 2 cuch	67	15	7	15	20	0.5	20
Ejotes	2 Cuch + 1 ½ cuch	34	15	7	15	20	0.4	10

Listas modificadas de Acosta P, Yanicelli S. Protocolo 13. Propionic or methylmalonic Acidemia. Nutrition Support Protocols 4^a ed, 2001. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096 p. 230-261. Traducción Karin Arnold, Zazil Olivares y cols.

TABLA 5. NUTRIMENTOS PROMEDIO EN LOS GRUPOS DE ALIMENTOS EQUIVALENTES Y PLAN DE ALIMENTACIÓN EN PACIENTES CON ACIDEMIA METILMALÓNICA Y ACIDEMIA PROPIÓNICA

NUTRIMENTOS PROMEDIO EN LOS GRUPOS DE ALIMENTOS EQUIVALENTES						
ALIMENTOS	ILE mg	MET mg	TRE mg	VAL mg	PROTEINA g	ENERGIA kcal
CEREALES	25,00	10,00	25,00	35,00	0,70	30,00
FRUTAS	10,00	5,00	10,00	15,00	0,50	55,00
VERDURAS	15,00	5,00	15,00	20,00	0,50	10,00
GRASAS	5,00	2,00	5,00	5,00	0,10	30,00
ALIMENTOS A	4,00	2,00	4,00	5,00	0,10	65,00
ALIMENTOS B	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	55,00
FORMULA LIBRE INICIO	100,00	0,00	50,00	0,00	20,00	350,00
FORMULA LIBRE SEGUIMIENTO	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	340,00
Modificadas de Acosta P, Yanicelli S. Protocolo 13. Propionic or methylmalonic Acidemia. Nutrition Support Protocols 4 ^a ed, 2001. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096 p. 230-261. Traducción Karin Arnold, Zazil Olivares y cols.						

(IMPRIMIR EL PLAN DE ALIMENTACIÓN DE LAS SIGUIENTES DOS HOJAS PARA LOS PACIENTES, EN ELLA PODRÁ USTED HACER LA PRESCRIPCIÓN DE LA DIETA)

Dieta de _____ kcal

Proteína: _____ g

Isoleucina: _____ Metionina: _____ Treonina: _____ Valina: _____

DESAYUNO (Horario: _____)

_____ equivalentes de Cereales

_____ equivalentes de Verduras

_____ equivalentes de Fruta

_____ equivalentes de Alimentos A

_____ equivalentes de Alimentos B

Alimento médico _____ g en _____ ml

COLACION (Horario: _____)

_____ equivalentes de _____

_____ equivalentes de _____

COMIDA (Horario: _____)

_____ equivalentes de Cereales

_____ equivalentes de Verduras

_____ equivalentes de Fruta

_____ equivalentes de Alimentos A

_____ equivalentes de Alimentos B

Alimento médico _____ g en _____ ml

COLACIÓN (Horario: _____)

_____ equivalentes de _____

_____ equivalentes de _____

CENA (Horario: _____)

_____ equivalentes de Cereales

_____ equivalentes de Verduras

_____ equivalentes de Fruta

_____ equivalentes de Alimentos A

_____ equivalentes de Alimentos B

Alimento médico _____ g en _____ ml

2

Cuch= Cucharada de 15 g cuch= cucharadita 5g

CEREALES

*Arroz cocido2 Cuch + 3/4 cuch

*Camote en dulce sin piel 1/4 taza + 1 Cuch

*Corn pop.....8 Cuch

*Corn flakes.....1/4 taza + 2 Cuch

*Cheerios3 Cuch

*Choco krispies1/4 taza + 1 Cuch

*Froot Loops.....1/4 taza + 3 Cuch

*Elote cocido.....1 Cuch + 2 cuch

*Galletas Marías 3 piezas

*Galletas Ritz 4 piezas

*Granóla sin nuez2 1/2 Cuch

*Hojuelas de maíz azucaradas.....1/3 taza + 1 Cuch

*Macarrones2 Cuch + 1/2 Cuch

*Palitos de pan1 1/4 pieza

*Palomitas mantequilla3/4 taza

*Papa hervida s/piel4 Cuch

*Papa horneada1/4 taza

*Pasta cocida.....2 Cuch

*Puré de papa2 Cuch

VERDURAS

*Brócoli.....1 1/2 Cuch

*Calabacita1/4 taza

*Cebolla cocida1/4 taza + 3 Cuch

*Col1/2 taza + 1 1/2 Cuch

*Coliflor3 Cuch

*Champiñones1/4 taza + 2 Cuch

*Chicharos2 1/2 Cuch

*Espinaca cocida1 Cuch

*Espinaca cruda.....3 1/2 Cuch

*Jitomate picado7 1/2 Cuch

*Lechuga1/3 taza + 3 Cuch

*Pepino1 taza + 2 Cuch

*Puré de jitomate3 Cuch

*Salsa Cátsup2 Cuch

*Zanahoria cocida1/4 taza + 1 Cuch

3

Cuch= Cucharada de 15 g cuch= cucharadita 5g

FRUTAS

*Aguacate 1 1/2 Cuch

*Ciruela1/2 taza

*Ciruela pasa..... 2 1/2 pieza

*Durazno 1/4 taza

*Fresas 1/2 taza + 1 Cuch

*Guayaba 2/3 taza

*Jugo Naranja 150 ml

*Kiwi 1/3 pza

*Mango picado 1/3 taza

*Melón chino 1/3 taza

*Melón verde 1/2 taza + 2 Cuch

*Naranja 1/4 pieza

*Papaya 1 taza

*Pasitas 2 Cuch

*Pera..... 1/2 taza + 3 Cuch

*Piña 1/2 taza

*Plátano 1/4 pieza

*Sandía 9 1/2 Cuch

*Toronja 1/4 taza

*Uvas verdes1/2 taza

ALIMENTOS A

*Coco seco..... 1 Cuch

*Jugo manzana industrial..... 240 ml

*Maicena 3 1/2 Cuch

*Mermelada 1 1/2 Cuch

*Miel 2 Cuch

*Néctar de pera 120 ml

*Pudín de chocolate 1 1/2 Cuch

*Salsa BBQ 1 Cuch

*Nieve de frutas 2 1/2 Cuch

*Gelatina 1 Cuch

4

Cuch= cucharada de 15 g cuch= cucharadita 5g

ALIMENTOS B

- *Aceite de maíz 1 Cuch
- *Aderezo de vinagreta 1 Cuch
- *Azúcar 1 Cuch
- *Caramelo macizo 3 piezas
- *Gomitas 10 piezas
- *Jugo de arándano 120 ml
- *Miel de maíz 1 Cuch
- *Miel maple 1 Cuch

ALIMENTO MÉDICO:

- Respetar siempre la cantidad indicada en cada tiempo de alimentación.
- Conoce la etiqueta del alimento médico que se te esta dando.

5

SE RECOMIENDA:

- No consumir alimentos de origen animal, si no están indicados en tu dieta.
- No consumir leguminosas (frijol, haba, lenteja, garbanzo), si no están indicados en tu dieta.
- No tener ayunos prolongados. Respeta los horarios de alimentación, no saltar ninguno.
- Ve siempre las etiquetas de los productos.
- Conoce la cantidad de proteínas de las diferentes marcas de los cereales para que decidas cuál comprar, ya que existe una gran variabilidad.
- Come solo los equivalentes indicados en tu dieta.
- Evita preparaciones como capeados o empanizados ya que generalmente contienen huevo. Evitar postres a base de leche o huevo.



Instituto Mexicano del Seguro Social

6

Instituto Mexicano del Seguro Social



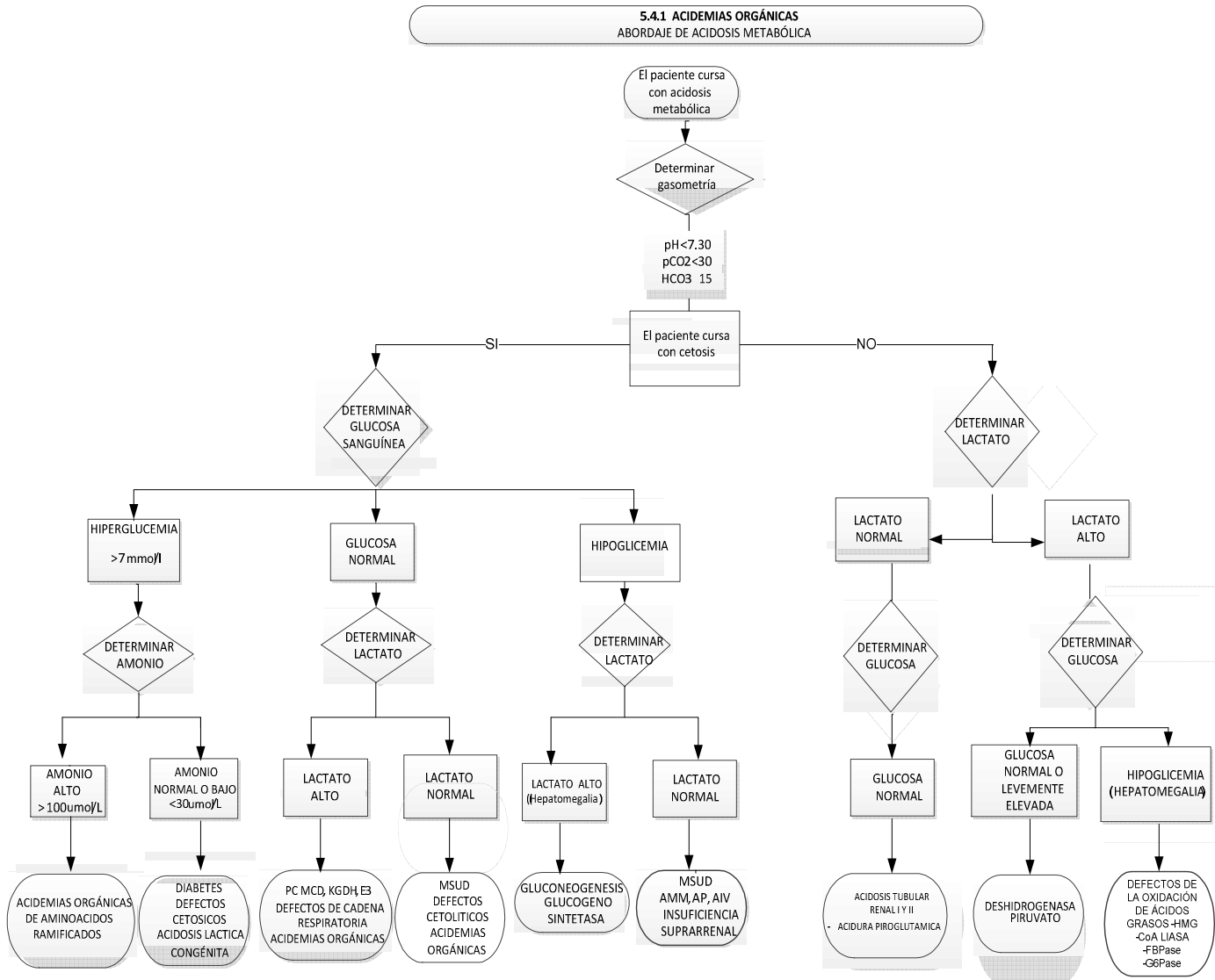
Plan de alimentación
Acidemia metilmalónica
y Acidemia propiónica

Datos del paciente

Nombre: _____
 Edad: _____ Talla: _____
 Peso actual: _____
 Diagnóstico: _____
 Fecha: _____

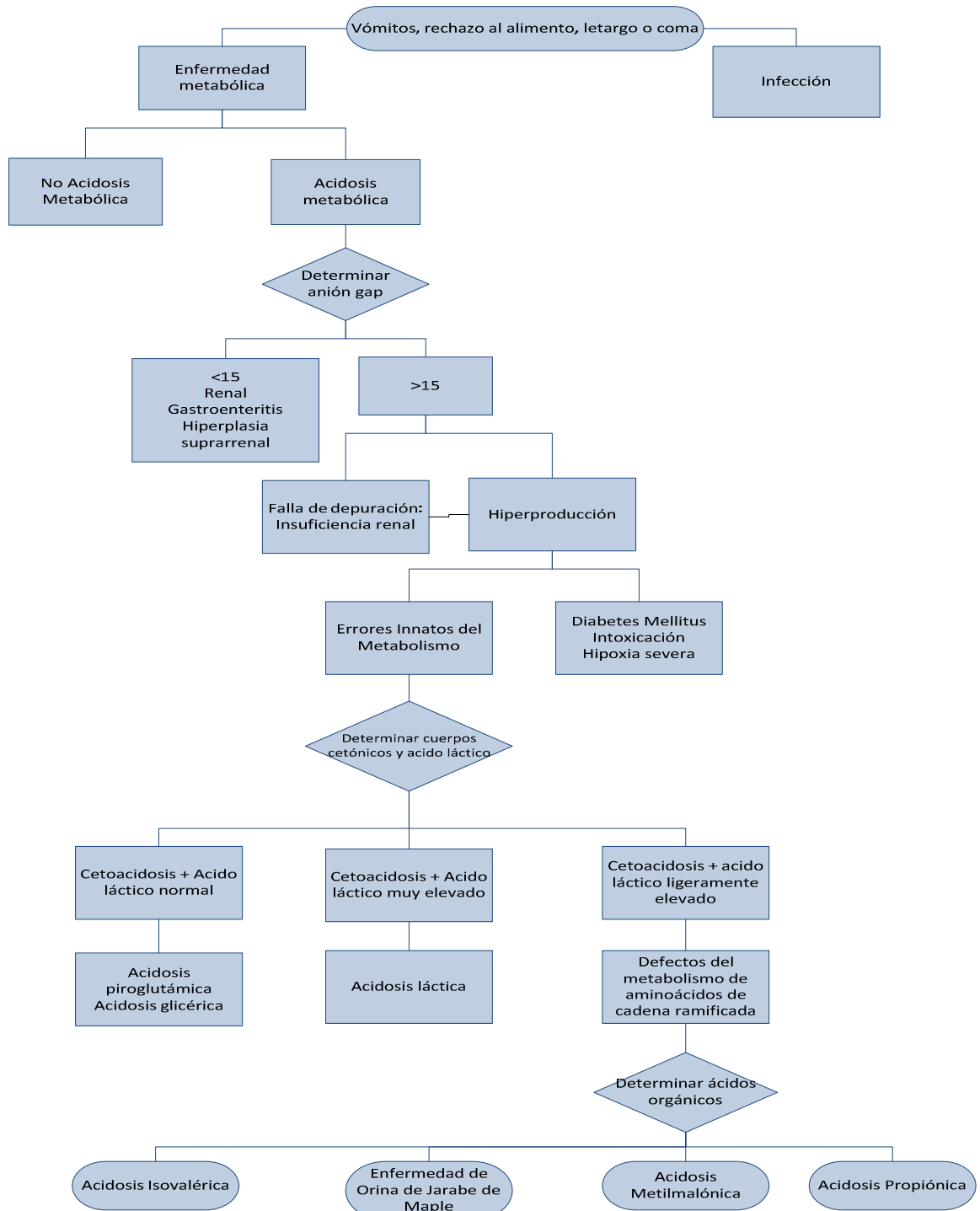
1

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO



Adaptado de Ogier H, Dionisi-Vici C, Wendel U, In Saudubray Jm, van de Berghe G, Walter JH editores Inborn Metabolic Diseases 5th ed. Germany: Springer Medizin; 2012. p 278-296

**5.4.2
SINTOMATOLOGIA EN PACIENTES CON ACIDEMIAS ORGÁNICAS**



Adaptado de Ma. D. Luch Fernández Pediatr Integral 2002;6(8):687-698

5.5 TABLA DE MEDICAMENTOS

Algunos medicamentos indicados en el tratamiento de pacientes con Acidemia Metilmalónica y Acidemia Propiónica			
Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación
030.000.5234.00	Biotina	10 mg/día	Comprimido o cápsula 5 mg
010.000.1708.00	Hidroxicobalamina	1 mg/día	Ampolleta o frasco ampula, 100 µg/2 ml
010.000.2169.00	L-carnitina	100-300 mg/kg/día	IV
010.000.2171.00	L-carnitina	100-300 mg/kg/día	VO
010.000.5405.00	Alimento médico para pacientes con AMM y AP, de recién nacidos a 7 años 11 meses de edad	Según indicación del especialista	VO
010.000.5406.00	Alimento médico para pacientes con AMM y AP, de 8 años o mayores y adulto	Según indicación del especialista	VO
010.000.1308.00 010.000.1308.01 010.000.1310.00	Metronidazol	Adultos: 500 a 750 mg cada 8 horas por 10 días.	VO. Tableta 500 mg. Envase con 20 o 30 tabletas
Los medicamentos que se encuentran en este cuadro son los publicados en el Cuadro Básico de Medicamentos			

6. GLOSARIO

Tamiz neonatal: es una prueba sencilla que se le realiza al recién nacido en sangre seca colectada en papel filtro del día 3 al 5 de vida, en búsqueda de enfermedades metabólicas congénitas que son asintomáticas al nacimiento o que los síntomas son comunes a muchas enfermedades y que por su baja prevalencia los clínicos no identifican fácilmente.

Acidemia orgánica: grupo de enfermedades metabólicas congénitas en donde un defecto enzimático causa un bloqueo en una vía metabólica y acúmulo de ácidos en los líquidos corporales.

Alimento Médico: alimento formulado para consumo o administración bajo supervisión. El alimento médico se utiliza para tratar enfermedades específicas, cuyos requerimientos son diferentes a los nutricionales.

Recién nacido asintomático: recién nacido sano que nunca presentó signos asociados a acidemia orgánica.

Recién nacido sintomático: recién nacido con datos clínicos de enfermedad, rechazo al alimento, vómito, letargia,

Carnitina ò 3-hidroxi-4-trimetilaminobutirato: conocida también como L-carnitina o levocarnitina, es sintetizada en el hígado, los riñones y el cerebro a partir de dos aminoácidos esenciales, la lisina y la metionina. La carnitina es un derivado aminoácido y tiene múltiples funciones fisiológicas en varias vías metabólicas principales. Desempeña una función crucial en el metabolismo intermedio de los ácidos grasos, el transporte a través de las membranas mitocondriales y en la extracción de los metabolitos acumulados.

Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC): La cromatografía es un método físico de separación, basado en la distribución de los componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil.

Detoxificación de metabolitos tóxicos: consiste en unir el metabolito tóxico a otra sustancia y generar un complejo no tóxico.

Homocisteína (HC): es un aminoácido azufrado que desempeña un papel importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular y es sintetizado como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina adenosil transferasa (MAT).

McKusick: El Catálogo McKusick es una base de datos sobre genes humanos y diversos trastornos genéticos, editado por el Dr. Víctor A. McKusick y otros autores.

Propionil-CoA carboxilasa (PCC): es un heteropolímero compuesto por dos tipos de subunidades y codificadas por los genes *PCCA* y *PCCB*, respectivamente.

Metionina, treonina, valina e isoleucina (MTVI): Aminoácidos.

Detoxificación de metabolitos tóxicos: consiste en unir el metabolito tóxico a otra sustancia y generar un complejo no tóxico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta P, Yanicelli S. Protocolo 13. Propionic or methylmalonic Acidemia. En Nutrition Support Protocols 4 ed. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096: 2001 p. 230-261.
2. Alberola TM, Bautista-Llácer R, Vendrell X, García-Mengual E, Pardo M, Vila M, et al. Case report: birth of healthy twins after preimplantation genetic diagnosis of propionic acidemia. *J Assist Reprod Genet*, 2011; 28(3): 211-216.
3. Barsotti RJ. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr* 2001; 138: S11-S20.
4. Boulat O, Gradwohl M, Matos V, Guignard JP, Bachmann C. Organic acids in the second morning urine in a healthy Swiss paediatric population. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(12): 1642-1658.
5. Campos D. Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas en tándem: principales biomarcadores. *Rev Med Chile* 2011; 139:1356-1364.
6. Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic Acidemia.. *GeneReviews*TM [Internet] In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. Washington Seattle 1993. Consultado el 18 de diciembre de 2012 en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
7. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Tamiz Neonatal: Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo. Lineamiento Técnico. Secretaría de Salud, México 2010. Disponible en www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx
8. Chandler RJ, Chandrasekaran S, Carrillo-Carrasco N, Senac JS, Hofherr SE, Barry MA, Venditti CP. Adeno-associated virus serotype 8 gene transfer rescues a neonatal lethal murine model of propionic acidemia. *Hum Gene Ther*, 2011; 22(4): 477-481.
9. Chandler RJ, Venditti CP. Pre-clinical efficacy and dosing of an AAV8 vector expressing human methylmalonyl-CoA mutase in a murine model of methylmalonic acidemia (MMA). *Mol Genet Metab*, 2012; 107(3): 617-619.
10. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105 (1): 16-25. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.026.
11. Chapman, KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K,c, Nicholas Ah Mew a, Jill Franks d, Eddie Island e, Dietrich Matern f, Loren Pena g,Brittany Smith d, V. Reid Sutton h, Tiina Urv i, Charles Venditti i, Anupam Chakrapani et al., Acute management of propionic acidemia, *Mol. Genet. Metab*, 2012; 105(1): 16-25. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.026. Epub 2011 Sep 24.
12. Cifuentes Y, De la Hoz I, Bermúdez M, Arteaga C. Acidemia orgánica (propionica) en un neonato detectada por espectrometría de masas en tándem. *Biomédica* 2008; 28:10-1.
13. Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet*, 2012; 44(10): 1152-1155.
14. Cornejo E Verónica, Colombo C Marta, Durán S Gloria, Mabe S Paulina, Jiménez M Mónica, De la Parra C Alicia et al . Diagnóstico y seguimiento de 23 niños con acidurias orgánicas. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2002 Mar [citado 2013 Feb 25] ; 130(3): 259-266. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002000300003&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872002000300003.
15. Desviat LR, Clavero S, Perez-Cerdá C, Navarrete R, Ugarte M, Perez B. New splicing mutations in propionic acidemia. *J Hum Genet*, 2006; 51(11): 992-997.
16. Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead W, Hannon H, Grag UC, Lo FS, Bennet MJ. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Follow-Up Testing for metabolics Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry. Executive Summary. *Clinical Chemistry* 2009; 55(9):1615-1626.
17. Fenton, WA; Rosenberg, LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism in: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS y Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York. McGraw-Hill, 2001. p. 2165-2194.

18. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2008; 31: 350-360.
19. Gómez M, Danglot-Banck C, Vega-Franco L. Pautas para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *Rev Mex Pediatr* 2006; 73 (3): 139-147.
20. Gómez-López, Ruiz-Pons, Sánchez-Valverde, Dalmau-Serra, Martínez-Pardo. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP*. Segunda edición. Ergon SA. 2010. p. 365-370. Consultado el 18 de Diciembre de 2012 en <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/aminoacidos.pdf>
21. Gravel RA, Mahoney MJ, Ruddle FH, Rosenberg LE. Genetic complementation in heterokaryons of human fibroblasts defective in cobalamin metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975; 72(8): 3181-3185.
22. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, Meissner T, Lindner M, Ensenauer R, Santer R, Bodamer OA, Baumgartner MR, Brunner-Krainz M, Karall D, Haase C, Knerr I, Marquardt T, Hennermann JB, Steinfeld R, Beblo S, Koch HG, Konstantopoulou V, Scholl-Bürgi S, van Teeffelen-Heithoff A, Suormala T, Sperl W, Kraus JP, Superti-Furga A, Schwab KO, Sass JO. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inher Metab Dis*, 2012; 35(1): 41-49.
23. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, Möslinger D, Mussner K, Plecko B, Scholl-Bürgi S, Sperl W, Rostásy K, Karall D. Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics*, 2009; 40 (3):120-125.
24. Hauser NS, Manoli I, Graf JC, Sloan J, Venditti CP. Variable dietary management of methylmalonic acidemia: metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(1): 47-56.
25. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res*, 2007; 62 (2): 225-230.
26. Huang CS, Sadre-Bazzaz K, Shen Y, Deng B, Zhou ZH, Tong L. Crystal structure of the alpha(6)beta(6) holoenzyme of propionyl-coenzyme A carboxylase. *Nature*, 2010; 466 (7309): 1001-1005.
27. Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28(4): 457-465.
28. Jouvett P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM, Hubert P. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(5): 461-5. Epub 2006 Aug 29 <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0265-2>.
29. Jung B, Rimmel T, Le Goff, Chanques G, Corne P, Jonquet O, Muller L, Jean-Yves Lefrant, Guervilly C, Papazian L, Allaouchiche B, Jaber S. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy a prospective, multiple-center study. *Crit Care* 2011; 15(5): R238.
30. Kraus JP, Spector E, Venezia S, Estes P, Chiang PW, Creadon-Swindell G, Müllerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, Meissner T, Lindner M, Ensenauer R, Santer R, Bodamer OA, Baumgartner MR, Brunner-Krainz M, Karall D, Haase C, Knerr I, Marquardt T, Hennermann JB, Steinfeld R, Beblo S, Koch HG, Konstantopoulou V, Scholl-Bürgi S, van Teeffelen-Heithoff A, Suormala T, Ugarte M, Sperl W, Superti-Furga A, Schwab KO, Grünert SC, Sass JO. Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients. *J Inher Metab Dis*, 2012; 35(1): 51-63.
31. La Marca G, Malvagía S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zamarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2007; 53: 1364-1369.
32. Lamhonwah AM, Barankiewicz TJ, Willard HF, Mahuran DJ, Quan F, Gravel RA. Isolation of cDNA clones coding for the alpha and beta chains of human propionyl-CoA carboxylase: chromosomal assignments and DNA polymorphisms associated with PCCA and PCCB genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83 (13): 4864-8.
33. Lubrano R, Elli M, Rossi M, Travasso E, Raggi C, Barsotti P, et al. Renal transplant in methylmalonic acidemia: could it be the best option? *Pediatr Nephrol*, 2007; 22 (8): 1209-1214.
34. Lluch-Fernández. Tratamiento y seguimiento clínico-bioquímico de las principales acidemias orgánicas. *Pediatr Integral* 2002; 6(8): 687-698.
35. Manoli I, Venditti CP. Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug 16 [Updated 2010 Sep 28]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>

36. Marquard J, El Scheich T, Klee D, Schmitt M, Meissner T, Mayatepek E, et al. Chronic pancreatitis in branched-chain organic acidurias -a case of methylmalonic aciduria and an overview of the literature. *Eur J Pediatr*, 2011; 170(2): 241-5.
37. Mc Guire PJ, Melia L, Diaz A, Raymond K, Larkin A, Wasserstein M, Sansaricq. Combined liver–kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: A case report and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2008 ; 93(1): 22–29.
38. Mellon AF , S A Deshpande, J C Mathers, K Bartlett Effect of oral antibiotics on intestinal production of propionic acid. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 169–172. <http://public.health.oregon.gov/LaboratoryServices/NewbornScreening/Documents/mmab-12.pdf>
39. Méndez S, Vela-Amieva M, Vazquez Arellano A, Ibarra I, Flores M. Análisis de mutaciones en el gen de la metilmalonil CoA mutasa en diez pacientes mexicanos con acidemia metilmalónica. *Rev Inv Clin* 2012; 64: 255-261.
40. Miousse IR, Watkins D, Coelho D, Rupar T, Crombez EA, Vilain E, Bernstein JA, Cowan T, Lee-Messer C, Enns GM, Fowler B, Rosenblatt DS. Clinical and molecular heterogeneity in patients with the cblD inborn error of cobalamin metabolism. *J Pediatr*, 2009; 154(4): 551-556.
41. MMWR, Impact of Expanded Newborn Scening. United States 2008; 19: 57(37); 1112-1115. Consultado en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5737a2.htm>
42. 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): 160-171.
43. Muñoz de Chávez M, Ledesma JA, Chávez A, Pérez-Gil Fernando, Mendoza E, Castañeda J, Calvo C, Castro I, Sánchez C, Avila A. Tablas de valor nutritivo de los alimentos. Edición Internacional. 2002. Pg. 174-177.
44. Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; Feb 15;2:CD006659. doi: 10.1002/14651858.CD006659.pub3.
45. Newborn Screening Authoring Committee Newborn Screening Expands: Recommendations for Pediatricians and Medical Homes—Implications for the System. *Pediatrics* 2008; 121: 192-217. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-3021. Consultado en <http://pediatrics.aappublications.org/content/121/1/192.full.html>
46. Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic Acidaemia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 508–512.
47. O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, Pao M, Gropman A, Baker EH, et al. Neurocognitive Phenotype of Isolated Methylmalonic Acidemia. *Pediatrics*. 2012; 129 (6): e1541-1551.
48. Ottolenghi C, Abermil N, Lescoat A, Aupetit J, Beaugendre O, Morichon-Delvallez N, et al. Gestational age-related reference values for amniotic fluid organic acids. *Prenat Diagn*, 2010; 30(1): 43-48.
49. Patil VS, Jaikhani R., Trivedi DJ, Kulcarni SP, Sagare AA, Mudaraddi R, Bargale A. Screening for aminoacidurias and organic acidurias in patients with metabolic or neurologic manifestations. *Biomedical Research* 2012; 23(2): 253-258
50. Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet (Part A)* 2012; 158A: 1641–1646.
51. Pérez-Cerdá C, Pérez B, Merinero B, Desviat LR, Rodríguez-Pombo F, Ugarte M. Prenatal diagnosis of propionic acidemia. *Prenat Diagn*, 2004; 29: 962-964.
52. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de mas de 30 días. 2 ed. Madrid 2007.
53. Radmanesh A, Zaman T, Ghanaati H, Molaei S, Robertson RL, Zamani AA. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatr Radiol*, 2008; 38 (10): 1054-1061.
54. Ramos Boluda E, Pascual Marcos MJ. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 81-95.
55. Ruiz Pons M. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo 2ª edición 2007, DRUG FARMA, S. L.

56. Sánchez-Alcudia R, Pérez B, Ugarte M, Desviat LR. Feasibility of nonsense mutation readthrough as a novel therapeutical approach in propionic acidemia. *Hum Mutat*, 2012; 33(6): 973-980.
57. Santillán-Aguayo E, Revilla-Estivil N, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez, Guillén-López S, Ibarra-González I, Monroy-Santoyo S, Rodríguez-Schmidt R, Vela-Amieva M. Tratamiento de urgencia de la acidemia metilmalónica. *Acta Pediatr Mex* 2012; 33(1): 48-51.
58. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, 2001: 1327-1403.
59. Saudubray JM, Van der Berghe G, Walter JH. *Inborn Metabolic Diagnosis and Treatment*. 5th edition. Springer Editorial. Germany 2012.
60. Scholl-Bürgi S, Haberlandt E, Gotwald T, Albrecht U, Baumgartner Sigl S, Rauchenzauner M, Rostásy K, Karall D. Stroke-Like Episodes in Propionic Acidemia Caused by Central Focal Metabolic Decompensation. *Neuropediatrics*, 2009; 40 (2): 76-81.
61. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Ah Mew N, Sutton VR, MacLeod E, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol. Genet. Metab*, 2012; 105 (1): 10-15.
62. Seashore MR. The Organic Acidemias: An Overview. 2001 Jun 27 [Updated 2009 Dec 22]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/>
63. Shotelersuk V, Srivuthana S, Suttipong Wacharasindhu, Dhamcharee V, Jaruratanasirikul S, Pangkanon S, Kaewpaluek V y Aroonparkmongkol S. Establishing gas chromatography –mass spectrometry to diagnose organic acidemias in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31 (3): 566-570.
64. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia, *Mol. Genet. Metab*, 2012; 105 (1): 26-33.
65. Sutton V. Reid, Kimberly A, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar M, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia, *Mol. Genet Metab*. (2011). doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.034. Consultado en <http://www.oaenews.org/pdf/2011-PA-Chronic.pdf>
66. Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH, Bresson JL, Lyonnet SL, Reed PJ, Saudubray JM, Leonard JV, Halliday The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidaemias. *Eur J Pediatr*. 1990 Aug; 149(11): 792-796.
67. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Olivares-Sandoval Z, Méndez-Cruz S, Arnold-Almaráz K, Pérez-Andrade M, Ortíz-Cortéz J, Rivera-Quintero J, Morales-González R, Gamboa-Cardiel S, Velázquez-Arellano A. Características clínicas y bioquímicas de pacientes mexicanos con acidemia metilmalónica. *Bol Med Hosp Infant*. 2003; 60: 380-388.
68. Vargas C, Wajner M. Acidurias orgánicas: diagnóstico y tratamiento. *Revista AMRIGS, Porto Alegre* 2001; 45(1,2): 77-82.
69. Vela-Amieva M, Jiménez-Sánchez G, Cicerón-Arellano I, Velázquez-Arellano A. Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. México: Academia Mexicana de Pediatría, parte D, libro 4: 1998.
70. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, Feldon SE, Arnold GL, Eggenberger E, et al. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol*, 2009; 147 (5): 929-933. Consultado el 18 de Diciembre de 2012 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19243738>.
71. Worgan LC, Niles K, Tirone JC, Hofmann A, Verner A, Sammak A, Kucic T, Lepage P, Rosenblatt DS. Spectrum of mutations in mut methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype. *Hum Mutat*, 2006; 27(1): 31-43.
72. Yang-Feng TL, Floyd-Smith G, Nemer M, Drouin J, Francke U. The pronatriodilatin gene is located on the distal short arm of human chromosome 1 and on mouse chromosome 4. *Am J Hum Genet*, 1985; 37(6): 1117-1128.
73. Yannicelli S. Nutrition therapy of organic acidaemias with amino acid-based formulas; Emphasis on methylmalonic and propionic acidaemia. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 281-87.
74. Yi Q, Lv J, Tian F, Wei H, Ning Q, Luo X. Clinical characteristics and gene mutation analysis of methylmalonic aciduria. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2011 Jun; 31(3): 384-389.
75. Zwickler T, Haegi G, Riderer A, Hörster F, Hoffman G, Burgard P y Kölker S. Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: wich bioquimical parameters are discriminative? *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 797-806.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del Hospital General de México y al Hospital General de San Juan del Río, por su colaboración en la validación interna de esta guía.

Se agradece a quienes han contribuido con sus opiniones y a quienes han contribuido a mejorar la calidad de atención de los pacientes con errores innatos del metabolismo.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Dra. Irma Hortensia Fernández Gárate	Titular de la coordinación de Programas Integrados de Salud. IMSS
Dra. Juan Inés de la Cruz Morales García	Jefa de Área. Prevención de Enfermedades al Nacimiento y Tamiz Neonatal, Coordinación de Programas Integrados de Salud, Unidad de Salud Pública. IMSS
Dr. Antonio Velázquez Arellano	Unidad de Genética de la Nutrición. Instituto de Investigaciones Biomédicas
Dra. Dulce Rocío Munguía Cobos	Jefa del Servicio de Pediatría Hospital General Regional 46, Delegación Jalisco. IMSS
Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE. IMSS
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE. IMSS

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de Área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador