

# Guía de Trabajos Prácticos de Aula: Acidurias Orgánicas: La importancia de su Pesquisa

Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia-UNSL



MATERIAL DIDÁCTICO  
PARA ESTUDIANTES  
2024

# SERIE DIDÁCTICA: MATERIAL DIDÁCTICO PARA ESTUDIANTES

## Guía de Trabajos Prácticos de Aula **Acidurias Orgánicas: La importancia de su Pesquisa**

**Curso Optativo de Grado**

Licenciatura en Bioquímica

Autores

Dra. Lorena NAVIGATORE FONZO

Dra. Ethel LARREGLE

Dra. Silvia VARAS



FACULTAD DE QUÍMICA, BIOQUÍMICA Y FARMACIA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN LUIS

2024

## RESPONSABLES DE LA PUBLICACIÓN

Decano

*Dra. Sebastián ANDUJAR*

*Secretaria Académica*

*Dra. Mónica OLIVELLA*

*Comisión de la Serie Didáctica:  
Material Didáctico para Estudiantes*

Coordinadora

*Dra. Yamina DÁVILA*

Integrantes

Departamento de Biología

Mg. Karina Ethel MARCHEVSKY

Dra. María Beatriz NÚÑEZ

Departamento de Bioquímica

*Dra. Verónica FILIPPA*

*Dra. Ethelina CARNELUTTI*

Departamento de Farmacia

*Dra. Cecilia PERALTA*

*Dra. Ana VICARIO*

Departamento de Química

*Dr. José A. BOMBASARO*

*Dra. Cinthya A. MAGALLANES NOGUERA*

Edición

*Secretaría de Investigación, Vinculación y Extensión*

## **SUMARIO**

La publicación periódica Serie Didáctica ha sido creada en el ámbito de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (Ordenanza N° 008/07-CD) con el fin de proporcionar material de estudio a los estudiantes de las Carreras de grado impartidas en la Facultad.

Actualmente, la SERIE DIDÁCTICA: MATERIAL DIDÁCTICO PARA ESTUDIANTES (Resolución N°269/16) ofrece guías de Trabajos Prácticos de Laboratorio y de campo, guías de resolución de problemas, material teórico, propuestas de estudio dirigidos y comprensión de textos, entre otros materiales, elaborados por el cuerpo docente de las diferentes Áreas de Integración Curricular de la Facultad. Estas producciones didácticas significan un aporte para cubrir necesidades académicas acordes al enfoque de cada asignatura o que no se encuentran habitualmente en bibliografía específica. Las mismas están disponibles en la página de la UNSL (<http://www.fqbf.unsl.edu.ar/mde.html>) lo que facilita la accesibilidad por parte de los estudiantes, docentes y comunidad educativa en general, garantizando la calidad de la visualización y la amplia difusión del material publicado en este sitio. De igual modo, la Serie Didáctica realiza una extensión invitando a docentes y alumnos de diferentes niveles educativos a participar, crear, producir y utilizar este espacio fomentando así el vínculo entre esta Institución y la comunidad.

En nuestra opinión, es de vital importancia producir y compartir el conocimiento con los estudiantes y la sociedad. De este modo, se tiende a facilitar los procesos de enseñanza y de aprendizaje y la transmisión de una idea directriz de conducta humana y científica, fortaleciendo los vínculos entre docentes-alumnos-conocimientos y sociedad.

Dado que la presente SERIE DIDÁCTICA resulta de la participación de numerosos actores, ante los posibles errores humanos y cambios en la ciencia, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación del material didáctico garantizan íntegramente que la información sea precisa o completa.

**INDICE**

Presentación de curso	1
PRÁCTICO DE AULA N° 1: Aciduria glutárica tipo I	2
PRÁCTICO DE AULA N° 2: Aciduria metilmalónica (mut 0 y mut-)	
Aciduria metilmalónica: Cbl A y Cbl B	6
PRÁCTICO DE AULA N° 3: Aciduria Isovalérica	9
PRÁCTICO DE AULA N° 4: Aciduria propiónica	12
PRÁCTICO DE AULA N° 5: Exposición de Seminarios	14
Bibliografía	15

## Presentación de Curso

**Nombre del Curso Optativo:** Acidurias Orgánicas: la Importancia de su Pesquisa

Este curso comprende el estudio de las acidurias orgánicas y la importancia de su inclusión en los programas de pesquisa neonatal. Su contenido incluye las vías catabólicas de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) además del catabolismo de la lisina, triptófano e hidroxilisina y su regulación. La fisiopatología, genética, diagnóstico (bioquímico, enzimático y genético) y tratamiento de las acidurias orgánicas. Impacto del screening neonatal de las acidurias orgánicas a nivel mundial. Importancia de incluir estas patologías en el Programa obligatorio de pesquisa neonatal.

**Tipo de Asignatura:** Este curso es de carácter optativo para los alumnos de Carrera Licenciatura en Bioquímica. Forma parte del Área Temática Optativa dentro de la malla curricular. Posee un crédito horario total de 50 h y semanal de 10 h, distribuidos en 4 horas de Prácticos Aula, y 6 horas de clases teóricas y seminarios.

**Fundamentación del Curso:** las acidurias orgánicas generalmente se presentan con hiperamonemia, acidosis metabólica, hipoglucemia y cetonuria. Un diagnóstico en las primeras 24-48 h es vital para lograr prevenir secuelas crónicas como el retraso físico/mental. Actualmente en nuestro país estas patologías no forman parte del Programa de Pesquisa neonatal obligatorio (Ley Nacional 26279/2007), lo que retrasa su diagnóstico. Debido a que la forma de presentación temprana es inespecífica y letal, es imprescindible diagnosticar estas patologías en el recién nacido, ya que los pacientes que sobreviven al período neonatal verán afectada su calidad de vida debido a la gran variedad de complicaciones que presentan estas afecciones. De allí que este curso optativo intenta ser un aporte para la formación de los futuros bioquímicos en la pesquisa neonatal.

**Práctico de Aula N° 1**  
**Aciduria glutárica tipo I (OMIM: 231670)**

**Objetivos:**

- Comprender la fisiopatología de la Aciduria glutárica tipo I.
- Entender las relaciones entre las diferentes vías metabólicas involucradas.

**Introducción:**

**1. Definición**

La aciduria glutárica tipo I es un desorden metabólico de herencia autosómica recesiva causada por el déficit de la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH) que interviene en la vía metabólica del catabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano. Esta enzima localizada en la matriz mitocondrial, cataliza la deshidrogenación del glutaril CoA y del glutaconil CoA a crotonil CoA. Esta deficiencia enzimática produce una acumulación de ácido glutárico, ácido 3OH–glutárico, ácido glutacónico y glutarilcarnitina en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR). Estos compuestos son neurotóxicos, ya que afectan al metabolismo energético neuronal y los mecanismos de neurotransmisión cerebral. Se definen dos subgrupos de pacientes: bajos o altos excretores de ácido glutárico en orina.

**2. Clínica**

Los niños afectados pueden permanecer casi asintomáticos en las primeras etapas de su vida, aunque los signos neurológicos como irritabilidad y nerviosismo, suelen estar presentes. Por lo general, la enfermedad se presenta como un episodio encefalopático agudo normalmente desencadenado por fiebre, vacunaciones o intervenciones quirúrgicas, caracterizado por hipotonía, pérdida del control de la cabeza y convulsiones, seguidas de opistótono, rigidez y distonía.

Bioquímicamente, los altos excretores de ácido glutárico presentan macrocefalia que suele estar presente desde al nacimiento o desarrollarse en el primer semestre de vida, junto con atrofia cerebral. Los bajos excretores no presentan macrocefalia y presentan una tomografía axial computarizada normal.

**3. Diagnóstico**

El screening neonatal se hace por detección de un aumento de la glutarilcarnitina (C5-DC) en muestra de sangre impregnada en papel, por espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

La confirmación se realiza por cuantificación de ácidos orgánicos (ácidos glutárico, glutacónico y 3-hidroxi glutárico) en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS).

La actividad enzimática de la glutaril-CoA-deshidrogenasa se realiza en fibroblastos de piel. El diagnóstico genético se hace estudiando el gen GCDH, que codifica la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa y está localizado en el cromosoma 19 (19p13.2).

La mayoría de los estudios de laboratorio de rutina, incluidos los electrolitos séricos y el pH, son normales, excepto durante la fase aguda, cuando la hipoglucemia, cetonemia y cetonuria, hiperamonemia y la enfermedad hepática parenquimatosa pueden aparecer.

#### 4.Tratamiento

Administrar una dieta baja en lisina y reducida en triptófano, suplementado con carnitina y riboflavina.

#### Actividades:

##### CASO CLINICO

Paciente: Niña de 1 año, primera hija de padres consanguíneos.

Antecedentes:

✓ Embarazo normal y parto a término.

✓ Buen crecimiento y desarrollo.

Ingreso:

Comienza su enfermedad dos días después de una diarrea aguda, acompañada con pérdida de conciencia, crisis convulsiva generalizada tónica, movimientos distónicos principalmente bucolinguo-faciales y de las extremidades, irritabilidad y alteraciones extrapiramidales.

Datos de laboratorio:

Hemograma:

✓ hemoglobina 9,8 g/dl (VN=10,7-13,8 g/dl)

✓ glóbulos blancos 11.900 elementos/mm<sup>3</sup> (VN=5500-18.000 elementos/mm<sup>3</sup>)

✓ plaquetas 377.000 elementos/mm<sup>3</sup> (VN=150.000-400.000 elementos/mm<sup>3</sup>)

✓ creatininemia 0,39 mg/dl (VN=0,30-0,76 mg/dl)

✓ ionograma: • Na 141 mEq/l (VN=135-145 mEq/l) • K 4,3 mEq/l (VN=3,5-5 mEq/l) • Ca 1,2 mmol/l (VN=1-1,13 mmol/l)

✓ glucemia 69 g/l (VN= 50-90 g/l)

✓ gasometría venosa:

• pH 7,36 (VN= 7,35-7,45)

Funcional y enzimograma hepático:

- ✓ bilirrubina total 0,24 mg/dl (VN= 0,20-1,00 mg/dl)
- ✓ bilirrubina directa 0,03 mg/dl (VN= 0,00-0,20 mg/dl)
- ✓ bilirrubina indirecta 0,21 mg/dl,
- ✓ AST 123 U/l (VN= 5-45 U/l)
- ✓ ALT 101 U/l (VN= 7-40 U/l),
- ✓ gamaglutamiltranspeptidasa 28 U/l (VN= 5-32 U/l)
- ✓ fosfatasa alcalina 479 U/l (VN= 30-300 U/l)
- ✓ lactato deshidrogenasa (LDH) 601 U/l (VN= 130-300 U/l)
- ✓ colinesterasa 9.183 mU/ml (VN= 4.600-14.400 mU/ml)

Examen de orina:

- ✓ límpida,
- ✓ ácida,
- ✓ densidad 1020,
- ✓ sin elementos anormales,

Estudio bacteriológico del LCR estéril,

- ✓ Ácido láctico de LCR normal,

Electroencefalograma (EEG): sufrimiento cerebral difuso

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo: normal,

Ácidos orgánicos urinarios:

- ✓ aumento del ácido 3-hidroxi-glutárico y ácido glutárico,
- ✓ carnitina plasmática:
  - total: 32 mol/l (VN 46-70 mol/l);
  - libre: 25 mol/l (VN 41-58 mol/l);
  - libre %: 78 % (VN 80-90 %).

Tratamiento instaurado en el inicio:

Anticonvulsivantes, antivirales (Aciclovir) por 72 h, corticoides (Metilprednisolona), que se suspende al establecerse el diagnóstico definitivo

Tratamiento luego del diagnóstico:

Dieta hipercalórica, hipoproteica, Riboflavina, L-carnitina. Al alta se advierte al pediatra tratante sobre la importancia del tratamiento preventivo con glucosa intravenosa, líquidos y electrolitos ante eventuales estados hipercatabólicos a fin de evitar mayor daño neurológico.

1) ¿Qué diferencias observa en la presentación de la acidemia glutárica tipo I (AGI) con respecto a otras acidemias orgánicas? Compare:

- manifestaciones neurológicas
- acidosis metabólica
- cetosis
- hipoglicemia
- aumento de ácido láctico

2) ¿Qué factores desencadenan la aparición de la sintomatología en pacientes con la forma clásica de AGI? ¿Cuáles son las características clínicas de esta presentación?

3) ¿Por qué puede observarse una deficiencia secundaria de carnitina en la presentación de la AGI? ¿Cómo es la relación esterificada/libre? ¿Qué observa al evaluar este parámetro en el caso presentado?

4) ¿Qué parámetros bioquímicos están indicando un compromiso hepático en el caso presentado? Explique

5) ¿Qué parámetros bioquímicos se encuentran específicamente alterados en la AGI? ¿Cómo se confirma el diagnóstico?

6) ¿Cuál es el tratamiento recomendado? ¿Por qué?

7) ¿Cuál es la incidencia de esta patología? ¿Cree que es importante investigar la presencia de la patología en los hermanos sanos? ¿Por qué?

## Práctico de Aula N° 2

### Aciduria metilmalónica (mut 0 y mut-) (OMIM: 251000)

### Aciduria metilmalónica: Cbl A y Cbl B (OMIM: 251100; 251110)

#### Objetivos:

- Comprender la patogénesis de la Aciduria metilmalónica.
- Analizar las relaciones con el ciclo del ácido cítrico y su impacto en la fisiopatología

#### Introducción:

##### 1. Definición

La acidemia metilmalónica (AMM) es un desorden metabólico de herencia autosómica recesiva causado por una deficiente actividad de la enzima metilmalonil-CoA mutasa o su cofactor Adenosilcobalamina (forma activa de la vitamina B12). Las deficiencias en la translocasa de la cobalamina para la mitocondria (CblA) o en la adenosilreductasa (CblB) comprometen la síntesis de adenosilcobalamina y consecuentemente la actividad de la metilmalonil-CoA mutasa.

La enzima metilmalonil-CoA mutasa es responsable de la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, un intermediario del ciclo del ácido cítrico durante el metabolismo oxidativo de la valina, la isoleucina, la metionina, la treonina, el colesterol y los ácidos grasos de cadena impar.

##### 2. Clínica

La acidemia metilmalónica, por defecto en la enzima metilmalonil-CoA mutasa, se subdivide en dos formas clínicas: la mut 0, con una ausencia total de función enzimática y mut-, en que la enzima presenta un defecto de estabilidad y afinidad para la adenosilcobalamina. Las mut 0 se presentan en el 80% de los casos con síntomas en la primera semana de vida, como letargo, retraso del crecimiento, vómitos recurrentes, deshidratación, dificultad respiratoria, hipotonía y acidosis metabólica grave, acompañado de hipoglucemia, hiperamonemia y daño neurológico progresivo. Los signos y síntomas hematológicos son neutropenia, trombocitopenia, anemia con o sin megaloblastosis, alteración de inmunidad celular y humoral e infecciones recurrentes. Las formas mut- son más suaves y los síntomas surgen después del primer mes de vida.

Defectos en el metabolismo intracelular de las cobalaminas presenta una clínica similar a los déficits de metilmalonil-CoA mutasa.

### 3. Diagnóstico

El cribado se hace por detección de un aumento de la propionilcarnitina (C3) y de los cocientes propionil/acetilcarnitina (C3/C2) y propionil/palmitoilcarnitina (C3/C16) en muestra de sangre impregnada en papel, por espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Falsos positivos pueden ocurrir debido a déficit materno de vitamina B12.

La confirmación se hace por cuantificación de ácidos orgánicos (ácidos metilmalónico, metilcítrico, 3-OH-propiónico y propionilglicina) en orina mediante GC/MS.

La actividad enzimática de la metilmalonil-CoA mutasa se determina en fibroblastos de piel.

El diagnóstico genético se realiza estudiando del gen MUT (6p12.3), que codifica la metilmalonil-CoA mutasa, y los genes MMAA (4q31.1-2) y MMAB (12q24.1), responsables de las variantes cblA y cblB.

### 4. Tratamiento

Restringir la ingesta de proteínas y dar suplementos de libres de precursores de aminoácidos de cadena ramificada. Además, se debe administrar L-carnitina, vitamina B12 y antibióticos.

#### Actividades:

##### CASO CLINICO

Paciente: Lactante masculino de 3 meses, hijo de padres sanos, sin antecedentes de consanguinidad, ni patología familiar. Embarazo normal. Desde el nacimiento presenta hipotonía muscular generalizada, balbucea y no presenta sostén cefálico.

Datos de laboratorio:

- ✓ Leucocitos: 5.000/mm<sup>3</sup>
- ✓ Hemoglobina: 6 g/dl
- ✓ Hematocrito: 17,4%
- ✓ Plaquetas: 123.000/mm<sup>3</sup>
- ✓ Frotis de sangre periférica: glóbulos rojos con anisocitosis, macrocitosis e hipocromía, glóbulos blancos y plaquetas disminuidas.
- ✓ Los estudios de glucemia, creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos, TSH, bilirrubinas y transaminasas, dieron resultados normales.
- ✓ Cromatografía de ácidos orgánicos por orina: elevada excreción de Ácido Metilmalónico y presencia de Metilcitrato.
- ✓ Nivel de Vitamina B12 se encontró disminuido.

Tratamiento:

Se instaura el tratamiento con Cianocobalamina 1 mg IM día por 10 días y se continuó vía oral. Se indicó inicio de fórmula libre de leucina, isoleucina, valina, metionina y treonina, suplemento de carnitina.

- 1) ¿Qué parámetros bioquímicos son sugestivos de una acidemia metilmalónica?
- 2) ¿Por qué puede observarse la presencia de anemia en el paciente?
- 3) ¿Qué parámetros bioquímicos se encuentran específicamente alterados en la acidemia metilmalónica? ¿Cómo se confirma el diagnóstico?
- 4) En el tratamiento, ¿por qué se recomienda la administración de carnitina?
- 5) ¿Cuál es la incidencia y el pronóstico de esta patología en el estado neonatal?
- 6) Proponga un algoritmo para el diagnóstico de esta aciduria orgánica.

**Práctico de Aula N° 3**  
**Aciduria Isovalérica (OMIM: 251000)**

**Objetivos:**

- Comprender la fisiopatología de la Aciduria isovalérica.
- Analizar las relaciones con otras vías metabólicas que participan

**Introducción**

**1. Definición**

La aciduria isovalérica es causada por una deficiencia de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa, que cataliza la conversión de isovaleril-CoA en 3-metilcrotonil-CoA, en la ruta del metabolismo de la leucina. La deficiencia enzimática ocasiona un acúmulo intracelular de isovaleril-CoA, con la aparición de metabolitos característicos en los pacientes afectados como el ácido isovalérico libre, ácido 3-hidroxi isovalérico, isovalerilglicina y isovalerilcarnitina.

**2. Clínica**

Se pueden distinguir tres formas de presentación clínica de la aciduria isovalérica: una forma aguda neonatal, una forma crónica intermitente y una forma lentamente progresiva. La forma aguda neonatal aparece en un recién nacido a término sin causa aparente, en el primer mes de vida, presentando rechazo de la alimentación, succión débil, vómitos, deshidratación y pérdida de peso. Aparecen síntomas de disfunción del sistema nervioso central (SNC) debido al acúmulo de ácidos orgánicos y amonio, con letargia, hipotonía, temblores y convulsiones. Además, se hace característico un olor repugnante a "pie sudado" o a "queso".

En la forma crónica intermitente, los primeros episodios de la enfermedad usualmente ocurren durante el primer año de vida o tardíamente en la infancia. Las presentaciones menos graves se caracterizan por vómitos, diarrea, gastroenteritis, y complicaciones neurológicas, como letargia progresiva que puede evolucionar al coma. Se han descrito algunas situaciones en que los pacientes se encuentran asintomáticos hasta la edad adulta y debutan después de una situación de aumento del catabolismo proteico (ejemplo: infección, entrenamiento físico, etc.).

La forma lentamente progresiva se caracteriza por anorexia persistente, síntomas digestivos, retardo psicomotor, e incluso deterioro mental progresivo.

**3. Diagnóstico**

El cribado neonatal se hace por detección de un aumento de la isovalerilcarnitina (C5) en muestra de sangre impregnada en papel, por espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

La confirmación se hace por cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS: aumento de la isovalerilglicina y del ácido 3-hidroxi isovalérico.

La determinación de la actividad enzimática de la isovaleril-CoA deshidrogenasa se realiza en fibroblastos de piel. El diagnóstico genético se hace estudiando el gen IVD (15q14-q15), que codifica la isovaleril-CoA deshidrogenasa y tiene una herencia autosómica recesiva.

#### 4.Tratamiento

Restricción proteica y fórmula libre de aminoácidos precursores (leucina).  
Suplementos de carnitina y/o glicina.

#### Actividades:

##### CASO CLINICO

Paciente: niña de 3 años y 6 meses de edad, primera hija de padres consanguíneos.

Antecedentes:

- ✓ Parto a las 39 semanas, peso y talla adecuados para su edad gestacional.
- ✓ Período neonatal complicado por una infección respiratoria baja; con vacunas completas.
- ✓ Crecimiento y desarrollo normales, no hay historia personal de eventos traumáticos, exposición a tóxicos o enfermedad metabólica definida.

Ingreso:

Ingresa a urgencias pediátricas con vómitos y somnolencia. Cinco días antes, la paciente comienza con una infección respiratoria alta y fiebre.

Al ingresar al centro de salud la paciente presenta un mal estado general, con un "olor particular", afebril, deshidratada, con respiración profunda y rápida, pálida. Datos de laboratorio:

- ✓ Recuento de leucocitos en sangre periférica  $1.800/\text{mm}^3$  (VN=  $5.500-18.000/\text{mm}^3$ ) (Segmentados 67% (VN= 54-62 %), plaquetas  $97 \times 10^3/\text{mm}^3$  (VN=  $150.000-400.000/\text{mm}^3$ ), hemoglobina 10,3 g/dl (VN=10,9-14,4 g/dl); hematocrito 37,4% (VN= 32-42 %).
- ✓ Glucemia: 31-48 mg/dl (VN= 95-110 mg/dl)
- ✓ Natremia: 142 mEq/l (VN= 135-145 mEq/l),
- ✓ Potasemia o Kalemia: 3,0 mEq/l (VN= 3,5-5 mEq/l),
- ✓ Cloremia: 112 mEq/l (VN= 95-110 mEq/l)
- ✓ Creatininemia: 0,4 mg/dl (VN= 0,3-0,7 mg/dl)
- ✓ ALT: 99 U/l (VN= 5-45 U/l)
- ✓ AST: 120 U/l (VN= 10-50 U/l)
- ✓ pH sanguíneo 7,18 (VN= 7,35-7,45)

✓  $\text{HCO}_3^-$  6,3 mEq/l (VN= 19-25 mEq/l)

✓ Exceso de Base -19,8 mEq/l (VN= +3/-3 mEq/l)

✓ Amonio 166  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (VN= 15-45  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ).

Análisis de orina:

Cuerpos cetónicos: +++

Tratamiento instaurado en el inicio:

Corrección de la hipoglucemia, del volumen, los electrolitos, la acidosis metabólica.

Medicación: cefotaxima, vancomicina, aciclovir, metilprednisolona. Se sospecha de una enfermedad metabólica y se realiza una determinación de ácidos orgánicos en orina obteniéndose los siguientes resultados: Isovalerilglicina 8.290 mmol/mol creatinina (VN no detectable) y 3OH-Isobutírico 3.530 mmol/mol creatinina (VN 0-11,1 mmol/mol creatinina).

Tratamiento en respuesta a los resultados obtenidos: Aporte de carnitina y glicina vía oral, fórmulas libres de Leucina. Evolucionó satisfactoriamente, con normalización progresiva del estado metabólico y neurológico.

1) ¿Qué datos del cuadro clínico generan la sospecha de una aciduria orgánica?

2) ¿Cuál es el diagnóstico y cuáles son los parámetros bioquímicos específicos de esta patología?

3) ¿Por qué los pacientes con academia isovalérica presentan un olor a "pie sudado" o "a queso"? ¿Este olor se presenta durante la remisión?

4) ¿Cuál es el tratamiento inicial que se debe instaurar en la descompensación?

5) ¿Cuál es el tratamiento recomendado y por qué?

6) ¿Cuál es el fundamento de la utilización de glicina y carnitina en el tratamiento de esta patología?

**Práctico de Aula N° 4**  
**Aciduria propiónica (OMIM: 251000)**

**Objetivos:**

- Comprender la patogénesis de la Aciduria propiónica.
- Analizar las relaciones con la hiperamonemia y la aciduria propiónica.

**Introducción:**

**1. Definición**

La acidemia propiónica (AP) es causada por una deficiente actividad de la enzima propionil-CoA carboxilasa, en la ruta catabólica de la isoleucina y valina. La propionil-CoA carboxilasa cataliza la conversión de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA, está localizada en la mitocondria y tiene como coenzima a la biotina. En situaciones de deficiente actividad de la enzima se acumulan el ácido propiónico, 3-OH-propiónico y propionilcarnitina.

**2. Clínica**

Existen tres formas de presentación: la aguda neonatal, la crónica intermitente y la lentamente progresiva. La presentación clínica incluye alteraciones en el desarrollo psicomotor, letargia, ataxia, distonía muscular, temblores, convulsiones, vértigo intermitente, deterioro mental progresivo, coma y puede evolucionar hacia la muerte. Hay formas con fenotipo más suave que suelen presentarse más tardíamente. En la forma de inicio tardío intermitente, la enfermedad se presenta después de un año o más de vida con episodios de descompensación metabólica provocada por periodos de respuesta catabólica a situaciones de estrés como fiebre, vómitos y traumatismos. Los pacientes también pueden presentar crisis neurológicas agudas caracterizadas por distonía, rigidez, coreoatetosis y demencia (debida al infarto de los ganglios basales). En la forma crónica progresiva, la enfermedad se presenta como retraso del crecimiento, vómitos crónicos, retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones y trastornos del movimiento.

**3. Diagnóstico**

El cribado se hace por detección de un aumento de la propionilcarnitina (C3) y de los cocientes propionil/acetilcarnitina (C3/C2) y propionil/palmitoilcarnitina (C3/C16) en muestra de sangre impregnada en papel, por espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Falsos positivos pueden ocurrir debido a déficit de vitamina B12 materna por dieta vegetariana.

La confirmación se hace por cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS: aumento de los ácidos metilcítrico, 3-OH-propiónico y propionilglicina.

La determinación de la actividad enzimática de la propionil-CoA carboxilasa se realiza en fibroblastos de piel.

El diagnóstico genético se hace estudiando los genes PCCA (13q32) y PCCB (3q21-q22), que codifican la enzima propionil-CoA carboxilasa y tienen una herencia autosómica recesiva.

#### **4. Tratamiento**

Restricción dietética de isoleucina, metionina, treonina y valina, acompañado de suplementos de L-carnitina y antibióticos.

#### **Actividades:**

##### **CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso de una paciente de 11 días de vida, que desde el nacimiento presentaba llanto escaso, ligera hipotonía y acidosis metabólica grave (pH 7,01; bicarbonato: 9,3 mmol/l; exceso de bases: 21,3 mEq/l). Ante la sospecha de sepsis, se extrajeron cultivos y se inició la antibioterapia con ampicilina y cefotaxima intravenosas. La hiperamonemia, acidosis metabólica y C3-propionilcarnitina elevadas. Los niveles de amonio en plasma al ingresar fueron 1.337 mcMol/l, por lo que se inició el tratamiento detoxificador farmacológico (defenilbutirato sódico).

- 1) ¿Cuáles son los parámetros bioquímicos específicos de esta patología?
- 2) ¿Cuál es la relación entre el propionato y el ciclo de la urea?
- 3) Ante el cuadro de hiperamonemia, ¿cuál es el tratamiento recomendado y por qué?
- 4) ¿Cuál es el fundamento de la utilización de carnitina en el tratamiento de esta patología?

**Práctico de Aula N° 5**  
**Exposición de Seminarios**

**Objetivos:**

- Interpretar trabajos científicos relacionados con las acidurias orgánicas
- Exponer los aspectos más relevantes del trabajo de investigación

**RECOMENDACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE SEMINARIOS**

1. Cada seminario se preparará en grupos de 2 o 3 estudiantes.
2. Tiempo de exposición oral: 20 min.
3. Tiempo de debate tras la exposición: 5 min.
4. Secciones de la presentación:
  - Título del trabajo, autores, datos de filiación, revista y año de publicación
  - Introducción, Objetivos y/o hipótesis.
  - Materiales y métodos.
  - Resultados.
  - Conclusiones.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA y col. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9: 1–36.
- Delgado González E, Ibarra Hernández F, Gutiérrez Aguilar J, Alarcón Rodríguez M, Sánchez Hernández N, Vázquez Cárdenas N, Vázquez Avelar S (2014). *Guía de Práctica Clínica, Acidemias Orgánicas: Acidemia Metilmalónica y Acidemia Propiónica*. Editorial Instituto Mexicano del Seguro Social. 978-607-8290-86-4.
- Fernández Pérez C (2019). Trabajo final de grado: Diagnóstico de enfermedades metabólicas congénitas en la infancia. ¿y ahora qué?
- Frasera JL, Venditti CP (2016). Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr* 28: 682–693.
- Kannan Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM (2011). Organic Acidurias: An Updated Review. *Indian J Clin Biochem* 26(4):319–325.
- Santillán-Aguayo E, Revilla-Estivil N, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C y col. (2012). Tratamiento de urgencia de la acidemia metilmalónica. *Acta Pediatr Mex* 33(1):48-51.