

## Expertos Invitados

### EFECTOS DE LOS COSTOS RELACIONADOS AL CIERRE DE LA COMUNICACION INTERAURICULAR: ACTUALIZACION



Columnista Experto de SIIC  
Dra. Sherri Sue Baker

Assistant Professor of Pediatrics. Division of Pediatric Cardiology.

#### Introducción

La comunicación interauricular (CIA) está entre las alteraciones congénitas cardíacas más frecuentes y aparece como lesión aislada en 5% a 10% de los pacientes con enfermedad cardíaca congénita. El tratamiento estándar para la CIA fue el cierre quirúrgico mediante esternotomía media y la utilización de puente cardiopulmonar.

En 1976, King y Mills comunicaron el primer cierre transcatéter de una CIA tipo ostium secundum en seres humanos por medio de un dispositivo de doble paraguas.<sup>1</sup> En los últimos años, los ensayos clínicos condujeron al refinamiento de la técnica de realización y al rediseño de numerosos dispositivos.<sup>2-7</sup> Recientemente, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. aprobó los dispositivos Cardio-Seal y Amplatzer Septal Occluder. Los dispositivos implantados por medio de catéteres constituyen alternativas interesantes al cierre quirúrgico de los CIA porque evitan la incomodidad y la cicatriz de la cirugía. También pueden evitar el riesgo relacionado con el procedimiento quirúrgico. Además, la estadía hospitalaria es más corta cuando se coloca un dispositivo y en consecuencia se produce un retorno más temprano al trabajo o a la escuela. Previamente, se demostró que la implantación de dispositivos por medio de catéteres era una alternativa rentable a la reparación quirúrgica de CIA. Hubo muchos progresos en la técnica de implantación de dispositivos que pudieron haber influido sobre el costo asociado. Procuramos actualizar la información existente sobre el cierre con un dispositivo, ahora que se aprobaron varios modelos por la FDA y están disponibles para su uso rutinario.

#### Métodos del artículo original

##### *Pacientes*

En el *Duke University Medical Center* fueron incorporados 15 pacientes a un ensayo clínico de fase II del dispositivo de oclusión de CIA Das- Angel-Wings® (Microvena Corporation, White Bear Lake, EE.UU.) para el cierre de una CIA tipo ostium secundum o un foramen oval permeable (FOP). El cierre por cateterismo se realizó como parte de un protocolo de excepción del esquema de investigación de la FDA y fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional del *Duke University Medical Center*. Todos estos pacientes presentaban CIA de tipo ostium secundum localizada centralmente que de otro modo hubiese requerido reparación quirúrgica. Todos los enfermos o sus cuidadores expresaron su consentimiento para el cierre del defecto por medio del dispositivo. Otros trece pacientes se sometieron a reparación quirúrgica durante el mismo período. Este subgrupo fue comparable desde el punto de vista de edad.

A todos los participantes se les efectuó el cierre del defecto entre marzo de 1995 y enero de 1999. El cierre de la CIA con dispositivo se realizó mediante anestesia general como se describió previamente.<sup>7</sup> La reparación quirúrgica se llevó a cabo por medio de un puente cardiopulmonar con sutura o colocación de un parche para cerrar la CIA o el FOP. Examinamos las historias clínicas de los pacientes internados, los informes de la operación o del cateterismo y los ecocardiogramas.

##### *Cálculo de los costos*

Los datos económicos se obtuvieron a partir de los datos del sistema de facturación del seguro de salud –*Medicare Uniform Billing (UB-92)*– y del sistema de contabilidad analítica *Duke Hospital Finance Transition I-II* (T I-II, Transition Systems, Inc, Boston, EE.UU.). La *Duke University* instituyó el sistema T I-II de análisis de seguimiento de costos en julio de 1992. Este sistema de contabilidad se utilizó para numerosos estudios de análisis de costos<sup>8- 11</sup> y se basa en los datos internos del hospital para evaluar los costos (directos e indirectos) desde un nivel de productos pequeños hasta procedimientos más grandes. El costo directo para una prueba de laboratorio, por ejemplo, puede calcularse por medio de una fórmula que toma en cuenta los minutos de tiempo del técnico, el tiempo del equipo (como una fracción del costo de equipamiento y mantenimiento) e ítem suplementarios individuales. Para los costos indirectos tales como servicios sociales y administración se utilizan parámetros como la superficie del espacio permitido, el número de empleados de tiempo completo en el área de servicio y los premios por cumplimiento de los empleados, para distribuir igualmente los gastos generales. Cada unidad de costo individual se compone de un costo directo variable, un costo fijo directo y un costo indirecto. Los costos directos variables varían de acuerdo con el volumen de pacientes. Los costos directos fijos se relacionan directamente con el cuidado del enfermo y no fluctúan con el volumen de pacientes. A nivel de un caso individual, las historias clínicas y la utilización de datos se combinan con la información del costo del producto para producir un "caso". El agrupamiento de los costos en clasificaciones funcionales brinda un panorama útil y permite localizar rápidamente con toda precisión las áreas de alto costo y alta utilización. Los grupos de costos incluyen los servicios de internación (habitación y comida), farmacia, cirugía (tiempo en la sala de operaciones, anestesia, equipamiento quirúrgico) y otros servicios (ej. transfusiones de sangre), radiología, laboratorio, servicios cardiovasculares (ecocardiograma, electrocardiograma, cateterismo cardíaco), terapia física y ocupacional y kinesioterapia respiratoria. Los datos obtenidos a partir de este sistema sólo representan los servicios hospitalarios, no profesionales.

En el estudio original las siguientes categorías de costos se agruparon como costos directos asociados con el cierre de la CIA o del FOP: cuidados intermedios, cuidados intensivos, servicios cardiovasculares, servicios quirúrgicos, equipamiento médico- quirúrgico y sala de urgencia y transporte. Los grupos de costos separados adicionales fueron: farmacia, atención respiratoria, servicios de radiología y de laboratorio y transfusiones. Los costos para estas categorías de servicios se analizaron posteriormente para explicar las diferencias entre los dos grupos de pacientes. El costo del dispositivo de cierre implantado por cateterismo y los honorarios profesionales no se incluyeron en el análisis de costos.

*Análisis estadístico* Los datos se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar. La mediana de los resultados se comparó con el método de categorización sumatoria de Wilcoxon para datos no apareados. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0.05$ . Todas las cantidades se redondearon hasta el valor más cercano de dólar estadounidense.

## Resultados

A todos los pacientes se les pudo reparar con éxito su CIA o su FOP. Las características demográficas de todos los participantes se muestran en la tabla 1. La edad de los pacientes osciló entre 2 y 77 años, 8 de más de 40 años (4 en el grupo de cierre con dispositivo y 4 en el grupo quirúrgico). Las patologías comórbidas tuvieron igual distribución en los dos grupos (tabla 1). No hubo diferencias entre los enfermos en cuanto al sexo, presencia de insuficiencia cardíaca congestiva o tamaño del defecto. En 4 de 15 pacientes a los que se les realizó el cierre del defecto con dispositivo y en 1 de 13 sometidos a cirugía se observó una comunicación residual insignificante en el ecocardiograma transesofágico efectuado inmediatamente luego del procedimiento. Ninguno de los 5 enfermos requirió un segundo procedimiento para reparar el defecto residual.

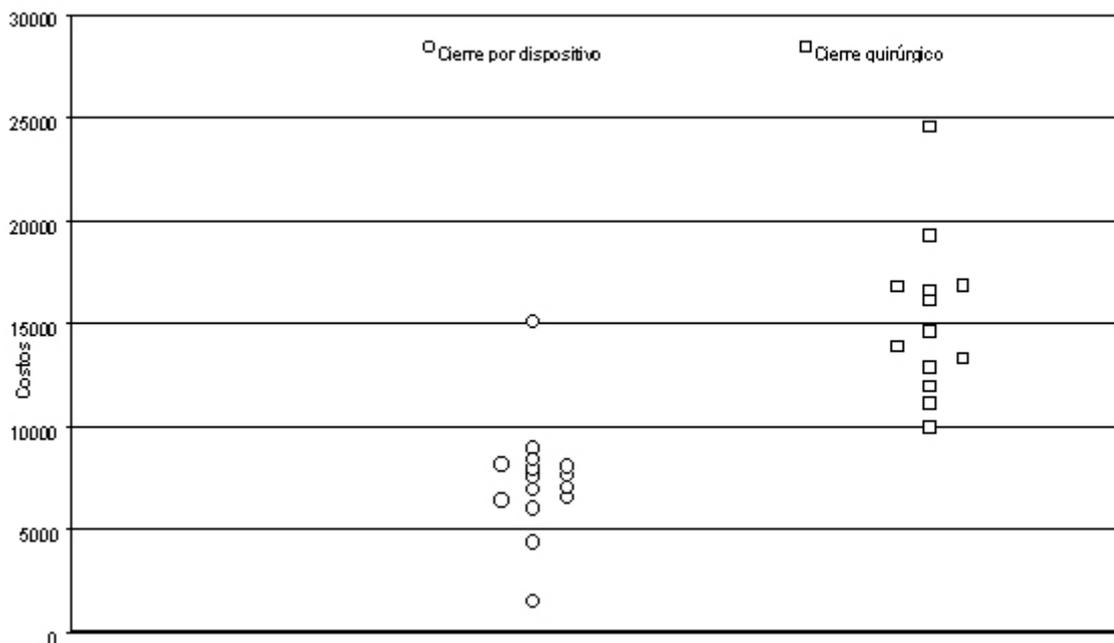
Tabla 1: Características demográficas de los pacientes			
	Dispositivo	Cirugía	Valor de p
Edad (años)	27 ± 19	30 ± 25	NS
Sexo (Masculino:Femenino)	04:11	4:9	NS
Tamaño de la CIA (mm)	11 ± 6	14 ± 5	NS
ICC*	0/15	1/13	NS
Condiciones comórbidas	8/15**	7/13***	NS

\* Insuficiencia cardíaca congestiva definida por la necesidad de medicación cardíaca.  
 \*\* Condiciones comórbidas: Pentalogía de Cantrell, taquicardia supraventricular, estado posaccidente cerebrovascular, enfermedad tiroidea, enfermedad paratiroidea, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria e hipertensión.  
 \*\*\* Condiciones comórbidas: prolapso de válvula mitral, antecedente de trombosis venosa profunda, lupus eritematoso, enfermedad arterial coronaria, enfermedad tiroidea, enfermedad ulcerosa péptica e insuficiencia renal.

El costo del dispositivo de oclusión implantado por cateterismo no fue incluido en el análisis de costos. El costo medio de la técnica de cierre de la CIA o FOP con dispositivo fue de 7 837 dólares estadounidenses (u\$s) menos respecto del procedimiento quirúrgico (tabla 2, figura 1). El costo total para el grupo en el que se realizó cateterismo fue de u\$s 7 397 ± 2 822, comparado con u\$s 15 234 ± 3 851 del grupo quirúrgico ( $p < 0.001$ ). Hubo una buena correlación con los datos de los gastos. Los gastos totales fueron u\$s 9 440 menos para el cierre del defecto con un dispositivo (u\$s 10 733 ± 2 615 *versus* u\$s 20 173 ± 8 222 del grupo quirúrgico,  $p = 0.001$ ). Hubo ahorro en todas las áreas, incluso en las relacionadas directamente con el procedimiento, como farmacia, atención respiratoria, radiología, laboratorio y transfusiones (tabla 2). La duración de la estadía hospitalaria fue de 2 ± 0 días en el grupo de cierre de la CIA con dispositivo respecto de 5 ± 1 días para el grupo quirúrgico ( $p < 0.001$ ).

Tabla 2: Costos asociados con el cierre del DS.A*			
	Dispositivo	Cirugía	valor de p
Duración de la estadía hospitalaria (días)	2 ± 0/ 2	5 ± 1/ 1	< 0.001
Costos directos (\$)	6861 ± 2894/ 6892	12714 ± 2683/ 12237	< 0.001
Farmacia (\$)	141 ± 58/ 120	1029 ± 781/ 921	0,001
Atención respiratoria (\$)	28 ± 26/ 27	329 ± 177	0,005
Radiología (\$)	126 ± 59/ 139	377 ± 139/ 328	<0.001
Servicios de laboratorio/transfusión (\$)	230 ± 80/ 242	783 ± 439/ 759	0,005
Costos totales (\$)	7397 ± 2822/ 7547	15234 ± 3851/ 14582	< 0.001

\*Comunicados como media ± desvío estándar / mediana



Si bien no se encontraron fracasos en la implantación del dispositivo en este estudio, en otras series se describió una tasa de fracaso de 3% a 5%.<sup>12,13</sup> En nuestro estudio todos los pacientes a los que se les colocó un dispositivo tuvieron CIA que hubiesen requerido de otra manera la reparación quirúrgica. En consecuencia, se efectuó un nuevo análisis de los datos de los costos mediante el ajuste por un factor del 5%, que representa la tasa de fracaso del cierre de la CIA con un dispositivo y la necesidad de cirugía en el grupo de cateterismo. El costo promedio del cierre quirúrgico se agregó al promedio del cierre con dispositivo a la tasa de 5 procedimientos quirúrgicos por cada 100 reparaciones con dispositivo. El costo de cierre con dispositivo sobre la base de este supuesto se incrementó en u\$s 761 (u\$s 8 158), pero aun así fue u\$s 7 076 menos que el procedimiento quirúrgico (con la exclusión del costo del dispositivo de oclusión implantado por cateterismo).

### Discusión

El cierre de la CIA con un dispositivo implantado por cateterismo se convirtió rápidamente en una alternativa a la reparación quirúrgica. La mayoría de los problemas técnicos con los dispositivos y los sistemas de liberación se han superado y la aprobación de los dispositivos por la FDA es ahora una realidad. Nuestros datos originales demuestran un ahorro estadísticamente significativo en el cierre de la CIA con dispositivo en comparación con la reparación quirúrgica. Los ahorros con el uso de dispositivos reflejaron la menor duración de la estadía hospitalaria y menores costos asociados con los servicios de farmacia, atención respiratoria, radiología y laboratorio y transfusiones. El ahorro en los costos se convirtió en una consideración importante en la elección de la técnica de cierre.

Recientemente, dos dispositivos para el cierre de CIA y FOP recibieron la aprobación de la FDA. En nuestro estudio original, el costo del dispositivo se excluyó del análisis y los resultados indicaron que a fin de que el costo hospitalario de las dos estrategias terapéuticas fuese igual, el dispositivo tendría que costar menos de u\$s 7 076. Los fabricantes de los dispositivos determinan en última instancia el precio apropiado sobre la base de las fuerzas del mercado, la necesidad de recuperar los gastos de investigación y otros factores.

Los honorarios de los servicios profesionales no fueron incluidos en el análisis original de los costos. Los honorarios profesionales varían regionalmente y por especialidad y el reembolso de la tercera parte del pago es sumamente variable y su inclusión en el análisis hubiese sido dificultosa y no ampliamente aplicable. Con respecto a los honorarios de los procedimientos de los cardiólogos intervencionistas y los cirujanos, tanto la remuneración como los reembolsos de los segundos tienden a ser más elevados que los de los primeros, de modo que la inclusión de estos costos probablemente no hubiese cambiado los resultados globales del análisis.

Los médicos ecocardiografistas están involucrados en la interpretación de los ecocardiogramas de los pacientes sometidos tanto al procedimiento quirúrgico como a cateterismo; a ambos grupos se les efectuaron ecocardiogramas completos pre-cierre del defecto y antes del alta. Al respecto, sería esperable que los honorarios fuesen iguales en ambos grupos y que no alterasen significativamente

los resultados de este análisis. Las remuneraciones de los radiólogos y anestesiólogos tampoco fueron incluidas. Dado que los pacientes quirúrgicos tienen en promedio tres veces más gastos relacionados con radiología, es esperable que los honorarios profesionales fuesen más elevados en este grupo. Esto sólo incrementaría los ahorros en los costos vinculados al cierre de la CIA con dispositivo. La reparación quirúrgica a menudo es guiada por un ecocardiograma transesofágico, por lo que se necesita la presencia de un ecocardiografista pediátrico y agrega un pequeño aumento en el riesgo del procedimiento. Actualmente, se sabe que el cierre por cateterismo requiere la guía de ecocardiogramas transtorácicos, lo cual no tiene riesgo y evita la necesidad de anestesia general en la mayoría de los casos. El cierre por cateterismo también puede ser guiado por ecocardiograma intracardiaco, lo que obviamente requiere anestesia general. Se espera que esta reducción en los requerimientos anestésicos incremente aun más el ahorro en los costos vinculados con el cierre de las CIA con dispositivo.

La menor duración en la estadía hospitalaria relacionada con la implantación de un dispositivo indica morbilidad más baja asociada con este procedimiento menos invasivo. La mayoría de los pacientes a los que se les realiza el cierre de la CIA con dispositivo son dados de alta en 2 días, lo que se comprobó en nuestro análisis original de costos, sin importar la edad o las comorbilidades. Esto probablemente constituya una consideración especialmente importante en los enfermos mayores en quienes la morbilidad quirúrgica es más elevada.

Desde nuestro informe original sobre el ahorro en los costos asociados con la colocación del dispositivo, la FDA aprobó la utilización de dos dispositivos para el cierre de CIA y FOP. Esto incrementó la disponibilidad de estos dispositivos y el interés en su uso en comparación con la reparación quirúrgica. Hasta el momento, los dispositivos parecen asociarse con sólo un riesgo pequeño de morbimortalidad. El refinamiento en la técnica de implantación, evita la necesidad de anestesia general en muchos casos, aumentó el ahorro relacionado con la utilización de los dispositivos.

#### **Limitaciones del estudio**

El estudio original evaluó sólo los costos hospitalarios; los costos preprocedimiento no fueron incluidos en el análisis. Sin considerar la técnica de cierre de las CIA empleada, los pacientes requirieron una evaluación por un cardiólogo pediatra y la realización de ecocardiograma (transtorácico o transesofágico) para el diagnóstico. De este modo, es esperable que este costo no tuviese efecto significativo sobre el análisis. El costo del seguimiento tampoco fue incluido en la determinación del costo total. El seguimiento a largo plazo de los pacientes cuya reparación del defecto se efectuó por medio de cateterismo no fue valorado, debido a que los dispositivos de oclusión fueron aprobados completamente por la FDA recientemente. A medida que se dispone de más información respecto de la utilización de estos dispositivos, los costos de seguimiento de rutina podrían compararse con los de la intervención quirúrgica. Debido a que el empleo de catéteres disminuye el riesgo de infección, el dolor y la necesidad de anestesia, es esperable que los costos de seguimiento sean menores que los relacionados con el procedimiento quirúrgico. Un costo crucial que no fue incluido en este estudio es el asociado con el ausentismo laboral o escolar. Los pacientes quirúrgicos retornan a su trabajo o a la escuela mucho tiempo después que aquellos en los que se implantó el dispositivo, ya que deben recuperarse de la esternotomía. Dada la menor estadía hospitalaria del grupo en que se colocó un dispositivo, es lógico que el retorno laboral o escolar tenga lugar 3 o 4 días antes que en el grupo quirúrgico. Tampoco intentamos poner un valor a la conveniencia de evitar la cirugía o incluir los costos vinculados al dolor y sufrimiento u otros índices de calidad de vida. Estos factores son difíciles de cuantificar y, por ende, no son fácilmente consignados en un análisis de costos puro. De este modo, no pudo determinarse completamente la verdadera relación entre costos y ventajas de la técnica percutánea de cierre de la CIA mediante el análisis de costos hospitalarios únicamente.

Se utilizó un dispositivo único en todos los pacientes sometidos al cierre de CIA por cateterismo. Formigari y col.<sup>17</sup> compararon el dispositivo Angel Wings con otros. El tiempo para el procedimiento de colocación del dispositivo Angel Wings estuvo entre el empleado para la implantación del Sideris-Buttoned Device (Pediatric Cardiology Devices, Inc, Atenas, Grecia) y la del dispositivo Amplatzer (AGA Medical Inc, Minneapolis, EE.UU.). Además, para los tres dispositivos no hubo diferencia significativa en el tiempo de realización de la radioscopia. De este modo, los costos y gastos presentados probablemente sean representativos de la mayoría de los dispositivos actualmente en investigación.

Este estudio constituye la experiencia de una sola institución en un pequeño número de pacientes y puede no representar adecuadamente los datos de los costos de los procedimientos de otros

nosocomios. Sin embargo, el sistema de contabilidad T-I en uso en *Duke University Medical Center* nos brinda la oportunidad única de determinar el costo real del procedimiento en una serie concomitante de pacientes sometidos a reparación quirúrgica de CIA o mediante dispositivo. Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. King TD, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery* 1974; 75:383-388.
2. Lock JE, Cockerham J, Keane J, et al. Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects. *Circulation* 1987;75(3):593-599.
3. Lock JE, Rome JJ, Davis R et al. Transcatheter closure of atrial septal defects: experimental studies. *Circulation* 1989;79:1091-1099.
4. Rome JJ, Keane JF, Perry SB, et al. Double - umbrella closure of atrial septal defects. Initial clinical applications. *Circulation* 1990;82:1044-1045.
5. Hausdorf G, Kaulitz R, Paul T, Carminati M, Lock J. Transcatheter closure of atrial septal defect new flexible, self-centering device (the STARFlex occluder). *Am J Cardiol* 1999;(9)84:113- 16.
6. Sideris EB, Sideris SE, Thanopoulos BD, et al. Transvenous atrial septal defect occlusion by the buttoned device. *Am J Cardiol* 1990;66:1524-1526.
7. Das GS, Voss G, Jarvis G, et al. Experimental atrial septal defect closure with a new, transcatheter, self-centering device. *Circulation* 1993;88:1754-1764.
8. Jaggars J, Harrison JK, Bashore TM, Davis RD, Glower DD, Ungerleider RM The Ross procedure: hospital stay, decreased morbidity, and cost effective. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1553-1558.
9. Ungerleider RM, Kanter RJ, O'Laughlin MP. et al. Effect of repair strategy on hospital cost for infants with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1997;225:779- 784.
10. Peterson ED, Cowper PA, DeLong, ER, Zidar, JP, Stack RS, Mark, DB Acute and long term implications of coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1610-1618.
11. Newby LK, Eisenstein El, Califf RM Cost effectiveness of early discharge after uncomplicated acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;342:749-755.
12. Sievert H, Babic UU, Hausdorf G, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale with the ASDOS device (A multi-institutional European trial). *Am J Cardiol* 1998;82(11):1405-1413.
13. Chan KC, Godman MJ, Walsh K, Wilson N, Redington A, Gibbs JL Transcatheter closure of atrial septal defect and intraatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart* 1999;82(3):300-306.
14. Gray DT, Fyler DC, Walker AM, Weinstein MC, Chalmers TC, for the patent ductus arteriosus closure comparative study group. Clinical outcomes and costs of transcatheter as compared to surgical closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1993;329:1517-1523.
15. Singh TP, Morrow R, Walters HL, Vitale NA, Hakimi M. Coil occlusion versus conventional surgical closure of patent ductus arteriosus. *Am J Cardiol* 1997;79:1283-1285.
16. Fedderly RT, Beekman RH, Mosca RS, Bove EL, Lloyd TR. Comparison of hospital Charges for closure of patent ductus arteriosus by surgery and by transcatheter coil occlusion. *Am J Cardiol* 1996;77:776-779.
17. Formigari R, Santoro G, Rossetti L, Rinelli G, Guccione P, Ballerini L. Comparison of three different atrial septal defect occlusion devices. *Am J Cardiol* 1998;82(5):690-692.

## ACTUALIZACION DEL SEGUIMIENTO DE 29 NIÑOS CON ACIDURIA ORGANICA EN CHILE



Columnista Experto de SIIC

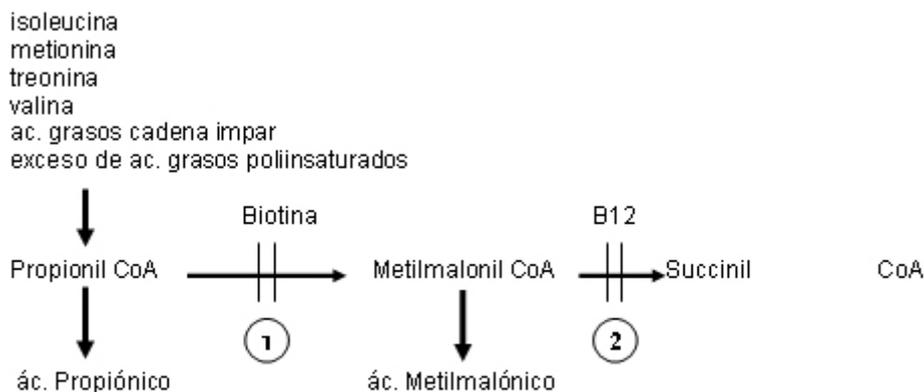
**Dra. Verónica del Carmen Cornejo Espinoza**

Jefe Laboratorio PKU-HC, Coordinadora de programa seguimiento EIM. Campo de especialización: Nutrición en enfermedades metabólicas, detección neonatal de errores innatos del metabolismo.

### Introducción

La aciduria orgánica (AO) es causada por un defecto en el catabolismo de los aminoácidos, principalmente metionina, treonina, valina, isoleucina (MTVI) y de ácido grasos de cadena impar, las más frecuentes son la acidemia propiónica (AP) y la acidemia metilmalónica (AMM). La AP se produce por deficiencia de la enzima propionil CoA carboxilasa (PCC) (figura 1), compuesta por dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , codificadas en los genes PCCA y PCCB, respectivamente, y ambas son dependientes de la biotina. El gen de la subunidad  $\alpha$  está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 y el de la subunidad  $\beta$  en el brazo largo del cromosoma 3. Cualquier alteración en los genes PCCA o PCCB produce AP. Se estima una incidencia de 1:100 000 recién nacidos.<sup>1</sup> La AMM se debe al déficit o ausencia de la enzima metilmalonil CoA mutasa [formas  $\text{mut}^{(0)}$  y  $\text{mut}^{(-)}$ ] o a defectos de las cobalaminas (cblA y cblB) o vitamina B<sub>12</sub> (figura 1). Se demostró que la presencia de vitamina B<sub>12</sub> en las formas  $\text{mut}^{(-)}$ , cblA y cblB aumenta la actividad de la enzima y mejora su pronóstico.<sup>2</sup> El gen que codifica la enzima se ubica en el locus 6p21. La incidencia de la AMM es de 1:50 000 recién nacidos en la población de raza blanca.<sup>3</sup>

Metabolismo del propionato y metilmalonato



1. Propionil CoA carboxilasa (unidad  $\alpha$  y  $\beta$ )

2. Metilmalonil CoA mutasa y cofactor de cobalaminas

La sintomatología clínica de la AO puede manifestarse en el período neonatal o ser de presentación tardía. Los síntomas son rechazo de la alimentación, vómitos, deshidratación, compromiso de conciencia progresivo hasta el coma, hipotonía, convulsiones, hipoglucemia, cetoacidosis con aumento del desequilibrio aniónico, hiperamonemia, hiperglicinemia, hiperlactatemia, trombopenia, leucopenia y, ocasionalmente, anemia. La presencia de pancitopenia puede llevar a confundir el cuadro con sepsis.<sup>4</sup> Si estas patologías no son diagnosticadas tempranamente y tratadas en forma adecuada durante los cuadros agudos se pueden producir graves secuelas neurológicas e incluso la muerte.<sup>5,6</sup>

El tratamiento consiste en restringir la ingesta de los aminoácidos MTVI, evitar el catabolismo proteico endógeno y la lipólisis. Durante la crisis aguda se recomienda realizar hemofiltración o diálisis peritoneal, suspender las proteínas naturales e iniciar el manejo nutricional de emergencia por vía parenteral, con aporte de calorías, biotina, vitamina B<sub>12</sub> y L-carnitina por vía oral.<sup>7-9</sup>

El Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile, centro de referencia nacional para el diagnóstico de estas enfermedades, tiene un programa de seguimiento compuesto por médicos, nutricionistas, bioquímico, neurólogo, psicólogo y asistente social

encargados de realizar evaluaciones periódicas, orientadas a cubrir todos los aspectos vulnerables del niño y lograr crecimiento y desarrollo normales.

El objetivo del presente estudio es actualizar los resultados obtenidos del seguimiento médico, nutricional, bioquímico y psicológico de los niños con AP y AMM tratados en el policlínico de enfermedades metabólicas del INTA de la Universidad de Chile.

### Pacientes y métodos

La muestra está conformada por 29 niños con AP y AMM diagnosticados desde 1980 a la fecha por el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas del INTA.

Durante la primera crisis se midieron en sangre gases venosos, electrolitos plasmáticos, amonio y acilcarnitina. El diagnóstico se estableció a través del análisis de ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gas con espectrometría de masa. La presencia de los ácidos orgánicos 3-hidroxipropiónico, 3-hidroxibutírico y metilcitrato confirmó AP y el hallazgo de los ácidos metilmalónico y metilcítrico hizo lo propio con AMM.

#### *Protocolo de tratamiento*

Durante la etapa aguda se suspendió el aporte de proteínas, se proporcionó glucosa (10 mg/kg/minuto) y lípidos intravenosos al 20% (2 g/kg/día), se corrigió el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Cuando los valores de amonemia superaron los 600 µg/dl se efectuó diálisis peritoneal. Se suplementó en forma paralela por vía oral con 200 mg/kg/día de L-carnitina; la AP con 10 mg biotina/día y la AMM con 20 mg de vitamina B<sub>12</sub>/día.

El período de seguimiento crónico incluyó evaluaciones médicas, nutricionales y bioquímicas mensuales. La evaluación nutricional consistió en establecer los requerimientos individuales de macronutrientes y micronutrientes y de los aminoácidos MTVI, de acuerdo con las recomendaciones de la *Recommended Dietary Allowance* (RDA), 2001.<sup>7</sup> La dieta restringida en los aminoácidos MTVI, es hipercalórica (100-120 cal/kg/día), hipoproteica (1.0-1.5 g/kg/día de origen natural), es necesaria la suplementación con una fórmula especial sin MTVI para completar los requerimientos proteicos. Se mantuvo la suplementación de biotina o vitamina B<sub>12</sub> y de L-carnitina 100 mg/kg/día.<sup>10</sup>

Se compararon las medidas antropométricas: peso, talla, circunferencia craneana con los patrones estándar del *National Center for Health Statistic* (NCHS).<sup>11</sup>

Una vez al mes y durante los primeros 6 meses de tratamiento se evaluaron los niveles de amonio, se cuantificaron los aminoácidos con un analizador de aminoácidos (Biotronik 2000).

Posteriormente, cada mes, se controló el perfil de acilcarnitinas y aminoácidos, por espectrometría de masa en tándem (Perkin Elmer).

Semestralmente se realiza una evaluación psicométrica. En niños menores de 36 meses se utiliza la prueba de Bayley y en los mayores la prueba de Wechsler y Stanford Binet.

Como estudio adicional, en 3 casos con AMM fue posible medir la actividad de la enzima metilmalonil CoA mutasa *in vitro* en cultivo de fibroblastos, para evaluar la respuesta a megadosis de vitamina B<sub>12</sub>. En 8 casos con AP se determinó la actividad de la enzima propionil CoA carboxilasa en cultivo de fibroblastos y se realizó además el estudio molecular para identificar las mutaciones en el gen PCCB. Los análisis enzimáticos y moleculares fueron realizados en el Centro de Estudios Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid, España.

Este estudio es del tipo descriptivo, retrospectivo y transversal. Para el análisis estadístico se utilizó el programa de computación Excel 2000 para Windows y se calculó el promedio de los datos  $\pm$  1 desviación estándar.

### Resultados

La muestra está compuesta por 29 niños, de los cuales 17 son de sexo masculino y 12 de sexo femenino. Del total, 21 pacientes presentan AP y 8 AMM. En 13 de ellos los síntomas clínicos se presentaron durante el período neonatal (10 AP y 3 AMM) y en los otros 16 pacientes la sintomatología clínica apareció después del quinto mes de vida (11 AP y 5 AMM).

Las AO de presentación neonatal se diagnosticaron en promedio a los  $6.6 \pm 6.9$  días de edad (intervalo de 2 a 19 días) y los de manifestación tardía a los  $13 \pm 15$  meses de edad (intervalo de 2.4 meses a 10 años). Nueve de los 13 pacientes con la forma neonatal requirieron diálisis peritoneal, correspondiendo a 7 AP y a 2 AMM.

Al momento del diagnóstico, la cetoacidosis estuvo presente en 22 de los 29 niños, 11 de ellos de presentación neonatal (tabla 1). Entre los signos bioquímicos destaca el elevado nivel de amonio encontrado en las AO de presentación neonatal, en las AP fue de  $1\,137 \pm 882$  µg/dl y en las AMM de  $1\,500 \pm 801.9$  µg/dl. En las formas tardías el nivel de amonio fue de  $151.3 \pm 109$  µg/dl para

ambas patologías, considerándose valores normales entre 20 y 80 µg/dl. A la fecha, 7 casos de presentación neonatal y 4 con la forma tardía fallecieron (37.9%), de los cuales 9 eran AP y 2 AMM. Tres de ellos fallecieron durante un episodio de descompensación grave, realizándose el diagnóstico *post mortem*; 6 pacientes con AO neonatal, que se encontraban en seguimiento, fallecieron producto de infección grave, y 2 niños fallecieron por descompensaciones repetidas causadas por desnutrición secundaria a tratamiento inadecuado.

Presentación clínica en 29 niños con acidurias orgánicas

Signos y Síntomas	Acidemia Propiónica (n:21)	Acidemia Metilmalónica (n:8)
Hipotonía	20	8
Letargia	17	5
Quetoacidosis	16	6
Convulsiones	5	5
Coma	10	3
Leucopenia	4	1
Trombopenia	6	1
diálisis	7	2

Actualmente 18 niños con AO (12 AP y 6 AMM) se encuentran en seguimiento, con un promedio de  $5.8 \pm 3.0$  años en los de presentación neonatal y de  $8.4 \pm 4.3$  años en la forma tardía.

Tanto en las AP como en las AMM de presentación neonatal la ingesta de proteínas de origen natural (leche maternizada, cereales, frutas y verduras) fue de  $1.2 \pm 0.6$  gr/kg/día y la de proteínas artificiales fue de  $0.7 \pm 0.1$  g/kg/día (fórmula sin MTVI). En el grupo de AP y AMM de presentación tardía, la ingesta de proteínas naturales fue de  $1.3 \pm 0.2$  g/kg/día y no fue necesario entregar fórmula especial sin MTVI para completar los requerimientos de proteínas (tabla 2). El nivel de valina sérica fue de  $65.1 \pm 34$  µM/l en promedio en los de presentación neonatal y de  $90.5 \pm 4.0$  µM/l en los tardíos, el valor recomendado es de 95 a 300 µM/l. Tanto la AP como la AMM presentaron en promedio niveles de isoleucina inferiores a 35 µM/l (valores recomendados 35 a 105 µM/l). En ambas situaciones de déficit los pacientes fueron suplementados farmacológicamente, de acuerdo con las necesidades individuales.

Análisis de la dieta en 18 niños con acidurias orgánicas en seguimiento

	Presentación Neonatal n:12	presentación Tardía n:6	RDA (neonatal)
Proteínas naturales (gr/kg/día)	$1.2 \pm 0.6$	$1.3 \pm 2.0$	-----
Proteínas artificiales (gr/kg/día)	$0.7 \pm 0.1$	-----	-----
Ingesta total de proteína (g/día)	$36.2 \pm 6.8$	$41.4 \pm 14.3$	> 30
Valina dietaria (mg/día)	$1\ 320 \pm 20$	$1\ 750 \pm 78$	720 - 1080
Metionina dietaria (mg/día)	$477 \pm 95$	$560 \pm 310$	255 - 510
Isoleucina dietaria (mg/día)	$1\ 406 \pm 269$	$1\ 635 \pm 681$	630 - 960
Treonina (mg/día)	$994 \pm 108$	$1\ 254 \pm 523$	540 - 780

Los niños con AO presentación neonatal mantuvieron el nivel de propionilcarnitina de  $42.8 \pm 25$  µM/l y los de presentación tardía de  $37.3 \pm 21.7$  µM/l (valor recomendado en seguimiento < 40 µM/l). La carnitina libre fue de  $49.4 \pm 6.5$  µM/l y de  $53.3 \pm 3.5$  µM/l (valor recomendado > 30 µM/l) en las formas neonatal y tardía, respectivamente (tabla 3).

Niveles promedios de acilcarnitinas y aminoácidos en 18 casos con aciduria orgánica en seguimiento

	Presentación Neonatal n:12	Presentación Tardía n:6	Valor permitido
Propionilcarnitina ( $\mu\text{M/l}$ )	42.8 $\pm$ 25	37.3 $\pm$ 21.7	$\leq$ 40
Acetilcarnitina ( $\mu\text{M/l}$ )	22.7 $\pm$ 5.5	29.7 $\pm$ 32.2	0 - 27
Carnitina libre ( $\mu\text{M/l}$ )	49.4 $\pm$ 6.5	52.3 $\pm$ 3.5	$>$ 30
Valina ( $\mu\text{M/l}$ )	64.1 $\pm$ 34	90.5 $\pm$ 4.0	65 - 250
Metionina ( $\mu\text{M/l}$ )	14.8 $\pm$ 3.6	23.5 $\pm$ 6.2	18 - 45
Isoleucina ( $\mu\text{M/l}$ )	26.7 $\pm$ 4.5	28.2 $\pm$ 9.9	25 - 105
Glicina ( $\mu\text{M/l}$ )	883 $\pm$ 481	770 $\pm$ 323	15 - 290

En cuanto al estado nutricional según el índice de masa corporal (IMC), el 22.2% de los pacientes está bajo de peso, el 50% es normal, el 22.2% de ellos tienen sobrepeso y un caso con AP está obeso (tablas 4 y 5). Debido al incremento deficitario de peso y estatura, 7 pacientes de presentación neonatal y 3 de presentación tardía fueron sometidos a gastrostomía.

Evaluación nutricional de 18 niños con Acidemia Propiónica y Metilmalónica en seguimiento

Puntaje z	Peso/Edad	Peso/Talla
(+)2 - (+)1	2	1
(+)1 - 0	1	0
0 - (-) 1	6	9
(-)1 - (-)2	4	4
$\leq$ 2	5	4

Índice de masa corporal en de 18 niños con Acidemia Propiónica y Metilmalónica en seguimiento

Percentil	neonatal n:6	tardío n:12
Bajo peso $<$ 10	1/6	3/12
Normal 10 - 84	3/6	6/12
Sobre peso 85 - 94	2/6	2/12
Obesidad $>$ 95	0/6	1/12

El coeficiente intelectual en niños con AO de presentación neonatal fue de 58.4  $\pm$  13 y en la forma tardía de 73.6  $\pm$  14 (gráfico 1).

## Coeficiente intelectual en Acidemias Propiónica y Metilmalónica

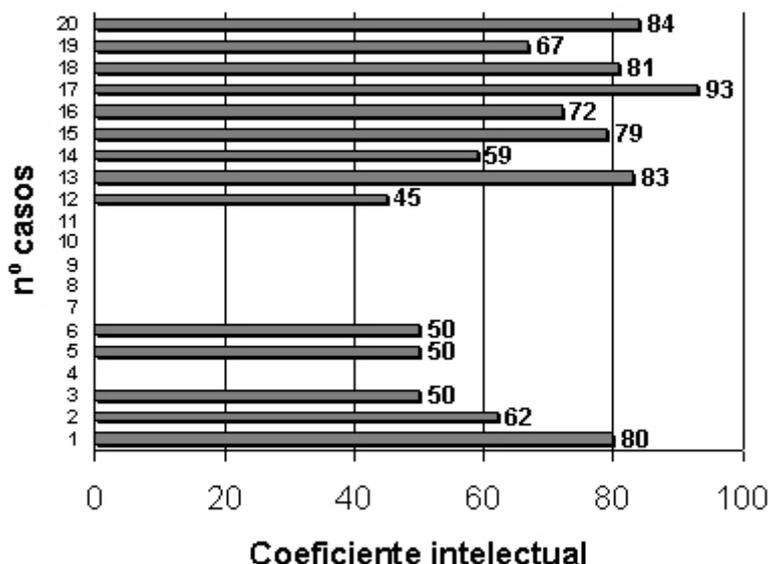


Gráfico 1:

Casos 1,2,3,5 y 6 son de presentación neonatal

Casos 12 al 20 son de presentación tardía.

Casos 17 y 20 son AMM respondedoras a vitamina B<sub>12</sub>

De los 6 niños con AMM, uno desarrolló insuficiencia renal crónica y requirió diálisis peritoneal. En 3 casos se estudió la actividad de la enzima *in vitro*; dos pacientes normalizaron la actividad de la enzima *in vitro* en presencia de hidroxicobalamina (tabla 6).

Estudio enzimático en 3 casos con Acidemia Metilmalónica, en medio basal y suplementado con 1 µg/ml de B<sub>12</sub>

Caso	(-)OHcbl <sup>1</sup>	(+)OH cbl <sup>2</sup>	% act. enzima (-)OHcbl <sup>1</sup> vs control <sup>3</sup>	% act enzima (+)OHcbl <sup>1</sup> vs control <sup>3</sup>
1	0.25±0.08	0.66±0.28	22.0	57.4
2	0.25±0.07	1.03±0.43	20.0	89.6
3	0.33±0.19	1.18±0.34	28.7	100.0

<sup>1</sup> sin hidroxicobalamina

<sup>2</sup> con hidroxicobalamina

<sup>3</sup> Valor normal actividad de la metilmalonil Co A mutasa: 1.15 ± 0.41

La actividad enzimática en las 8 AP fluctuó entre 8.1 y 38.6 pmol/minuto/mg de proteína, se considera normal 1 479 pmol/minuto/mg de proteína (tabla 7).

## Estudio enzimático y molecular en 8 casos con Acidemia Propiónica

Caso	Actividad PCC pmol/minuto/ mg proteína <sup>1</sup>	% actividad PCC vs valor control <sup>2</sup>	mutación gen PCCB	Forma
1	38.6	2.6	n/determinado	tardío
2	13.5	0.9	Ins/del,ins/del <sup>3</sup>	neonatal
3	26.0	1.8	Ins/del,ins/del	neonatal
4	8.1	0.5	Ins/del,ins/del <sup>3</sup>	neonatal
5	32.0	2.1	Ins/del,E168K	tardío
6	25.0	1.7	Ins/del, 1298-1299insA	neonatal
7	11.4	0.8	c1170insT,E168K	tardío
8	9.6	0.6	E168K, E168K <sup>4</sup>	tardío

<sup>1</sup>Propionil Co A carboxilasa

<sup>2</sup>valor normal:  $\geq 1479$  pmoles/minuto/mg proteína

<sup>3</sup>Hermanas

<sup>4</sup>Consanguinidad de los padres

El estudio molecular se realizó sólo en 7 de los 21 niños con AP, tipificándose en 5 de ellos la mutación ins/del (1218del/14ins12): 3 en homocigosis y 2 en heterocigosis compuesta (una en combinación con la mutación E168K, y el otro con la mutación 1298-1299-insA). Los otros 2 niños presentan la mutación E168K, uno en homocigosis y el otro en heterocigosis compuesta con la mutación c1170insT (1173-1174insT) (tabla 7). Cuatro pacientes con AP fueron homocigotos para la misma mutación, comprobándose el antecedente de consanguinidad entre los progenitores.

## Discusión

Diversos autores señalan que el diagnóstico precoz, el uso de la L-carnitina y las fórmulas lácteas sin MTVI mejoraron la calidad de vida de los pacientes con AO, especialmente en la forma neonatal.<sup>10,12-14</sup> Al analizar la dieta en nuestra casuística, se observa que los pacientes con AP y AMM de presentación neonatal toleran la ingesta de proteínas naturales en promedio de  $1.2 \pm 0.6$  g/kg/día y de  $0.7 \pm 0.1$  g/kg/día de proteínas artificiales. Los pacientes de presentación tardía cubren sus requerimientos de proteínas sólo con proteínas naturales y con ello mantienen niveles de propionilcarnitina en  $37.3 \pm 21.7$   $\mu$ M/ y de carnitina libre en  $53.3 \pm 3.5$   $\mu$ M/l, ambos parámetros se consideran un buen control metabólico. Es importante señalar que los niños de presentación neonatal también tuvieron niveles de propionilcarnitina de  $42.8 \pm 25$   $\mu$ M/l, nivel considerado superior a lo recomendado, y carnitina libre de  $49.4 \pm 6.5$   $\mu$ M/l, aceptado durante el seguimiento. Este resultado se tradujo en un menor aporte de proteínas naturales, que hizo necesaria la prescripción de fórmula láctea especial sin MTVI para proporcionar los requerimientos adecuados de proteínas para promover anabolismo; junto con ello, disminuir las posibilidades de descompensación por aumento del nivel de propionilcarnitina.<sup>10,15,16</sup>

Se ha descrito que niveles de isoleucina inferiores a 20  $\mu$ M/l pueden producir pérdida de peso, decoloración de la mucosa bucal, desequilibrio entre los aminoácidos esenciales y no esenciales, disminución del colesterol plasmático y, que si esta deficiencia se mantiene en el tiempo, afectará el crecimiento ponderal del niño.<sup>17</sup> Todos los pacientes del estudio tuvieron ingesta de isoleucina dentro de lo recomendado por la RDA, sin embargo, el nivel plasmático en promedio fue de 26.7  $\mu$ M/l, siendo necesaria la suplementación farmacológica en 12 casos (4 neonatales y 8 tardíos). Ninguno de estos niños manifestó signos clínicos de deficiencia de isoleucina.

Los niños con AO, especialmente aquellos con la forma neonatal, evolucionan frecuentemente con mal incremento ponderal por anorexia. En ellos, el uso de gastrostomía previene el deterioro del estado nutricional y disminuye la frecuencia de las descompensaciones.<sup>15</sup> En este estudio, 10 niños requirieron gastrostomía porque presentaron descenso en el canal de crecimiento durante el primer año de seguimiento. En la actualidad, 7 de los 10 casos con gastrostomía se mantienen en seguimiento y tienen un IMC entre el percentil 10 y 95, que se considera un estado nutricional normal de acuerdo con el peso para la talla. Tres de estos niños con gastrostomía de presentación neonatal y estado nutricional normal, fallecieron por descompensación aguda durante el seguimiento. Esto nos permite señalar la importancia que tiene detectar y tratar precozmente los

cuadros infecciosos agudos, para aplicar rápidamente la terapia intensiva, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal son la mejor alternativa para lograr restablecer el equilibrio metabólico. Con relación al coeficiente intelectual (CI), se determinó que los niños de presentación neonatal tienen un CI más bajo que los de presentación tardía ( $58.4 \pm 13$  y  $73.6 \pm 15$ , respectivamente). Esta diferencia se podría relacionar con la presencia de hiperamonemia en el período neonatal, momento en el cual el sistema nervioso central está en rápido crecimiento y desarrollo, y es más susceptible al efecto deletéreo de las noxas. En este estudio los niños de presentación neonatal fueron diagnosticados en promedio a los 6.6 días de vida y tuvieron niveles de amonio de mayores que  $1\ 137\ \mu\text{g}/\text{dl}$ , a diferencia de los de presentación tardía, quienes fueron diagnosticados en promedio a los 13 meses de edad y tuvieron niveles de amonio de  $151.3\ \mu\text{g}/\text{dl}$ .

Las diferentes formas de presentación de la AMM tienen la misma sintomatología clínica y bioquímica, pero existen diferencias entre ellas frente a una sobrecarga de vitamina B<sub>12</sub>. El 90% los pacientes con la forma cblA y un menor porcentaje con las formas mut<sup>(-)</sup> y cblB responden efectivamente a megadosis de B<sub>12</sub>, al aumentar la actividad de la enzima se favorece su pronóstico.<sup>14,18,19</sup> De las tres AMM estudiadas, 2 de ellos normalizaron *in vitro* la actividad enzimática en presencia de hidroxibalamin. Este hallazgo concuerda con la clínica, ya que al aumentar la dosis oral de B<sub>12</sub>, de 1.0 mg/día a 20 mg/día, disminuyó la excreción de ácido metilmalónico en orina de 3 094 y 1 763 mg/mg de creatinina a 220 y 695 mg/mg/creatinina, respectivamente.

En este estudio 8 pacientes con AP tuvieron actividad enzimática inferior al 3% con respecto a lo normal y no se detectaron diferencias porcentuales de actividad entre las formas neonatal y tardía (véase tabla 7). Esta observación sugiere que la heterogeneidad clínica entre las AP de presentación neonatal y de presentación tardía no sería explicable a través de la actividad enzimática residual.<sup>20,21</sup> Con el objetivo de interpretar las diferencias fenotípicas se buscaron las mutaciones que producen AP, a la fecha se describieron más de 60 mutaciones.<sup>22-24</sup> Las mutaciones más frecuentes en la población española son: ins/del (31%) y la mutación c1170insT (16.7%).<sup>25</sup> En nuestra serie estas mutaciones se presentaron con una frecuencia de 47% y 6.2%, respectivamente. La mutación E168K tiene una frecuencia de 25%.

Al correlacionar el genotipo con el fenotipo, se demostró que los niños homocigotos para las mutaciones ins/del y c1170insT o heterocigotos compuestos con la mutación 1298-1299insA, tienen ausencia total de actividad de la enzima propionil CoA carboxilasa.<sup>25</sup> En nuestro estudio, de las 7 AP estudiadas, los 3 pacientes que poseen la mutación ins/del en homocigosis debutaron con una AO de presentación neonatal, al igual que el niño con la mutación ins/del en combinación con la mutación 1298-1299insA, resultados concordantes con lo descrito en la literatura.<sup>24</sup> La actividad enzimática para estas mutaciones fue mayor a lo descrito (1.2% y 2.4% con respecto a valores normales), por lo que se deduce que el estudio enzimático por sí solo no permite predecir el pronóstico de la enfermedad, es necesario el estudio molecular.

Se puede concluir que el pronóstico en las AO de presentación neonatal y tardía se asocia estrechamente con la edad al diagnóstico, a la precocidad en la detección de cuadros infecciosos durante el seguimiento y a la terapia intensiva aplicada durante estas descompensaciones metabólicas.

Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fenton, W, Gravel R, Rosenberg, L. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8<sup>th</sup> capítulo 94, parte 9, tomo II, eds. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. Ed. Mc Graw-Hill, Nueva York, 2001, 2165 -2194.
2. Baulny O, Saudubray J. Branched-chain organic acidurias. En *Inborn metabolic disease. Diagnosis and treatment, IV Disorders of amino acids metabolism and transport*, capítulo 16. Eds. Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G. Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2000, 195-212.
3. Roseblatt DS, Ledley FD. A molecular study of methylmalonic aciduria: structure - function correlations. *Bull Acad Natl Med* 1996;180:1553 - 1563.
4. Sanjurjo P. Acidemias metil-malónica y propiónica. En *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, capítulo 23. Eds Sanjurjo P, Baldellou A. Ed. Ergon S.A, 2001,248-255.

5. Baumgartner R, Leopold D. Propionic (PA) and methylmalonic (MMA) acidemias. En: 25th conference of the European metabolic group, Milupa, european metabolic group. 1992;4.
6. Baulny O, Wendel U, Saudubray J. Branched-chain organic acidurias. En: Fernández J, Saudubray JM, Van Den Berghe G, eds. Inborn metabolic disease. Diagnosis and treatment. Part VI Organic Acids. New York. Editorial: Springer-Verlag, 1995; 206-221.
7. Acosta P. Propionic or methylmalonic acidemia. Protocols 13. En Nutrition Support Protocols. Eds Acosta P, Yannicelli S. Ed. Abbott Laboratories, USA, 2001, 230-261.
8. Roe CH, Millington D, Maltby D y col. L-Carnitine enhances excretion of propionyl coenzyme. A as propionylcarnitine in propionic acidemia. J Clin Invest 1984; 73: 1785-1788.
9. Walter JH, Leonard JV, Thompson GN y col. Parenteral nutrition in propionic acidemia and methylmalonic acidemia. J Pediatr, 1990;117:338-339.
10. Yannicelli S, Acosta PB, Velásquez A y col. Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. Mol Genet Metab, 2003;80:181-188.
11. Barrera G. Estándares antropométricos para evaluación del estado nutricional. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, 2004.
12. Feillet F, Bodamer O, Dixon M, Sequeira S, Leonard J. Resting energy expenditure in disorders of propionate metabolism. J Pediatr, 2000, 136,659-663.
13. Walter J, Leonard J, Thompson G, Halliday D. Parenteral nutrition in propionic acidemia and methylmalonic acidemia. J Pediatr, 1990, 117(2), 338-339.
14. Van der Meer SB, Poggi F, Spada M, y col. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. J Pediatr 1994; 125:903- 908.
15. Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En Colombo M, Cornejo V, Raimann E., eds. Errores innatos en el metabolismo del niño, capítulo 3. Editorial Universitaria, Chile, 2003; 71-125.
16. Baumgarten E, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. J Inher Metab Dis 1995; 18: 138-142.
17. Thomas E. Dietary management of inborn errors of amino acid metabolism with protein-modified diets. J Child Neurol 1992;7:S92-111.
18. Ninan TK, Thom H, Russell G. Oral vitamin B12 treatment of cobalamin-responsive methylmalonic aciduria. J Inher Metab Dis 1992; 15: 939-940.
19. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. N Engl J Med, 1983;14:85-861.
20. Chloupkova M, Ravn K, Schwartz M y col. Changes in the carboxyl terminus of the beta subunit of human propionyl-CoA carboxylase affect the oligomer assembly and catalysis: expression and characterization of seven patient-derived mutant forms of PCC in *Escherichia coli*. Mol Genet Metab 2000;71:623-632.
21. Ravn K, Chloupkova M, Christensen E y col. High incidence of propionic acidemia in Greenland is due to a prevalent mutation, 1540insCCC, in the gene for the  $\beta$ - subunit of propionyl CoA carboxylase. Am J Hum Genet 2000;67:203-206.
22. Richards E, Desviat LR, Perez B y col. Three novel splice mutations in the PCCA gene causing identical exon skipping in propionic acidemia patients. Hum Genet 1997;101:93-96.
23. Muro S, Pérez B, Desviat LR, Y col. Effects of PCCB gene mutations on the heteromeric and homomeric assembly of propionyl-CoA carboxylase. Mol Genet Metab, 2001;74:476-483.
24. Lamhonwah AM, Troxel CE, Scuster S, y col. Two distinct mutations at the same site in the PCCB gene in propionic acidemia. Genomics 1990; 8: 249-254.
25. Rodríguez P, Hoenicka J, Muros A., y col. Human propionyl-CoA carboxylase  $\beta$  subunit gene: exon-intron definition and mutation spectrum in Spanish and Latin American propionic acidemia patients. Am J Hum Genet 1998; 63:360-369.