



Acidemia Propiónica Una Inusual Presentación: Reporte De Un Caso.

Propionic Acidemia An Unusual Presentation: A Case Report.

¹Erika León-Álvarez. ¹Médico Adscrito de Neuroanestesiología y anestesia pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. ²José de Jesús López-Rodríguez. ²Médico Adscrito de Neuroanestesiología del Hospital Ángeles de Chihuahua. ³Ángela Gabriela Sánchez-Luna. Médico residente del tercer año de Anestesiología del Hospital Central de Chihuahua.

Anestesia en México 2021; 33: (1).

Fecha de recepción septiembre 2020

Fecha de revisión octubre 2020

Fecha de publicación enero 2021

angela.gs.luna@gmail.com

Resumen

La acidemia propiónica es una aciduria orgánica causada por la deficiencia de la propionil CoA carboxilasa. Es el error innato del metabolismo con mayor frecuencia de presentación. Se manifiesta con un desequilibrio metabólico recurrente. Se expone este caso de un masculino de 7 meses con craneosinostosis y acidemia propiónica programado para remodelación. Es un caso ilustrativo del manejo y cuidados transanestésicos de un paciente con acidemia propiónica.

Palabras clave: acidemia propionica, implicaciones anestésicas.

Abstract

Propionic acidemia is an organic aciduria caused by the deficiency of propionyl CoA- Carboxylase. It's the most common innate error of metabolic disorders. It produces a recurrent metabolic imbalance. This is a case of a

7-month-old male with craniosynostosis and propionic acidemia. This case illustrates the anesthetic management and implications of a patient with propionic acidemia.

Keywords: propionic acidemia, anesthetic implications.

Introducción

La acidemia propiónica (AP) es un error innato del metabolismo, con una incidencia estimada de uno en 350 000 nacidos vivos y con una prevalencia mayor en el género femenino (1). Es causada por una mutación en los genes Propionil-CoA carboxilasa subunidad alfa o beta (PCCA o PCCB) que origina la deficiencia de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (PCC) una de las cuatro enzimas dependientes de biotina. La enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (PCC) es una proteína formada por seis subunidades alfa y seis subunidades beta. La acidemia propiónica (AP) se caracteriza por la elevación de ácido propiónico en sangre y orina, así



como por la presencia de los metabolitos propionilcarnitina, 3-hidroxi propionato y metilcitrato (1). Originalmente descrita en 1961, se identificó por elevación de los niveles de glicina en plasma y en orina (2).

El trastorno se caracteriza por cetoacidosis metabólica severa, precipitada por ingesta excesiva de proteínas, constipación o infección (3). La cetoacidosis se desarrolla porque el ácido propiónico inhibe las enzimas del ciclo del ácido cítrico. Además de la acidosis, el trastorno se puede acompañar de crisis convulsivas, retraso en el desarrollo, hipotonía, coma, reflujo gastroesofágico, intolerancia a las proteínas, hiperamonemia, osteopenia, pancreatitis y cardiomiopatía, parálisis cerebral, ataxia, lesiones en ganglios basales, déficit cognitivo y retraso en el desarrollo del lenguaje, déficit de atención, hiperactividad, espectro autista, atrofia del nervio óptico (4-7).

Se ha comprobado un incremento de los niveles de GABA, sobre todo en la neocorteza y el cuerpo estriado, debido a que el ácido propiónico es un inhibidor de la histona deacetilasa. La acumulación de GABA genera una inhibición de la actividad neuronal causando letargo (8). Durante el metabolismo mitocondrial del ácido propiónico se generan dos metabolitos, propionil-CoA y el 2-metilcitrato, los cuales tienen efecto inhibitorio en diferentes enzimas del ciclo del ácido tricarbóxico y del glutamato deshidrogenasa. Los efectos inhibitorios se correlacionan con la falla hepática y la hiperamonemia (8).

Comúnmente la enfermedad se caracteriza por episodios de deshidratación, letargia, náusea y vómito, además de riesgo de secuelas neurológicas (vacuolización de la materia gris), cuadros severos de acidosis metabólica, desencadenados por la ingesta excesiva de proteínas, constipación o infección. La cetoacidosis se desarrolla debido a la inhibición de las enzimas del ciclo del ácido cítrico ocasionada por el exceso de ácido propiónico (3).

Tabla 1: Complicaciones asociadas a la acidemia propiónica (4).

Sistema	Complicación
Nervioso Central	Retraso en el desarrollo, reducción del IQ. Epilepsia (generalizada, tónico-clónica, mioclónica). Síntomas extrapiramidales. Atrofia cerebral. Atrofia del nervio óptico.

Cardiovascular	Cardiomiopatía (principalmente dilatada) Arritmias (QT prolongado, focos ventriculares ectópicos, bradicardia sinusal).
Gastrointestinal	Pancreatitis.
Inmunológico	Pancitopenia Mielodisplasia con neutropenia.
Endócrino	Hiperglicemia. Hipoglicemia.
Renal	Falla renal.
Tegumentario	Rash (generalizado o localizado).

El diagnóstico, por lo general, ocurre cuando se presenta en neonatos un episodio el cual se manifiesta con vomito, falta de apetito, letargia el cual puede progresar rápidamente a coma y muerte sin el tratamiento adecuado (11). El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, así como en los estudios de laboratorio, los cuales pueden reportar acidosis metabólica, cetoacidosis, acidosis láctica, hiperamonemia, anemia, leucopenia, pancitopenia, elevación de los ácidos orgánicos y metilcitrato en la orina, elevación de glicina, propionilcarnitina, y alanina en plasma (11,7).

Entre los hallazgos radiológicos en el cerebro se puede encontrar patrones de restricción de crecimiento no relacionados con la distribución vascular. Se puede llegar a observar atrofia cerebral la cual se explica debido a la hipoxia por la pancitopenia (9) Se observa un retraso en la mielinización, cuerpo calloso delgado y con atrofia (8).

Se puede presentar craneosinostosis, la cual es una anomalía resultante de la fusión prematura de las suturas craneales que cambia los patrones de crecimiento del cráneo, reduciendo los diámetros craneales que pueden comprometer la función neurológica (19).

Actualmente no se cuenta con tratamiento que elimine la deficiencia de la propionil coenzima A carboxilasa. Las medidas terapéuticas se centran en un control dietético estricto, (12) dieta baja en proteínas suplemento de carnitina, administración de antibióticos como el metronidazol para la prevención de producción de propionato por las bacterias intestinales y control de los episodios de hiperamonemia con la administración de ácido carglúmico o en casos severos realizar diálisis (12). Puede ser necesario administrar bicarbonato de sodio para mantener niveles adecuados de bicarbonato. Los pacientes con alteraciones severas se podrá realizar un



trasplante hepático con la finalidad de disminuir los niveles circulantes de ácidos orgánicos sistémicos, sin embargo, los niveles en sistema nervioso central continuarán elevados (12-13).

Presentación de Caso Clínico

Se trata de paciente masculino de siete meses de edad con diagnóstico de craneosinostosis (plagiocefalia secundaria a cierre prematuro de sutura sagital y rama izquierda de lambda) y acidemia propiónica, programado para remodelación. Craneosinostosis detectada al nacimiento, acidemia propiónica detectada a los cinco días de vida, alérgicos, traumáticos, así como transfusionales negados. Producto de la gestación dos, madre de 22 años de edad, obtenido vía vaginal a las 40 semanas de gestación (SDG), parto eutócico sin complicaciones, desde ese momento se detecta craneosinostosis.

Craneosinostosis detectada al nacimiento en hospital regional, de dónde es referido al Instituto Nacional de Pediatría INP, se decide remodelación craneal. Exploración física: Despierto, reactivo, con fontanelas cerradas, región occipital y frontal imbricadas, adecuada coloración de piel y tegumentos, mucosa oral bien hidratada, pabellones auriculares de implantación baja, pupilas isocóricas, con adecuada respuesta a la luz, narinas permeables, tórax con adecuados movimientos de amplexión y amplexación, sin dificultad respiratoria, se aprecia murmullo vesicular homogéneo, precordio con ruidos cardíacos rítmicos sin agregados, abdomen blando, sin distensión peristalsis presente, borde hepático tres cm por debajo de reborde costal, genitales fenotípicamente masculinos, extremidades íntegras con llenado capilar de dos segundos, Allen negativo en ambos miembros torácicos. Peso: 7060 gramos, talla 63 cm, temperatura 36.3° Centígrados, tensión arterial (TA) 90/50 mm Hg, frecuencia cardíaca (FC) 139. Exploración física neurológica: Sonrisa social, seguimiento visual presente, nervios del cráneo aparentemente sin compromiso, fuerza muscular 5/5 generalizada. Sin datos de irritación meníngea. Valoración cardiología 18/06/13: Radiografía de tórax sin cardiomegalia, índice cardiorádico (ICT) 0.51 Electrocardiograma (Ekg) sinusal FSC 150 por minuto, eje 60 grados.

Ecocardiograma: Ventrículo izquierdo de límites normales, función sistólica a conservada.

Electroencefalograma (EEG): Lentificación generalizada,

predominio de bajo voltaje, sin actividad epileptiforme. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC): hipoacusia media para tonos altos bilateral. Potenciales visuales: Anormales por prolongación de latencia y disminución del potencial cortical bilateralmente. Imagen de resonancia magnética (IRM): atrofia cerebral corticosubcortical, con dilatación quística de las cisuras silvianas. Tomografía axial computarizada (TAC): plagiocefalia secundaria a cierre prematuro de sutura sagital y rama izquierda de lambda, atrofia corticosubcortical, de predominio cortical. Ultrasonograma (Usg)) renal en límites normales.

Hemoglobina 9.6, Hematocrito 30.1, leucocitos 5800, neutrofilos 16, linfocitos 82, monocitos 2, Plaquetas 333, TP 11, 98% INR 0,92, TTP 30.7. Se medica con ranitidina 7 mg i.v, cefalotina 230 mg i.v.

Los signos basales y otros datos de laboratorio durante la cirugía se muestran en la (Tabla 2).

Inicia preoxigenación y se decide realizar intubación con secuencia rápida. Se administra vía intravenosa midazolam 1.5 mg, fentanilo 28 µg, lidocaína simple 10 mg, tiopental sódico 25 mg, rocuronio 8 mg (dosis a secuencia de intubación rápida), posterior a histéresis se realiza laringoscopia con hoja Miller 1, se aprecia Cormack de 1 y se orointuba con tubo endotraqueal 4.5 con alma de acero, inicia ventilación mecánica con los siguientes parámetros: frecuencia respiratoria 25 por minuto, relación inspiración-espíración 1:2, volumen tidal 70 cc, FiO₂ de 60%. Mantenimiento con sevoflorane 0.8 -1 CAM. Posteriormente con técnica aséptica y de Seldinger, se coloca acceso venoso central, abordaje femoral el cual se logra sin complicaciones, (catéter 4 Fr, 30 cm) control radiográfico muestra punta de catéter en aurícula derecha. Se obtiene acceso venoso periférico en miembro torácico derecho número 22 G, no incidentes, previo test de Allen negativo, con técnica aséptica se canaliza arteria radial derecha, no incidentes, posteriormente se procede a realizar bloqueo de escalpe con Bupivacaina 30 mg, no incidentes. Dexametasona 2 mg i.v y paracetamol 100 mg. Balance hídrico: +202cc, Ingresos: 634 cc, de los cuales: 270 cc de NaCl 0.9%, 110 cc de Glucosa 5%, 14 cc Albúmina (3.5 gr), se transfunden 180 cc de concentrado eritrocitario y 60 cc de plasma fresco (no se presentan reacciones post transfusión inmediatas). Egresos: 432 cc, 112 cc por requerimientos basales, 105 cc por exposición quirúrgica,

180 cc por sangrado, 14 cc pérdidas por circuito y 21 cc por diuresis (0.75 cc/k/h).

Tabla 2: Signos vitales y datos de laboratorio

Signos basales			
Tensión arterial	72/45 mm Hg	100 latidos por minuto	31 latido por minuto
Gasometría (basal)	Basal: pH 7.29, PCO2 48.3, PO2 56.1, HCO3 23.1, EB -3.4, Hb 10.3.		
Signos vitales			
Transanestésicos (mm Hg)	Sistólica 66-97	Diastólica 40-63	
Glicemias c/hora mg/dL	156, 111, 102, 160, 138, 150		
Gasometría (segunda)	pH 7.34, PCO2 36.6, PO2 58.5, HCO3 19.6, EB -5.4		
Gasometría (tercera)	pH 7.32, PCO2 39.3, PO2 59.9, HCO3 20.2, EB -5.3 Hb 11.1.		

Terminado procedimiento, se aspiraron secreciones orofaríngeas, paciente con automatismo ventilatorio, adecuado volumen y frecuencia, se extuba sin incidentes. Se egresa paciente a Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con 97/67 mm Hg de presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca de 117 latidos por minuto y con saturación parcial de oxígeno de 99%. Se traslada paciente con monitoreo no invasivo, ventilación espontánea y con apoyo de O2 al 100% con mascarilla facial. Se entrega en UCIP con frecuencia cardíaca de 124 latidos por minuto, SpO2 de 99% y 99/65mm Hg, glicemia capilar de 116 mg/dL.

Imagen 1: Suturotomías. Cortes de bandas óseas, dejando sutura sagital

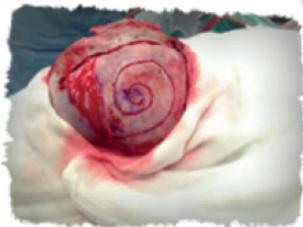


Imagen 2: Cortes bilateral radiales para incrementar crecimiento lateral.



Implicaciones Anestésicas

Estos pacientes representan un desafío único en el manejo anestésico, por lo que se recomienda que todas las cirugías electivas se realicen en un hospital de tercer nivel con acceso a un equipo multidisciplinario y a una unidad de cuidados intensivos (9).

Durante la valoración preoperatoria se enfocará principalmente en el balance ácido-base, estado nutricional, tono muscular, estado mental y función gastrointestinal ya que esto tiene implicaciones en el manejo anestésico. Además de solicitar los estudios de gabinete preoperatorios, se solicitará el nivel de amonio en sangre, glucosa en

sangre, electrocardiograma, ecocardiograma y gasometría para valorar el estado ácido-base un día previo a la cirugía (9).

Existen varias consideraciones en el manejo anestésico, entre los principales se encuentra evitar todos los eventos que precipiten una acidosis metabólica como lo es el catabolismo, hipoxia, deshidratación e hipotensión (9). Se recomienda la realización de intubación en secuencia rápida debido a la alta incidencia de vomito y reflujo gastroesofágico en estos pacientes (9).

Durante los episodios de descompensación metabólica se deberá utilizar soluciones con dextrosa para aumentar las calorías y promover la liberación de insulina y el anabolismo. Se puede utilizar dextrosa al 10% con un rango de infusión de 8-19 mg/kg por minuto. El objetivo es mantener niveles de glicemia entre 100- 150 mg/dL, si la glicemia es mayor de 150 mg/dL se deberá utilizar infusión de insulina iniciando a 0.01 unidades/kg por hora, la cual se titulará dependiendo de los niveles séricos de glucosa. (13). Recordar que los pacientes acuden con ayuno a la sala de operaciones por lo que se deberá administrar solución glucosada al 10% para evitar el catabolismo proteico. En pacientes con depleción de volumen se necesitará complementar con cristaloides, sin embargo, no se recomienda el uso de solución Ringer lactato debido a que este contribuye a la acidosis (14). Sin embargo, en un estudio reciente con 11 pacientes con diagnóstico de acidemia orgánica a los cuales se les administro solución Ringer Lactato durante el procedimiento quirúrgico ninguno mostró algún efecto adverso (8). Debido a su alta carga proteica se desaconseja el uso de albumina (8).

Se deberá evitar utilizar medicamentos que se metabolizan directamente a ácido propiónico como lo son los ácidos orgánicos de cadena impar, alcoholes de cadena impar y ácidos grasos de cadena impar que conlleven a una acidosis metabólica (14).

Entre los medicamentos que se deberán evitar se encuentran los relajantes neuromusculares como la succinilcolina (15), atracurio (16), cisatracurio (17) y mivacurio (18) debido a que sus metabolitos incluyen moléculas orgánicas de cadena impar. El propofol contiene aceites de soya ricos en grasas poliinsaturadas, los cuales se pueden metabolizar a ácido propionico, así como deberá evitarse el uso de los siguientes analgésicos como



el ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno (14). Debido que la hipotonía y el letargo son manifestaciones frecuentes, estos pacientes son más susceptibles a los efectos depresores del sistema nervioso central de los anestésicos volátiles y opioides (15).

En caso de cirugías prolongadas se recomienda la monitorización del pH arterial y lactato, monitorización de la glicemia con la finalidad de evitar la hipoglicemia (14). Las descompensaciones metabólicas se pueden presentar durante el periodo perioperatorio a pesar de las precauciones. El amonio es muy tóxico a nivel cerebral y puede generar un daño irreversible si las cifras superan los 200 $\mu\text{M/l}$ (14).

En el postoperatorio pueden ser propensos a desarrollar dificultad respiratoria debido a una fatiga o una obstrucción de vías respiratorias. Se puede administrar oxígeno humidificado durante su estancia en cuidados postanestésicos (14) (18).

El tratamiento principal para la craneosinostosis es quirúrgico y tiene como objetivo preservar la función neuronal, restaurar la anatomía craneal a la vez mejorando la estética. La edad ideal para la cirugía se encuentra entre los tres a 12 meses de edad (19). El pronóstico dependerá del tipo de craneosinostosis. Por lo general pacientes con craneosinostosis sin síndromes agregados tienen un buen pronóstico, con baja tasa de complicaciones, recurrencias o reintervenciones (20).

Referencias

1. Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. *Gene Reviews*. 2012; 17:1993-202
2. Pena L, Franks J, Chapman K, Gropman A. Natural history of propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012; 105:5-9
3. Rafiq, M, Tobias, J. Cuidados anestésicos en un niño con academia propionica. *Journal of Medical Cases*. 2015; 6: 420-425.
4. Fraser, J, Venditti, J. Actualización manejo clínico de las academias metilmalonica y propionica. *Current Opinion in Pediatrics*. Diciembre 2016; 26:682-893.
5. Harker H, Emhardt J, Hainline B. Propionic Acidemia in a Four-Month-Old Male: A Case Study and Anesthetic Implications. *Anesthesia & Analgesia*. 2000; 91(2): 309-311.
6. Karagoz A, Uzumcugil F, Celebi N, Canbay O, Ozgen S.

- Anesthetic management of a 2-year old male with propionic acidemia. *Pediatric Anesthesia*. 2007; 16: 1289-1296.
7. Rafiq M, Tobias J. Cuidados anestésicos en un niño con academia propionica. *Journal of Medical Cases*. 2015; 6: 420-425.
8. Almási T, Guey L, Lukacs C, Csetneki K, Vokó Z. Revisión literaria sistemica y metaanálisis en la epidemiología de la acidemia propionica. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 40: 1-8.
9. Harker E, Emhardt J. Acidemia propionica en un niño de 4 meses de edad: Reporte de un caso e implicaciones anestésicas. *Anesthesia and Analgesia*. 2020; 91: 309-311
10. Janež U, Škapin A. Resistencia a Rocuronio en pacientes con academia propionica en apendicectomía por apendicitis aguda: reporte de un caso con revisión literaria. *Journal of Anesthesia, Intensive Care and Emergency Medicine*. 2020; 16: 187-191
11. Rajakumar A, Kaliamoorthy, I. Consideraciones anestésicas para trasplante hepático en acidemia propionica. *Indian Journal of Anesthesia*. 2016; 60: 50-54.
12. Pfeifer C, Dane C. Hallazgos neuroradiológicos únicos en la academia propionica. *Radiology Case Reports*. 2018;13: 1207-1211.
13. Morland C, Froland A, Pettersen M. Modelo de acidemia propionica: Priopionato entra a las neuronas GABA, inhibiendo la GABA transaminasa. *Biochemical Journal*. 2018; 475: 749-758.
14. Saud A, Lance R. Protocolo para agudización de las academias orgánicas. *Pediatric Emergency Care*. 2017; 3: 142-146
15. Stoelting, R. Farmacología y fisiología en la practica anestésica. Segunda edición. Philadelphia. JB. Lippincott 1991.
16. Stiller R, Cook D, Chakravorti D. Degradación del atracurio en el plasma humano. *Anesthesia*. 1985; 57: 1085-1088
17. Kisor D, Schmith V. Farmacocinetica del besilato de cisatracurio. *Clin Pharmacol* 1999; 36: 27-40
18. Baumgartner M, Hörster F. Guías para el diagnóstico y manejo de la academia propionica y academia metilmalonica. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9: 3-36.
19. Anaya M, Avila H, Rueda F. Corrección de la craneosinostosis coronal mediante remodelación ósea frontal con osteotomía en espiral. *Arch Neurocienc*. 2015; 2: 104-108
20. Zaleckas L, Neverasukiene, A. Diagnostico y tratamiento de la craneosinostosis: Experiencia del equipo Vilnius. *Acta medica Lituanica*. 2015,22:111-121.