

Artículo Original

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO EN PEDIATRAS DE SANITAS INTERNACIONAL SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE LA ACIDEMIA PROPIÓNICA (AP): PRUEBA PILOTO APLICADA A RESIDENTES DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA DE DIFERENTES INSTITUCIONES UNIVERSITARIAS EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ PARA VALIDACIÓN DE HERRAMIENTA

Grégory Alfonso García Morán¹, Natalia Restrepo Centeno², Erlin Robledo Guzmán³

1 Médico. Profesor Experto Genética, Bioquímica, y Biología Celular y Molecular Humana. Profesor Experto Farmacología-Terapéutica y Toxicología Humana. Coordinador, Experto Cátedra de Historia de la Medicina y Cultura Médica. Facultad de Medicina. Miembro Grupo Medicina Translacional, Instituto de Investigación, Fundación Universitaria Sanitas.

2 Médica. Pediatra Neonatóloga. Coordinadora, Unidad de Neonatología, Clínica Universitaria Colombia. Coordinadora Postgrado Pediatría, Fundación Universitaria Sanitas.

3 Residente III Especialización de Pediatría, Fundación Universitaria Sanitas.

RESUMEN

Introducción: la Acidemia Propiónica (AP) es un error innato del metabolismo, el cual hace parte de la amplia lista de las enfermedades raras. En Colombia su manejo es de forma limitada, probablemente por el desconocimiento que se tiene sobre la misma. Los resultados finales de esta investigación van encaminados a determinar el nivel de conocimiento de los especialistas en pediatría sobre el diagnóstico de esta enfermedad. El presente documento divulga el resultado de la prueba piloto que se realizó con el fin de validar el test, buscando su suficiencia; y así posteriormente a este proceso, aplicar esta herramienta en el estudio definitivo. **Objetivo:** validar un test para medir el grado de conocimiento sobre el diagnóstico de la Acidemia Propiónica entre los residentes de pediatría en el marco de la evaluación del conocimiento en pediatras de la Entidad Promotora de Salud (EPS) Sanitas. **Metodología:** se aplicó la prueba piloto a 40 residentes de tercer año de pediatría de diferentes instituciones universitarias de la ciudad de Bogotá con el fin de validar el test, buscando su suficiencia; y así posteriormente a este proceso, aplicar esta herramienta

Correspondencia: robledoguzman@gmail.com

Fecha de recepción: 7 de julio de 2014

Fecha de aceptación: 5 de agosto de 2014

en el estudio definitivo. **Resultados:** la muestra utilizada estuvo compuesta por 40 residentes de tercer año de pediatría (n: 40) de diferentes instituciones universitarias de la ciudad de Bogotá, aplicándose un instrumento constituido por 10 ítems. Se pudo constatar que existen vacíos de conocimiento relacionados con el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo, como lo son los de la AP. En general, solo se alcanzó el 42% de respuestas satisfactorias. Por lo tanto, los resultados de la evaluación se valoran como deficientes, puesto que menos del 70% alcanzó resultados satisfactorios. **Conclusiones:** el nivel de conocimiento relacionado con el diagnóstico de la AP de los residentes de pediatría de tercer año de diferentes instituciones educativas de la ciudad de Bogotá es deficiente; menos del 70% de los encuestados alcanzó resultados satisfactorios. En la etapa siguiente se espera establecer el grado de conocimiento entre los pediatras que trabajan en EPS Sanitas teniendo en cuenta algunas variables como años de experiencia, área de trabajo, subespecialidad, trabajo en docencia y alguna capacitación en enfermedades huérfanas. **Palabras clave:** Acidemia Propiónica (AP), conocimiento, enfermedad rara, evaluación educacional, educación de postgrado en medicina, pediatría.

EVALUATION OF PEDIATRICIANS KNOWLEDGE ON PROPIONIC ACIDEMIA (PA) AT THE INTERNATIONAL SANITAS: PILOT TEST ADMINISTERED TO THIRD YEAR PEDIATRIC RESIDENTS FROM VARIOUS UNIVERSITIES IN BOGOTÁ CITY FOR TOOL VALIDATION

ABSTRACT

Introduction: Propionic Acidemia (PA) is an inborn metabolic disorder in the long list of rare diseases. Management of PA in Colombia is limited, probably due to poor knowledge of the disease. The end point of this research is aimed at determining the level of knowledge of the pediatric specialists about the diagnosis of the disease. This document reports the results of the pilot test done to validate the trial to determine sufficiency; and then, following this process, use the tool in the final trial. **Objective:** to validate a test to measure the level of knowledge about diagnosing Propionic Acidemia among the residents of pediatrics, within the framework of knowledge evaluation of the pediatricians at the Health Promoter Organization (HPO) Sanitas. **Methodology:** the pilot test was administered to 40 residents in their third year of pediatrics from various universities in Bogotá, in order to validate the test to determine sufficiency, and then to use the tool in the final trial. **Results:** several gaps could be identified in the knowledge regarding the diagnosis of inborn metabolic error such as PA. As a whole, there were only 42% of satisfactory answers. Therefore, the results of the evaluation were rated as poor, since less than 70% achieved satisfactory results. **Conclusions:** the level of knowledge of third year residents of pediatrics of various universities in Bogotá in terms of diagnosing PA is poor: less than 70% of the medical students surveyed obtained satisfactory results. **Key words:** Propionic Acidemia (PA), knowledge, rare disease, educational evaluation, graduate medical education.

INTRODUCCIÓN

La Acidemia Propiónica (AP) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por ser un trastorno del metabolismo causado por un déficit de la enzima Propionil-CoA-carboxilasa, que es la encargada de catalizar el paso

de Propionil-CoA a Metil-malonil-CoA, haciendo parte de la ruta metabólica que siguen algunos aminoácidos ramificados (1, 2). Pertenece al grupo de enfermedades huérfanas entendiéndose como aquellas patologías graves y crónicamente debilitantes con alto riesgo de mortalidad y baja prevalencia, clasificadas según las leyes 1392

de 2010 y 1438 de 2011 de la República de Colombia, en enfermedades raras, ultra huérfanas y olvidadas (3).

En Colombia, la AP se maneja de forma limitada y con algún grado de descuido según el Plan Obligatorio de Salud (POS) (4); a pesar del gran impacto que causa sobre la calidad de vida de los pacientes, los cuidadores y las familias, no se identifican actividades específicas de salud pública y otras dirigidas al abordaje de esta patología (3, 4, 5).

Se desconocen las cifras del comportamiento de esta enfermedad en nuestra población, no existen sistemas de información y no hay centros de referencia para el manejo integral de la AP y de otros errores innatos del metabolismo (3, 4,5).

La AP representa en nuestro medio una elevada importancia diagnóstica. La variada semiología presente en esta enfermedad hace que sea mal diagnosticada y que se confunda con otras entidades, lo que aumenta el riesgo de muerte o lesión neurológica irreversible (6,7).

Esta enfermedad presenta una baja prevalencia tanto a nivel mundial (8, 9,10), local y regional (11,12) y, por lo tanto, su diagnóstico podría no establecerse adecuadamente y el manejo llegaría a no ser el más adecuado; se desconoce si una de las posibles causas de la baja prevalencia de esta patología en nuestra población es el infra diagnóstico y el desconocimiento de la misma.

En la actualidad, tanto en Bogotá D.C. como en el Ministerio de Salud existe un sub-registro sobre la magnitud de la problemática de las Enfermedades Raras (ER) en general. El Distrito Capital hasta la fecha solo tiene información de 45 casos de pacientes con enfermedades huérfanas en los últimos 5 años, una cifra muy baja teniendo en cuenta que hasta el 6% de la población puede presentar este tipo de enfermedades y que otros registros, como el de las organizaciones de pacientes con ER, estiman que puede haber cerca de un millón y medio de afectados en todo el territorio nacional (4).

Al no contar en Colombia con puntos de corte sobre datos epidemiológicos o sociodemográficos de los pacientes con ER, así como carecer de centros especializados en la atención e investigación y adicionalmente no brindarse en las universidades del país una cátedra sobre enfoque diagnóstico de ER (tanto en pregrado como postgrados en pediatría), se genera un déficit de conocimiento científico

co y se reduce la posibilidad que tienen los pacientes de recibir un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado de su enfermedad, convirtiendo a esta población en vulnerable y desprotegida afectando su derecho a la salud.

Esta investigación busca determinar el nivel de conocimiento en cuanto al diagnóstico de la AP, entre una muestra de pediatras de Sanitas Internacional, pues se plantea que existen vacíos en el conocimiento con respecto al enfoque diagnóstico de la AP. Para ello, se realizó esta prueba piloto y la validación del test, buscando su suficiencia. Luego, se aplicó esta herramienta en el estudio definitivo (13, 14, 15).

La detección temprana de la AP constituye el pilar fundamental para el inicio precoz del tratamiento. De esta manera se evitan los graves riesgos que conlleva el no tratarla y el costo social que representa (16, 17, 18). De acuerdo con los resultados que se obtengan de esta investigación, se buscarán estrategias para sensibilizar a la comunidad científica sobre la existencia de los errores innatos del metabolismo y sentar las bases para la creación de una guía de atención integral para la detección y el manejo de esta enfermedad en Colombia. De otro lado, se espera contribuir con el programa distrital de atención integral de enfermedades raras y con un mayor conocimiento a la comunidad.

METODOLOGÍA

Se realizó una prueba piloto para validar el test entre 40 residentes de tercer año de pediatría de diferentes instituciones educativas de la ciudad de Bogotá (quienes como parte de su práctica médica rotan en un hospital pediátrico de referencia de esta misma ciudad y participaron voluntariamente). Para la aplicación de una encuesta semi-estructurada (Tabla 1), orientada a evaluar una categoría de abordaje, criterios diagnósticos para la AP, la cual fue construida teniendo en cuenta los lineamientos indicados, el propósito y objetivo de la investigación y la teoría existente relacionada (19).

Como no existe un cuestionario referente para validar, se creó uno. Fue diseñado y posteriormente revisado por dos expertos en el tema. Las encuestas fueron aplicadas de manera presencial y por correo electrónico entre el 1 y el 27 de junio de 2014. El cuestionario está compuesto por

TABLA 1. ENCUESTA SEMI-ESTRUCTURADA APLICADA.

ENCUESTA

-INDICACIÓN PARA EL PARTICIPANTE: ASPECTOS DE DIAGNÓSTICO-

A continuación se presentan 10 afirmaciones. Se solicita al participante poner una x, si la afirmación es falsa o verdadera. En el caso de no saber la respuesta, por razones metodológicas, favor marcar la opción C.

1. Un lactante de tres meses de edad se atiende en sala de urgencias por compromiso del estado de conciencia, al ingresar se nota importante deterioro del estado nutricional, disminución en la velocidad de crecimiento, hipotrofia muscular, hipotonía marcada, reflejo de mordida y succión abolidos, rechazo a la leche materna y a las fórmulas lácteas, dismorfia craneofacial con prominencia frontal en región metópica, puente nasal deprimido, narinas ante vertidas, punta nasal pequeña, hipertelorismo ocular; inserción baja de pabellones auriculares, orejas con hélix prominente y filtrum alargado.

1. Este paciente cursa con un error innato del metabolismo.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

2. Al mismo paciente del caso anterior usted le realiza los siguientes exámenes y reportan: amonio: 400ug/dL, acidosis metabólica con anión gap elevado, y pancitopenia. Se realiza cromatografía de gas/espectrometría para ácidos orgánicos en orina que muestra: elevación de metilcitrato y 3-hidroxiisovalerato, y en sangre altos niveles de C3-carnitina su opción diagnóstica es: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Leucinosis).

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

3. El déficit de la enzima Propionil-CoA-Carboxilasa es característico de la acidemia propiónica.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

4. La acidemia propiónica es un error innato del metabolismo de herencia mitocondrial.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

5. El diagnóstico enzimático de la acidemia propionica se hace determinando la actividad del complejo multienzimático BCKD en fibroblastos o en linfocitos.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

6. La acidemia propiónica se puede diagnosticar en la etapa prenatal

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

7. El ácido propiónico y el metabolito propionil-coenzima A (CoA) son productos del catabolismo de los aminoácidos isoleucina, valina, metionina y fenilalanina.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

8. El colesterol, los ácidos grasos y las bacterias intestinales contribuyen a la producción de ácido propiónico.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

Continúa

9. La cuantificación del amonio en todo paciente con encefalopatía es obligatoria; si se encuentra aumentado, debe investigarse una enfermedad metabólica.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

10. La acidemia propiónica tiene dos formas clínicas: crónica intermitente y lentamente progresiva.

- A) Verdadero
- B) Falso
- C) No se la respuesta

un total de 10 ítems en forma de afirmaciones. Se le dio al encuestado la opción de respuesta de falso, verdadero o no sé la respuesta, seleccionando con una cruz la opción de respuesta que se ajustara más a sus conocimientos. La calificación se estableció a partir de la estimación de la mediana. Se dio una puntuación de 1 para cada ítem correcto y de 0 para la opción incorrecta o no sé la respuesta, Entre 1 y 3 el nivel de conocimiento se consideró no satisfactorio; moderadamente satisfactorio entre 4 y 6, y satisfactorio con un valor de 7 y 10.

Para el grupo de estudio, se consideró un nivel de conocimiento bueno si más del 80% de los encuestados se ubicó en el nivel de conocimientos satisfactorio, regular si el 70-79% obtuvo resultados satisfactorios y deficientes si menos del 70% tuvo conocimientos satisfactorios.

RESULTADOS

La prueba piloto se aplicó a 40 (n: 40) residentes de tercer año de pediatría de diferentes universidades de Bogotá (gráfico 1). La muestra estuvo compuesta por 33 mujeres (82,5%) y 7 hombres (17,5%), de los cuales el 30% de la población pertenece a la universidad pública y el 70% a universidades privadas; a pesar de los posibles sesgos obtenidos por el tipo de cuestionario aplicado y la forma como se aplicó, en general solo se alcanzó un 42% de respuestas satisfactorias. Por lo tanto, los resultados de la evaluación se valoran como deficientes, puesto que menos del 70% alcanzó resultados satisfactorios (gráfico 2).

GRÁFICO 1. Número y desglose por género de los encuestados.

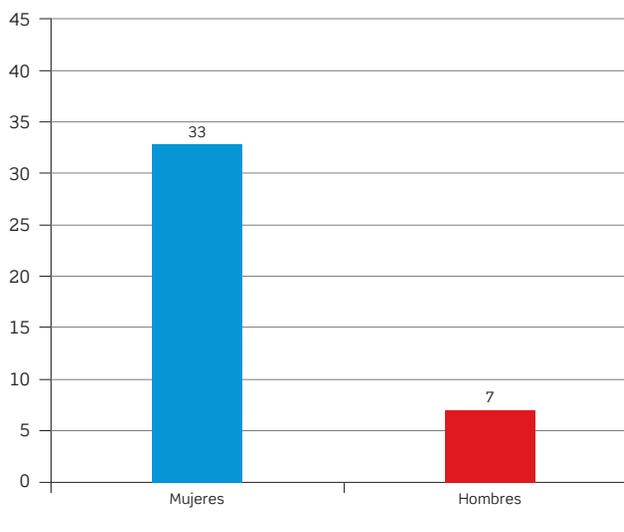
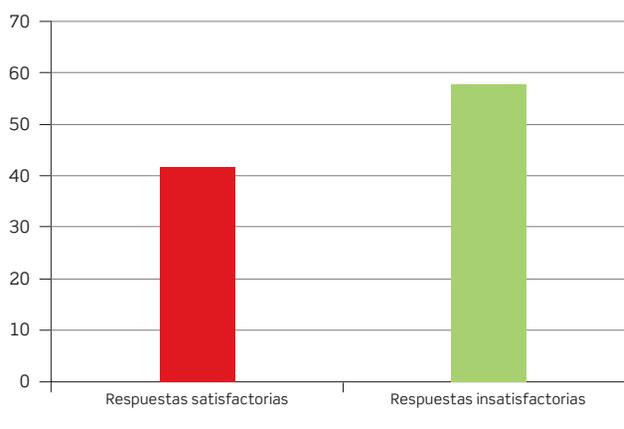


GRÁFICO 2. Resultado de las encuestas.



DISCUSIÓN

La AP es considerada una enfermedad rara (20, 21, 22); definiendo como enfermedades raras (ER), aquellas con peligro de muerte o de discapacidad crónica, con problemas añadidos como la dificultad diagnóstica y cuya prevalencia es menor de 5 casos por 10.000 habitantes (Comisión Europea) (23).

En nuestro país según la ley 1438 de 2011 se considera ER a las que tienen una frecuencia menor de 1: 5.000. Además, se ha descrito que la mayoría de estas enfermedades aparece en la edad pediátrica y su frecuencia es mayor en países tropicales y en vías de desarrollo (24, 25, 26).

Los pacientes con ER, como lo es la AP, se tienen que enfrentar a varios problemas (27, 28, 29) y uno de ellos es justamente el desconocimiento propio de la enfermedad por parte del personal de salud, en nuestro caso los pediatras formados en instituciones nacionales; esto conlleva a un mal diagnóstico, a uno tardío o la ausencia del mismo. Esta dinámica errática trae sucesivamente la despreocupación sobre la praxis de dichos pacientes, la utilización de tecnologías y procedimientos innecesarios y la mala utilización de estos recursos redundando en incrementos a los costos al sistema (3,5).

En este trabajo se resalta el hecho de que a pesar de los posibles sesgos por el tipo y método de aplicación del cuestionario, podemos constatar que una de las causas de la baja prevalencia de esta patología en nuestra población es el infra diagnóstico y el desconocimiento de la misma, probablemente secundario a lo ya mencionado en párrafos anteriores.

Basándonos en el problema científico que surge de la necesidad de que los pediatras optimicen el conocimiento en errores innatos del metabolismo como lo es la AP, con los resultados obtenidos en este estudio, se hace evidente la necesidad de buscar estrategias para sensibilizar a la comunidad científica sobre la existencia de los errores innatos del metabolismo y la creación de guías de atención integral para la detección y el manejo de estas enfermedades en Colombia.

CONCLUSIONES

El nivel de conocimiento relacionado con el diagnóstico de la AP de los residentes de pediatría de tercer año de diferentes instituciones educativas de la ciudad de Bogotá es deficiente, ya que menos del 70% alcanzó resultados satisfactorios, estableciendo de esta manera claridad en las preguntas y desconocimiento del tema evaluado.

En la etapa siguiente se espera establecer el grado de conocimiento entre los pediatras que trabajan en EPS Sanitas, teniendo en cuenta algunas variables como años de experiencia, área de trabajo, subespecialidad, trabajo en docencia y alguna capacitación en enfermedades huérfanas.

Es importante mostrar que estos resultados tienen un impacto real en la atención y el manejo de los pacientes afectados con esta enfermedad. Por tratarse de una patología que genera una gran morbilidad, mortalidad prematura, además de un alto grado de discapacidad que afecta la calidad de vida de los enfermos y sus familias, el limitado conocimiento de los profesionales de la salud respecto a esta enfermedad contribuye a que este ciclo errático persista. Por lo tanto, es necesario que las universidades del país que cuentan con la formación en pediatría contemplen en su currículo temas correspondientes a enfermedades raras, enfermedades metabólicas y errores innatos del metabolismo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de los residentes de tercer año de pediatría que participaron contestando el cuestionario de evaluación de la prueba piloto.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIACIÓN

No declarados. Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es) en lo expuesto en

este escrito de estricto carácter académico. La aplicación de la encuesta en el pilotaje fue avalada por el cuerpo de asesoría de posgrados. Así mismo, se informa que no contó con recursos específicos.

REFERENCIAS

1. Rezvani I, Rosenblatt DS. Chapter 79: Defects in metabolism of aminoacids. In: Part XI: Genetic Disorders of Metabolism, Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Schor NF, Berhman RE (Editors), Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia,PA(USA): Elsevier Saunders; 2011.
2. Rezvani I, Rezvani G. Chapter 78: An Approach to Inborn Errors of Metabolism. In: Part XI Genetic Disorders of Metabolism, Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Schor NF, Berhman RE (Editors), Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia,PA(USA): Elsevier Saunders; 2011.
3. Ministerio de Salud y Protección Social: Colombia avanza [base de datos en internet]. En: Minsalud, Centro Comunicaciones, Noticias; 2014-. [citado 26 feb 2014]. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Paginas/-Colombia-avanza-en-la-identificaci%C3%B3n-de-los-pacientes-con-enfermedades-hu%C3%A9rfanas.aspx>
4. Reforma a la salud: Ley 1438 de 2011 [base de datos en Internet]. En: Minsalud, comunicados, prensa, Colombia; 2011-. [citado 19 ene 2011]. Disponible en: <http://www.minproteccion-social.gov.co/Paginas/ReformaalasaludLey1438de2011.aspx>
5. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades Raras Huérfanas y Olvidadas. 1^a ed. Bogotá (COL): Internet; 2011. Disponible en: http://www.academia.edu/5271337/ESTUDIO_ENFERMEDADES_RARAS_HUERFANAS_Y_OLVIDADAS
6. Nelson DL, Cox MM. Lehninger's principles of biochemistry. 5th ed. New York (USA): W. H. Freeman; 2008.
7. Nguyen NH, Morland C, Gonzalez SV, Rise F, Storm-Mathisen J, Gundersen V, Hassel B. Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized oxidatively by glia. Relevance for propionic academia. *J Neurochem* 2007; 101: 806–814.
8. Seashore MR. The Organic Acidemias: An Overview [base de datos en Internet]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (Editors), GeneReviews. University of Washington, Seattle, WA (USA); 1993-. [citado 15 jul 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/>
9. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10), Version for 2010 [base de datos en Internet]. In: World Health Organization (WHO), Geneva (Switzerland); 2010-. [citado 15 jul 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/E71.1>
10. Propionic Acidemia [base de datos en Internet]. In: Orphanet/INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) SC11. Rare Disease Platform, Paris (France); 1997-. [citado 15 jul 2014]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=35
11. Barrera Avellaneda LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc* 2009; 33: 377-394.
12. Montealegre A, Robledo E, Moreno JY, Restrepo Centeno N, García Morán GA. Acidemia propiónica neonatal con deterioro neurológico, rechazo al alimento y emesis reporte de caso y revisión de la literatura. *Rep Med Cir* 2012; 21: 225-237.
13. Grau G. Metodología para la validación de cuestionarios. *Medifam* 1995; 5:35-59.
14. Hernández Aguado I, Porta Serra M, Millares M, García Benavides F, Bolívar F. La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. *Med Clin* 1990; 95: 424-429.
15. Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Editorial Doyma, 1993; 47-58.
16. Rajmil L, Perestelo L, Herdman M. Quality of life and rare disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 251-72.
17. Kolker S, Sauer SW, Surtees RA, Leonard JV. The aetiology of neurological complications of organic acidemias— a role for the blood-brain barrier. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 701-704.
18. Karall D, Haberlandt E, Schimmel M, Schocke M, Gautsch K, Albrecht U, Baumgartner Sigl S, Scholl-Bürgi S. Cytotoxic not vasogenic edema is the cause for stroke-like episodes in propionic acidemia. *Neuropediatrics* 2011;42:210.

19. Hernández SR, Fernández C. Metodología de la investigación. 5th ed. México (DC): McGraw-Hill; 2010.
20. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, Island E, Macleod E, Matern D, Smith B, Stagni K, Sutton VR, Ueda K, Urv T, Venditti C, Enns GM, Summar ML. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105:5-9.
21. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C:104-12.
22. Campistol J, Boveda MD, Couce ML, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica, Barcelona (España); 1985-. [citado 15 jul 2014]. En: Asociación española para el estudio de errores congénitos del metabolismo (AECOM). Disponible en: <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>
23. Surveillance of Rare Cancers in Europe. Rationale and Questions for consensus [base de datos en Internet]. In: RARECARE (EU); 2010-. [citado enero 2010]. Disponible en: <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>
24. Beyrer C, Villar JC, Suwanvanichkij V, Singh S, Baral SD, Mills EJ. Neglected diseases, civil conflicts, and the right to health. *Lancet* 2007; 370: 619-27.
25. Chapman KA, Summar ML. Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab* 2012;105:3-4
26. Propionic Acidemia [base de datos en Internet]. In: Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine, Bethesda (MD, USA); 2007-. [citado 15 jul 2014]. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/propionic-acidemia>
27. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Mew NA, Sutton VR, Macleod E, Stagni K, Ueda K, Franks J, Island E, Matern D, Peña L, Smith B, Urv T, Venditti C, Chakrapani A, Gropman AL. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105:10-5.
28. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, Möslinger D, Mussner K, Plecko B, Scholl-Bürgi S, Sperl W, Rostásy K, Karall D. Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics* 2009;40:120-5.
29. de Keyzer Y, Valayannopoulos V, Benoist JF, Batteux F, Lacaillle F, Hubert L, Chrétien D, Chadefaux-Vekemans B, Niaudet P, Touati G, Munnich A, de Lonlay P. Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria. *Pediatr Res* 2009;66:91-5.