Arch Argent Pediatr. 2026;124(4):e202510919

Insuficiencia cardíaca aguda en una lactante con acidemia metilmalónica: desafío diagnóstico y terapéutico

José M. Vera García[1], *Nicolás Guerrero*[1], *Sofía Paz*[2]

RESUMEN

La acidemia metilmalónica se caracteriza por la incapacidad de convertir L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA, produciéndose una acumulación de ácido metilmalónico en sangre y/o en orina. En su forma crónica, puede ocasionar miocardiopatía con alteración de la función cardíaca. Su manejo se basa en varios pilares; el de mayor importancia es la suplementación de hidroxicobalamina intramuscular como cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa.

Se presenta el caso de una niña de 6 meses de vida que ingresó al departamento de urgencias con signos de insuficiencia cardíaca. Se realizó una evaluación multidisciplinaria para diagnosticar su etiología y se arribó al diagnóstico de acidemia metilmalónica. Se reporta, a su vez, una vía de administración de la hidroxicobalamina novedosa para esta patología: la vía subcutánea.

Presentamos el abordaje diagnóstico y los desafíos terapéuticos en esta paciente, debido a que, por las comorbilidades que presentaba, la vía usual de administración de hidroxicobalamina estaba contraindicada.

Palabras clave: *insuficiencia cardíaca; enfermedades metabólicas; hidroxicobalamina; ácido metilmalónico, metabolismo.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10919
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10919.eng

Cómo citar: Vera García JM, Guerrero N, Paz S. Insuficiencia cardíaca aguda en una lactante con acidemia metilmalónica: desafío diagnóstico y terapéutico. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(4):e202510919.

[1] *Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;* [2] *Medical Science Liaison CVRM AstraZeneca.*

Correspondencia para *José M. Vera García: josemanuelveragarcia@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 16-11-2025*
Aceptado*: 14-11-2025*

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda en pediatría representa un desafío diagnóstico y terapéutico debido a la diversidad etiológica, la baja incidencia y la potencial gravedad que puede conducir a la muerte. Los errores innatos del metabolismo, como las acidemias orgánicas, han sido reportados como etiologías poco frecuentes.[1]

La acidemia metilmalónica (AMM) es una acidemia orgánica caracterizada por el déficit de la enzima metilmalonil-CoA mutasa o por defectos en la biosíntesis de su cofactor, adenosilcobalamina, que impide la conversión de L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA, con acumulación de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos.[2,3] El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, los antecedentes familiares y los hallazgos bioquímicos generales y específicos. El tratamiento estándar se centra en la suplementación parenteral de hidroxicobalamina, generalmente por vía intramuscular (IM), que actúa como cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa.[2-6]

Reportamos el caso de una niña de 6 meses que se presentó al Departamento de Urgencias con insuficiencia cardíaca aguda. Destacamos las dificultades diagnósticas y, particularmente, la decisión de implementar una vía de administración de hidroxicobalamina no estándar, la vía subcutánea (SC), debido a las comorbilidades de la paciente.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de 6 meses, nacida a término con peso adecuado, sin antecedentes perinatológicos de relevancia. Su historial se destacaba por el seguimiento ambulatorio por Neumonología Pediátrica debido a múltiples episodios de obstrucción bronquial sin requerimiento de hospitalización previa ni otros antecedentes patológicos. No se registraban antecedentes familiares relevantes. La alimentación era a pecho materno a libre demanda, con inicio de alimentación complementaria una semana antes de su ingreso. Su desarrollo pondoestatural y neuromadurativo era acorde a la edad, según los controles pediátricos.

Como parte del estudio por Neumonología, una radiografía de tórax de rutina evidenció cardiomegalia. El ecocardiograma Doppler posterior informó dilatación grave y disfunción sistodiastólica del ventrículo izquierdo, junto con insuficiencia mitral moderada-grave. Inicialmente, se sospechó un síndrome de ALCAPA (origen anómalo de la coronaria izquierda en la arteria pulmonar), por lo que fue transferida a nuestra institución para monitoreo y tratamiento.

Al ingreso hospitalario, se encontraba en buen estado general, normocoloreada, vigil, reactiva y afebril. La auscultación cardiovascular reveló ruidos normofonéticos y pulsos periféricos palpables. A nivel respiratorio, presentaba regular entrada de aire bilateral con rales sobreagregados. Su peso era de 8,725 kg (percentilo 93, puntaje Z +1,44). En el momento del ingreso, los controles clínicos mostraron una frecuencia cardíaca de 160 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto, tensión arterial 90-75 mmHg con una media de 79 mmHg, saturación de oxígeno del 97 % y temperatura de 36,5 °C.

Se realizó un nuevo ecocardiograma que confirmó los hallazgos previos, con una fracción de acortamiento (FA) del 14 % y una fracción de eyección del 21 %. Se inició una evaluación multidisciplinaria exhaustiva para determinar la etiología de la miocardiopatía dilatada. La angiotomografía de tórax descartó el síndrome de ALCAPA y trombosis. Se inició profilaxis anticoagulante con enoxaparina debido al alto riesgo trombótico asociado a la disfunción ventricular grave. Las serologías virales fueron negativas.

La interconsulta con los servicios de Genética y Neurología Pediátrica motivó la solicitud de estudios metabólicos, que mostraron un valor marcadamente elevado de ácido metilmalónico urinario. El servicio de Metabolismo Pediátrico confirmó el diagnóstico de AMM, basándose en el aumento sérico y urinario de ácido metilmalónico y homocisteína, con una determinación de vitamina B12 normal.

Se inició tratamiento con hidroxicobalamina intravenosa a dosis de 1 mg/día (0,14 mg/kg/día) el día 17 de internación. Con este tratamiento, se normalizaron los valores séricos y urinarios de ácido metilmalónico y homocisteína, pero no se observó una mejoría significativa en la función cardíaca.

Durante la internación, la necesidad de una administración crónica diaria de hidroxicobalamina se vio limitada por dos factores: la negativa familiar a la colocación de un catéter venoso central y la imposibilidad de utilizar la vía IM debido a que la paciente recibía profilaxis anticoagulante. Ante esta disyuntiva, se consensuó empíricamente con

los equipos de Metabolismo y Hematología la administración de hidroxicobalamina por vía SC (como parte de un complejo B1-B6-B12) que se inició el día 31 de internación. Paralelamente, se instauró tratamiento con carnitina (50 mg/kg/día) y se ajustó la alimentación con fórmula Nutrilón Profutura 2 ®, con un objetivo de 300 kcal/kg. La paciente presentó una infección refractaria por *Clostridium difficile* y recibió múltiples esquemas antibióticos enterales (metronidazol y vancomicina). La evolución de los exámenes metabólicos se presenta en la *Tabla 1*.

La paciente fue externada con indicación de infusión diaria de hidroxicobalamina SC, manteniendo valores normalizados de homocisteína y ácido metilmalónico. En los controles ambulatorios periódicos por Clínica, Metabolismo y Cardiología Pediátrica, se mantuvieron los parámetros ecocardiográficos estables, sin mejoría significativa de la función cardíaca (el último ecocardiograma registró una FA del 20 % y ausencia de derrame pericárdico). Este seguimiento confirmó que el tratamiento SC fue eficaz para la estabilización de los parámetros bioquímicos, aunque no revirtió la lesión miocárdica preexistente.

DISCUSIÓN

En el caso presentado, la insuficiencia cardíaca aguda fue la señal de alarma que llevó al estudio etiológico de nuestra paciente. El diagnóstico diferencial inicial fue amplio: incluyó el síndrome de ALCAPA (descartado por angiotomografía) y cardiopatías congénitas no detectadas. La ausencia de debilidad muscular o retraso neuromadurativo permitió excluir distrofias musculares y síndromes genéticos evidentes. Finalmente, el estudio metabólico reveló la etiología subyacente: AMM.

La AMM, con una herencia autosómica recesiva e incidencia de 1/50 000 nacidos vivos, se debe principalmente al déficit de metilmalonil-

Tabla 1. Exámenes metabólicos durante la internación

Días de internación	Valores normales	4	15*	23	35**
Carnitina total (nmol/ml)	46 - 64	78,1			
Carnitina libre (nmol/ml)	37 - 58	53,0			
Fenilalanina (µmol/L)	26 - 98	49			53
Leucina (µmol/L)	30 - 246	104			87
Isoleucina (µmol/L)	6 - 122	74			52
Metionina (µmol/L)	3 - 43	12			17
Valina (µmol/L)	132 - 480	178			151
Tirosina (µmol/L)	19 - 119	63			65
Prolina (µmol/L)	40 - 332	154			169
Alanina (µmol/L)	120 - 600	188			235
Treonina (µmol/L)	40 - 204	194			138
Ácido glutámico (µmol/L)	14 - 78	131			99
Glicina (µmol/L)	107 - 343	215			219
Ácido aspártico (µmol/L)	1 - 17	15			18
Glutamina (µmol/L)	333 - 809	579			615
Serina (µmol/L)	70 - 194	176			152
Asparagina (µmol/L)	15 - 83	94			92
Citrulina (µmol/L)	8 - 47	20			23
Arginina (µmol/L)	12 - 112	72			82
Histidina (µmol/L)	47 - 135	47			61
Homocistina (µmol/L)	0 - 5	0			0
Lisina (µmol/L)	66 - 270	180			152
Ornitina (µmol/L)	20 - 136	95			76
Ácido metilmalónico en sangre (ng/ml)	Menor a 0,4		5782	49,9	31
Vitamina B12 (pg/ml)	180 - 914		406		>1500
Homocisteína (µmol/L)	4,44 - 13,56		21,4	5,4	4,5

nmol/ml: nanomoles/mililitros; µmol/L: micromoles/litro; ng/ml: nanogramos/mililitro; pg/ml: picogramos/mililitro.

**Con estos resultados, el día 17 de internación, la paciente inició tratamiento con hidroxicobalamina intravenosa.*

***El día 31 de internación se cambió el tratamiento de hidroxicobalamina intravenosa a hidroxicobalamina subcutánea, y estos fueron los resultados de control de dicho cambio.*

CoA mutasa, con acumulación de metilmalonil-CoA y ácido metilmalónico.[3,7] Existen formas clínicas con presentaciones variables; aunque la presentación neonatal es la más frecuente, las formas crónicas pueden manifestarse con afectación orgánica; la miocardiopatía y la prolongación del QTc son complicaciones conocidas aunque de etiología poco clara.[3,8-10] El diagnóstico se sospecha ante acidosis metabólica no explicada, cetonemia o hiperlactacidemia, y se confirma por la elevación del ácido metilmalónico urinario y el estudio molecular genético.[3-5,8]

El tratamiento se basa en dieta hipoproteica restrictiva en aminoácidos precursores, uso de antibióticos enterales para reducir la producción de ácido propiónico por la flora intestinal, y suplementación parenteral de hidroxicobalamina, y carnitina. La vía de administración habitual para la hidroxicobalamina en AMM es la IM, debido a que la administración intravenosa se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos (citopenias, cefalea, anafilaxia).[3-5]

En nuestra paciente, la vía IM no era una opción segura debido a la indicación concomitante de profilaxis anticoagulante, lo que incrementaba el riesgo de hematoma y sangrado en el sitio de inyección. Por esto, la alternativa estándar sería un acceso venoso central para infusión crónica, la cual fue rechazada por la familia. Esta situación obligó a plantear el uso de la vía SC como una solución práctica y segura para la administración diaria a largo plazo, a pesar de la ausencia de estudios clínicos que evalúen su eficacia específica en la AMM.[3-5] Aunque la vía SC no es la vía de elección para el tratamiento de la AMM, la hidroxicobalamina es una molécula pequeña que puede absorberse de forma eficaz por esta vía, tal como se ha descrito en el contexto del tratamiento de estados carenciales de vitamina B12.[11,12] La monitorización estricta de los parámetros bioquímicos (ácido metilmalónico y homocisteína) confirmó que la absorción y la respuesta metabólica fueron adecuadas y sostenidas con la dosis SC elegida.

A largo plazo, si bien se logró mantener el control bioquímico en rangos de normalidad, no se observó una mejoría significativa de la miocardiopatía. Esta falta de reversión de la lesión cardíaca subraya que, aunque el tratamiento metabólico óptimo es vital para el pronóstico neurológico, no siempre revierte el daño miocárdico preexistente, cuya patogenia es probablemente multifactorial (acumulación de metabolitos, estrés oxidativo y otros factores concurrentes).[3,9-10] Este caso resalta la necesidad de continuar la investigación diagnóstica para descartar la concurrencia de otros factores etiológicos que pudieran agravar la lesión miocárdica.

Este reporte subraya que la insuficiencia cardíaca aguda en el lactante puede ser la primera manifestación de una acidemia orgánica, que requiere un alto índice de sospecha en el diagnóstico diferencial. Más aún, destaca la importancia de considerar la vía SC de administración de hidroxicobalamina como una alternativa segura y efectiva para el control metabólico en pacientes con AMM que presentan contraindicaciones para la vía IM. Sin embargo, la ausencia de evidencia farmacocinética y clínica formal en AMM demanda la realización de estudios que evalúen la biodisponibilidad y la eficacia a largo plazo de la hidroxicobalamina por vía SC para establecer pautas de dosificación validadas, y ofrecer una alternativa de tratamiento crónico en estos pacientes. ■

Agradecimientos

El equipo investigador desea agradecer a la familia de la paciente reportada por prestar su autorización para la publicación del presente reporte. También agradecemos al Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires y a la Dra. Soledad Kleppe de la subsección de Metabolismo Pediátrico por toda la ayuda brindada durante la confección del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):63-70. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.820217.
2. Bueno Delgado MA, Castejón E, Moráis López A, Yahyaoui Macías R, Merinero Cortés B. Acidemias orgánicas. Diagnóstico y tratamiento de acidemia isovalérica, propiónica y metilmalónica. En Alcalde Martín C, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Andrade Lodeiro F, Arranz JA, et al. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2nd ed. Madrid, España: AEcom; 2018:27-42.
3. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566-92. doi: 10.1002/jimd.12370.
4. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
5. Mahfoud A, Domínguez CL, Pérez A, Rizzo C, Meriner B, Pérez B. Diagnóstico y tratamiento de la aciduria metilmalónica: a propósito de un caso. *Invest Clin*. 2007;48(1):99-105.

6. Santillán-Aguayo E, Revilla-Estivil N, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, Ibarra-González I, et al. Tratamiento de urgencia de la acidemia metilmalónica. *Acta Pediatr Mex*. 2012;33(1):48-51.
7. Espinosa E, Montaña M, Mera P, Echeverri O, Guevara J, Luis B. Acidemia metilmalónica: Presentación de un caso y revisión de la literatura científica. *Rev Fac Med*. 2014;22(1):62-67.
8. Buller Viqueira E, Muñoz Peralta F, Cabello Pulidoc J. Acidemia metilmalónica. *Rev Clín Med Fam*. 2016;9(3):232-6.
9. Agnarsdóttir D, Sigurjónsdóttir VK, Emilsdóttir AR, Petersen E, Sigfússon G, Rögnvaldsson I, et al. Early cardiomyopathy without severe metabolic dysregulation in a patient with cblB-type methylmalonic acidemia. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(7):e1971. doi: 10.1002/mgg3.1971.
10. Prada CE, Al Jasmi F, Kirk EP, Hopp M, Jones O, Leslie ND. Cardiac Disease in Methylmalonic Acidemia. *J Pediatr*. 2011;159(5):862-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.005.
11. Diego Del Río L, Robert i Sabaté L, Pellicer i Jacomet A. Preguntas frecuentes del déficit de vitamina B12 y su tratamiento. *BIT*. 2020;31(3):15-21.
12. Agirrezabala JS, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S,et al. Tratamiento de las anemias por déficit de hierro y de vitamina B12. *iNFAC*. 2018; 26(4):28-36.