

TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

ERIKA OCHOA ORTÍZ, N.D.¹

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) describen un conjunto de enfermedades genéticas que son causadas, habitualmente, por defectos en un gen específico y de herencia autosómica recesiva. Los EIM pueden ser clasificados de acuerdo a su fisiopatología y función afectada. La base del tratamiento nutricional en estos EIM, es la restricción del nutrimento que favorece la acumulación del metabolito tóxico. La restricción dietética no siempre resulta tan exitosa como lo esperado por lo que se han desarrollado alternativas para la remoción de los metabolitos tóxicos.

Palabras clave: *Tratamiento nutricional, Errores innatos del metabolismo*

El término errores innatos del metabolismo (EIM) describe al conjunto de enfermedades genéticas que son causadas, habitualmente, por defectos en un gen específico (monogénicas) y de herencia autosómica recesiva. Dicho término fue acuñado por Sir Archibald E. Garrod en 1902 cuando describió la clínica de cuatro patologías—como alcaptonuria—aun desconociendo su etiología, base genética y bioquímica de éstas¹.

Los avances en diagnóstico y terapéutica de EIM quizá se deban a los tres principales hallazgos sobre fenilcetonuria (PKU): Primero, su descripción clínica y etiológica en 1934 por Asbjørn Følling², seguido del primer tratamiento dietético exitoso en 1950 por Horst Bickel³ y finalmente, al convertirse en el primer EIM con una prueba de tamizaje desarrollado en 1963 por Robert Guthrie⁴.

Los EIM pueden ser clasificados en tres grandes grupos de acuerdo a su fisiopatología y función afectada. El

SUMMARY

Inborn errors of metabolism (IEM) describe a set of genetic diseases that are caused, usually, by defects in a specific gene and autosomal recessive inheritance. The EIM can be classified according to its pathophysiology and impaired function. The mainstay of treatment in these EIM Nutrition, is the restriction of nourishment that promotes the accumulation of toxic metabolite. Dietary restriction is not always as successful as expected so alternatives have been developed for the removal of toxic metabolites.

Key words: *Nutritional, Inborn errors of metabolism*

Grupo I involucra la síntesis y depósito de moléculas complejas, el Grupo II alteraciones que provocan intoxicación aguda y progresiva, y el Grupo III defectos en la síntesis o utilización de energía^{5,6}. (Tabla 1).

Los avances de Følling², Bickel³ y Guthrie⁴ en conjunto con el gran desarrollo biotecnológico de nuestra época, han permitido elucidar la fisiopatología y etiología de estas enfermedades así como desarrollar métodos diagnósticos y tratamientos específicos.

Los EIM del Grupo I son los más beneficiados en cuanto al desarrollo de terapias de reemplazo enzimático, chaperonas, terapia celular y terapia génica para incrementar la actividad enzimática residual⁷. La gran mayoría de los EIM del Grupo II y III todavía suelen depender del tratamiento nutricional tradicional.

Los EIM que producen intoxicación presentan un mecanismo fisiopatológico común que es la alteración de la actividad de una enzima o complejo enzimático que da pie a la acumulación de un sustrato y metabolitos secundarios (que en condiciones normales no ocurren y que pueden o no ser tóxicos) acompañado de la deficiencia de uno o más productos, dependiendo de la ruta metabólica afectada⁵. La acumulación de determinados metabolitos tóxicos tiene repercusiones tan severas como retraso significativo en el desarrollo

¹Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Campus Ciudad de México, México

Tabla 1
Clasificación de EIM de acuerdo a su fisiopatología

Grupo	Mecanismo	Tratamiento dietético	Ejemplo de EIM
Grupo I	Síntesis y depósito de moléculas complejas	No	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones lisosomales • Alteraciones peroxisomales
Grupo II	Intoxicación aguda y progresiva	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoacidopatías (fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tirosinemia) • Acidemias orgánicas (academia propiónica, metilmalónica, isovalérica) • Defectos del ciclo de la urea • Intolerancia a hidratos de carbono (galactosemia, fructosemia)
Grupo III	Defectos en síntesis o utilización de energía	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono (glucogenosis, alteración en metabolismo de gluconeogénesis) • Acidemias lácticas congénitas • Trastornos de β-oxidación • Enfermedades de cadena respiratoria mitocondrial

Adaptado de: Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. SHS Nutricia, 2ª Edición, Madrid (2007)

neurológico y cognitivo—como en PKU—o hasta la muerte—como en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA) o en algunos defectos del ciclo de la urea (DCU) a consecuencia de la acumulación de leucina y amonio, respectivamente⁸.

La base del tratamiento nutricional en estos EIM, por lo tanto, se basa en la premisa que Bickel³ propuso para PKU: la restricción del nutrimento que favorece la acumulación del metabolito tóxico³. En el caso de aminoacidopatías y acidemias orgánicas la restricción se relaciona a uno o varios aminoácidos mientras que en los DCU representa la restricción de proteínas o en galactosemia la restricción de galactosa libre y ligada⁹ (Tabla 2).

La restricción dietética no siempre resulta tan exitosa como lo esperado por lo que se han desarrollado alternativas para la remoción de los metabolitos tóxicos⁷. Tal es el caso de la tirosinemia tipo I en la que la restricción de tirosina y fenilalanina previene la hipertirosinemia y su consecuente daño ocular y dermatológico pero no la afección hepatorenal, siendo que ésta no es consecuencia de la acumulación de tirosina sino de succinilacetona, fumarilacetoacetato y maleilacetoacetato. El medicamento (droga huérfana) 2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona (NTBC) inhibe la enzima 4-hidroxifenilpirúvico deoxigenasa y, por lo tanto, la síntesis de los metabolitos tóxicos, por lo que el medicamento es esencial en el tratamiento de este EIM⁹⁻¹¹.

Los pacientes con galactosemia clásica también no son beneficiados al 100% por el tratamiento dietético siendo que es prácticamente imposible eliminar la galactosa ligada de la dieta aunado a la producción endógena de dicho monosacárido¹¹.

En situaciones en las que la vida esté en peligro la remoción de los metabolitos tóxicos se deberá realizar de manera más acelerada, tal es el caso de la eliminación de leucina en EOJA o del amonio en DCU. En el manejo de fase aguda se puede requerir intervenciones de hemofiltración y en el manejo crónico el uso de fármacos que eliminan compuestos nitrogenados (como el benzoato de sodio o el fenilbutirato) y que eviten así el desarrollo de hiperamonemia.

En el caso de las acidemias orgánicas, la suplementación con L-carnitina cumple dos funciones: (1) reestablecer la función mitocondrial y (2) su conjugación con ácidos orgánicos tóxicos para su rápida eliminación por vía renal^{7,10,11}.

Parte indispensable del tratamiento de estos EIM es la estimulación de la actividad enzimática residual. Esto es posible a través de la suplementación de cofactores tanto de la enzima afectada como de la ruta metabólica^{7,10}.

La suplementación de vitaminas y minerales suele ser parte del tratamiento de individuos en fase aguda que se

Tabla 2
EIM que producen intoxicación que responden a terapia nutricional

Patología	Defecto Enzimático	Dietoterapia
PKU	Fenilalanina hidroxilasa	<ul style="list-style-type: none"> • Restricción de fenilalanina • Suplementación de tirosina (si deficiente) • Tetrahydrobiopterina (BH4) (droga huérfana)
Tirosinemia tipo I	Fumarilacetoacetasa	<ul style="list-style-type: none"> • Restricción de fenilalanina y tirosina • Suplementación con NTBC (droga huérfana)
EOJA	Complejo enzimático α -cetodeshidrogenasa de aminoácidos de cadena ramificada	<ul style="list-style-type: none"> • Restricción de leucina, valina e isoleucina <ul style="list-style-type: none"> • Suplementación valina e isoleucina si concentración deficiente • Suplementación con tiamina
AP	PropionilCoA Carboxilasa	<ul style="list-style-type: none"> • Restricción de leucina, valina, metionina, treonina • Restricción de ácidos grasos de cadena impar • Suplementación con L-carnitina
AMM	MetilmalonilCoA Carboxilasa	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementación de biotina (AP) y B12 (AMM) • Ácido carglúmico (droga huérfana)
DCU	Varias enzimas	<ul style="list-style-type: none"> • Restricción proteica • Quelantes de amonio <ul style="list-style-type: none"> • <i>benzoato de sodio</i> • <i>fenilbutirato sódico</i> • Asegurar anabolismo • Suplementación piridoxina (rara vez responden)
Deficiencia NAGS	N-acetilglutamato sintetasa	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido carglúmico (droga huérfana)
Deficiencia CPS	Carbamil Fosfato Sintasa	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementación con citrulina
Deficiencia OTC	Ornitina Transcarbamilasa	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementación con citrulina
Deficiencia ASS	Argininosuccinato Sintetasa	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementación con arginina
Deficiencia ASL	Argininosuccinato Lisasa	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementación con arginina
Deficiencia Arginasa	Arginasa	--
Galactosemia	Galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT)	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminación de lactosa y galactosa • Suplementación con calcio

PKU=Fenilcetonuria; NTBC=2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoi)-1,3-ciclohexanediona; EOJA=Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce; AP=Acidemia Propiónica; AMM=Acidemia Metilmalónica; DCU=Defectos del Ciclo de la Urea

Adaptado de: Walter JH, Wraith TE, Treatment: present and new trends. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walters JH (editors). Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer, 4ª Ed, Heidelberg (2006): 83-96

sospecha un EIM pero todavía se desconoce el diagnóstico. El objetivo y beneficio de una suplementación de diferentes vitaminas, minerales y otros productos (como son biotina, tiamina, carnitina, piridoxina, ácido fólico, entre otros) es estimular las rutas metabólicas y revertir lo más pronto posible el desbalance por el que se cursa⁹.

Una vez definido el diagnóstico, la suplementación debe ser específica a éste. En algunos casos, la suplementación puede resultar en mejoría significativa para la patología (aún sin restricción dietética); esto ocurre en algunos casos de acidemia metilmalónica en la que la suplementación con vitamina B12 puede revertir la sintomatología clínica. De igual forma, algunos pacientes con EOJA pueden ser respondedores a tiamina; 50% de pacientes que cursan con

homocistinuria por deficiencia de cistación-sintasa son respondedores a la suplementación con piridoxina⁷.

La diferencia entre ser respondedor o no a la suplementación suele correlacionarse con las mutaciones genéticas de cada individuo; asimismo, es importante destacar que aquellos individuos no respondedores no se verán beneficiados con la suplementación por lo que es innecesario continuar con ella por tiempos prolongados^{7,11}.

Finalmente, pero no menos relevante, se debe considerar la suplementación de los productos deficientes. En el caso de EOJA la restricción inicial es de leucina, valina e isoleucina, sin embargo, la rápida remoción de valina e isoleucina puede hacer necesario que se suplementen ya que de no ocurrir existen alteraciones en crecimiento así como afecciones dérmicas, entre otras¹¹.

En PKU, la deficiencia de tirosina puede alterar la síntesis de neurotransmisores y también condicionar el crecimiento lineal. La suplementación no puede ser aplicada a todos los pacientes por igual, sólo se debe realizar en aquellos con evidencia objetiva de la deficiencia¹¹. En los defectos del ciclo de la urea, la suplementación de arginina o citrulina permiten la estimulación de la ruta metabólica por lo que es indispensable su suplementación crónica para disminuir el riesgo de hiperamonemia^{7,10}.

El tratamiento nutricional de estas patologías no es sencillo y parte fundamental y lo que representa mayor reto es asegurar el crecimiento y desarrollo de los pacientes. Si bien existe restricción de aminoácidos esenciales (como la fenilalanina en PKU) o de proteínas (como en DCU), debemos cubrir el requerimiento mínimo, considerando también que el uso de fórmulas especializadas extensamente hidrolizadas incrementa el requerimiento energético y proteico por el a consecuencia de mayor gasto energético y catabolismo de productos nitrogenados¹⁰. Las restricciones dietéticas también incrementa el riesgo de otras deficiencias; en pacientes con PKU se ha descrito deficiencia de ácidos grasos esenciales como el ácido decosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA)¹² por lo que su suplementación debe ser obligatoria¹¹. Existe también riesgo de deficiencias de hierro, zinc, selenio, entre otros minerales por lo que es indispensable evaluar el tipo de fórmula especializada que recibe el paciente y si la suplementación adicional es necesaria o no¹¹.

El apego al tratamiento es difícil por si solo pero lo es aún más si consideramos que el uso de productos especializados tiene alto costo, baja palatabilidad y disponibilidad limitada, en especial en países que no cuentan con un programa de tamizaje. Aunado a esto, existe la controversia de que el manejo dietoterapéutico no es del todo exitoso, aún en patologías como PKU en las que, si bien los pacientes no tienen daño neurológico severo si existe alteraciones cognitivas¹³.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es también liderado por PKU una vez más. Todas las intervenciones buscan disminuir la concentración de fenilalanina en el cerebro y para lograrlo actualmente se estudia la presencia de aminoácidos neutros que compitan con fenilalanina a nivel de la barrera hematoencefálica, terapia génica, trasplante de células con actividad enzimática normal, el uso de tetrahidrobiopterina (BH4) para incrementar la actividad enzimática, uso de chaperonas para activar la enzima afectada, terapia de reemplazo enzimático e intervenciones dietéticas con productos libres de fenilalanina y aminoácidos largos neutros¹³.

El desarrollo de BH4, el cofactor de la enzima fenilamina hidroxilasa, deficiente en PKU, ha permitido liberar la restricción dietética de fenilalanina y disminuir la concentración de fenilalanina en plasma. Sin embargo, el fármaco no es fácilmente accesible y tampoco es la cura a la patología dado que no todos los pacientes son respondedores, depende de la mutación que sufran⁶.

En el ámbito dietoterapéutico, una alternativa complementaria al tratamiento es el uso de glicomacropéptido y aminoácidos largos neutros. El glicomacropéptido (GMP) es un glicofosfopéptido derivado de la elaboración del queso que naturalmente es libre de fenilalanina, siendo una opción complementaria, con mejor palatabilidad y mayor retención de nitrógeno (por no ser un hidrolizado proteico). No obstante, el GMP es libre de aminoácidos aromáticos como triptófano, tirosina, cisteína e histidina por lo que los productos derivados de GMP no puede ser usado como única fuente proteica a menos que estén fortificados en los aminoácidos limitantes mencionados^{13,14}.

La suplementación con aminoácidos largos neutros (tirosina, triptófano, treonina, metionina, valina,

leucina, isoleucina e histidina) también es una alternativa en estudio y en uso ya que disminuye la concentración de fenilalanina ya que compiten por el mismo transportador en la membrana del tracto gastrointestinal así como a nivel de la barrera hematoencefálica. El uso de esta terapia habitualmente complementa la dietoterapia tradicional, en especial en pacientes con difícil apego como adolescentes y adultos^{13,14}.

Como conclusión, podemos identificar que el tratamiento nutricional de EIM es parte fundamental en el manejo de estas patologías. Es indispensable reconocer que el buen apego tratamiento nutricional puede ser tan importante como el diagnóstico neonatal, determinando la diferencia entre la vida sana a una vida con discapacidad o incluso la muerte. No obstante, los EIM no se encuentran del todo elucidados y existen grandes oportunidades de investigación y desarrollo de terapéutica, reconociendo que la dietoterapéutica actual no lo es todo.

REFERENCIAS

1. Garrod AE. The incidence of Alkaptonuria: A study in chemical individuality. *Lancet* 1902; 1616-1620
2. Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Inbicillität. *Ztschr Physiol Chem* 1934; 227: 169
3. Bickel H, Gerrard J, Hickmans E. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2: 812-819
4. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-343
5. Saudubray J, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray J, Van den Bergue G, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Third edition. Berlin: Springer-Verlag 2000: 3-41
6. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Second edition. Madrid: SHS Nutricia 2007
7. Schwartz I, Fischinger Moura de Souza C, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84 (4 Suppl): S8-S19
8. Burton K. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: e69
9. Walter J, Wraith T. Treatment: present and new trends. In: Fernandes J, Saudubray J, Van den Berghe, Walters J, editors. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Fourth edition. Heidelberg: Springer 2006: 83-96
10. Acosta P. Nutrition Management Of Patients With Inherited Metabolic Disorders. (J. Sudbury, Ed.) Jones And Bartlett. 2010
11. Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores Innatos Del Metabolismo De Los Aminoácidos. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E, editors. *Errores Innatos Del Metabolismo Del Niño*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria 2003: 79-103
12. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt F. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: S2-S7
13. van Spronsen J, Enns G. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 99: S90-S95
14. Guillen S, Vela M. Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32: 107-114