



## Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado

Sonia Chávez-Ocaña,\* Juan Carlos Bravata-Alcántara,\* Mónica Sierra-Martínez\*

### RESUMEN

El concepto de error innato del metabolismo (EIM) fue establecido por Garrod a principios del siglo XX al describir la cistinuria, la alcaptonuria, la pentosuria y el albinismo. El conocimiento ha ido avanzando y hasta el día de hoy se han detectado más de 700 trastornos. Se definen como un grupo de enfermedades causadas por una mutación genética que tiene como efecto la producción de una proteína anómala que conlleva la alteración del funcionamiento fisiológico de la célula: según sea la función alterada, los efectos fisiopatológicos del acúmulo de sustancias no metabolizadas dependen del grado de acumulación y de su posible toxicidad. La utilización de vías metabólicas inusuales o alternativas puede producir nuevas sustancias potencialmente tóxicas y las consecuencias derivadas de la deficiencia de determinados compuestos dependen del grado de su esencialidad. Las manifestaciones clínicas derivadas de este defecto son muy variadas y aparecen fundamentalmente en las etapas precoces de la vida, aunque también pueden manifestarse en épocas más tardías. En esta revisión se abordará la manera en que podemos sospechar de un EIM con una breve descripción de las más frecuentes y de ser posible, su manejo.

**Palabras clave:** Errores innatos del metabolismo.

### ABSTRACT

The concept of inborn error of metabolism (EIM) was established by Garrod at the beginning of the 20th century, describing the cistinuria, alcaptonuria, the pentosuria and albinism, knowledge has grown until today that there are more than 700 disorders defined as a group of diseases caused by a genetic mutation which has as its effect the production of an abnormal protein, which entails the alteration of the physiological functioning of the cell: depending on which altered function, effects physiopathological of the accumulation of non-metabolized substances depend on the degree of accumulation and its possible toxicity, the use of unusual or alternative metabolic pathways can produce new potentially toxic substances and the consequences derived from the deficiency of certain compounds depend on the degree of its essentiality. The clinical manifestations of these altered proteins will be very varied, and appear mainly in the early life stages, although they can also manifest in later times. This review would address the way in which we can suspect an EIM and if possible its management.

**Key words:** Inborn errors of metabolism.

### INTRODUCCIÓN

Cada vez se describen más errores innatos del metabolismo (EIM) considerados como enfermedades que anteriormente sólo éramos capaces de diagnosticar por sus características sindrómicas o histopatológicas. Hoy en día son diagnosticadas a través de pruebas bioquímicas mediante la detección de errores enzimáticos implicados y, en muchas ocasiones, por los metabolitos tóxicos

que se producen por la falta de metabolitos posteriores al defecto enzimático, los cuales pueden ser necesarios para el correcto funcionamiento del organismo de los seres vivos. Por otra parte, cada vez somos más capaces de obtener un diagnóstico genético en varios de estos EIM, dado que en múltiples casos se trata de mutaciones en un solo gen.<sup>1</sup>

Muchas de estas enfermedades están relacionadas con el metabolismo de los productos directos o de sus productos secundarios. El organismo en edad pediátrica es extremadamente sensible a estos cambios metabólicos que afectan los productos finales, ya sea en deficiencia parcial, total o acúmulo y que dañan con mucha frecuen-

\* Lab. de Genética y Diagnóstico Molecular. Hospital Juárez de México.

Recibido: 25/01/2018. Aceptado para publicación: 10/03/2018.

cia a uno o varios órganos vitales (cerebro, hígado, riñón, corazón, etcétera).<sup>2</sup>

## ANTECEDENTES

Todos los seres humanos son portadores de algún gen mutado, pero esto no necesariamente está ligado a la aparición de una enfermedad, ya que cada individuo posee dos copias de cada gen, una de origen paterno y otro de origen materno. Los EIM son desórdenes causados por mutaciones en genes que codifican para enzimas con una función específica en el metabolismo. La mayoría de estos productos son heredados de forma autosómica recesiva, aunque también pueden heredarse de forma autosómica dominante o ligada al cromosoma X. Por otra parte, deben considerarse los factores ambientales, epigenéticos y microbioma que pueden actuar sobre los genes modificando el metabolismo en los EIM.<sup>3</sup>

La alteración de un gen puede producir un defecto en las enzimas, lo que conduce a alteraciones bioquímicas características y a fenotipos característicos de este imbalance. Hoy en día se reconocen condiciones dentro del grupo de los EIM en las que puede fallar un transportador o modificadores postranscripcionales de la expresión génica, dejando atrás la creencia de que la falla de un gen produce el defecto de una enzima y ésta a su vez un solo fenotipo clínico.<sup>4</sup> El tamiz neonatal ampliado ha permitido conocer amplios espectros de presentación clínica que hace pocos años no sospechábamos y de los que hoy somos testigos a través de la historia natural de la enfermedad. En pacientes diagnosticados mediante técnicas bioquímicas o genéticas en el periodo neonatal ha permitido que conozcamos una presentación clínica de la enfermedad diferente a lo tradicionalmente descrito en formas «clásicas» de presentación.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que cada uno de los EIM tiene una incidencia muy baja, la incidencia acumulada para el conjunto de todos ellos se estima de 1/500 a 1/2,500 en recién nacidos vivos.<sup>2</sup> Por otro lado, el pronóstico favorable de estas enfermedades está aumentando en los últimos años debido a la posibilidad de diagnosticarlas oportunamente o de forma más temprana, ya que en la actualidad se dispone de productos dietéticos específicos para muchas de estas entidades y en algunos casos tratamientos médicos específicos. En nuestro país usualmente el tamiz metabólico incluye cuatro determinaciones, aunque los tamizajes neonatales pueden identificar de ocho a 50 padecimien-

tos; desafortunadamente hasta la fecha se conocen aproximadamente 700 padecimientos que requieren por su cuadro clínico solicitud específica y en muchos casos no es accesible en todos los lugares. Además, los tamizajes pueden generar resultados falsos negativos, por ejemplo: quienes reciben una transfusión sanguínea o cuando ésta se realiza pocas horas después del nacimiento, ya que no hay tiempo suficiente para que los metabolitos útiles se acumulen en el diagnóstico. Aproximadamente 50% de los EIM se manifiesta clínicamente después del periodo neonatal y en algunos casos son diagnosticados hasta la vida adulta.<sup>2,4</sup>

## PATOFISIOLOGÍA

Los errores innatos alteran el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. En el cuerpo las sustancias dietéticas se dividen en glucosa (la fuente primaria de energía del organismo) y otros productos metabólicos que finalmente se excretan. Si el balance energético es positivo (energía consumida mayor que la requerida), el exceso de glucosa ingerida será almacenado en el hígado y el tejido musculoesquelético en forma de glucógeno a través de la glucogenogénesis. Los ácidos grasos son la fuente de energía preferida del corazón y una fuente de energía importante para el tejido musculoesquelético durante el esfuerzo prolongado. Asimismo, durante el ayuno la mayor parte de los requerimientos energéticos deben ser aportados por el metabolismo de las grasas. La utilización de grasas como fuente de energía exige catabolizar el tejido adiposo a ácidos grasos libres y glicerol.<sup>5</sup> El ácido graso libre es metabolizado en el hígado y el tejido periférico mediante la  $\beta$ -oxidación a acetil CoA; el hígado usa el glicerol para la síntesis de triglicéridos o para la gluconeogénesis cuando las reservas energéticas (glucógeno) se agotan, las células obtienen glucosa a través de la neoformación de esta (gluconeogénesis), ya sea a través de la utilización de ácidos grasos o proteínas.<sup>5</sup> Aunque hay referencias para determinados EIM, es útil entender estas enfermedades como un todo. Las enfermedades que generan errores en la degradación y absorción de los nutrientes, generalmente son causa de hipoglucemia.

### **Defectos en el metabolismo de los hidratos de carbono**

**Las glucogenosis** se deben a deficiencias de enzimas que intervienen en la síntesis o la degradación del glucógeno, puede haber deficiencias hepáticas o musculares que causan hipoglucemia o depósito de cantidades o



tipos anormales de glucógeno (o sus metabolitos intermedios).<sup>6</sup>

**Los defectos de la glucólisis:** (raros) pueden causar síndromes similares a las glucogenosis. Las deficiencias de la fosfoglicerato cinasa, la fosfoglicerato mutasa y la láctico deshidrogenasa simulan las miopatías de las glucogenosis tipos V y VII; las deficiencias de la proteína de transporte de glucosa 2 (síndrome de Fanconi-Bickel) imitan la hepatopatía de otros tipos de glucogenosis en los tejidos.

**La galactosemia:** se debe a deficiencias hereditarias de enzimas que convierten la galactosa en glucosa. Los signos y síntomas son disfunción hepática y renal, déficits cognitivos, cataratas e insuficiencia ovárica prematura. El diagnóstico se realiza por análisis enzimático de los eritrocitos. El tratamiento consiste en la eliminación de galactosa de la dieta. El pronóstico físico es bueno con tratamiento, pero los parámetros cognitivos y de rendimiento suelen ser lentos.

La fructosa es un monosacárido que está presente en altas concentraciones en frutas y miel, es un componente de la sacarosa y del sorbitol cuya deficiencia puede ser asintomática o causar hipoglucemia. El tratamiento a corto plazo consiste en glucosa para contrarrestar la hipoglucemia; el tratamiento a largo plazo es la exclusión de la fructosa, la sacarosa y el sorbitol de la dieta. Muchos pacientes presentan una aversión natural a los alimentos que contienen fructosa. Con tratamiento el pronóstico es excelente.

**El ácido pirúvico:** es un sustrato importante en el metabolismo de los hidratos de carbono. La incapacidad de metabolizar ácido pirúvico causa acidosis láctica y diversas alteraciones del SNC.

No hay ningún tratamiento claramente eficaz, aunque una dieta baja en hidratos de carbono o cetogénica con suplementos dietéticos de tiamina ha resultado beneficiosa en algunos pacientes.

Otras deficiencias son las de enzimas glucolíticas o las enzimas de la vía de las pentosas fosfato. Los ejemplos frecuentes son deficiencia de piruvato cinasa (véase Defectos de la vía de Embden-Meyerhof) y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) que causan, ambas, anemia hemolítica.<sup>4,6</sup>

### **Defectos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada**

La valina, la leucina y la isoleucina son aminoácidos de cadena ramificada; la deficiencia de enzimas involucradas en su metabolismo induce a la acumulación de ácidos orgánicos, con acidosis metabólica grave, por ejemplo:

### **Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce:**

éste es un grupo de trastornos causados por deficiencia de una o más subunidades de una deshidrogenasa activa en el segundo paso del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Las manifestaciones clínicas son olor de los líquidos orgánicos similar al de miel de maple (particularmente intenso en el cerumen) y enfermedad fulminante en los primeros días de vida, que inicia con vómitos y letargo y progresa a convulsiones, coma y muerte. Los pacientes con formas más leves de la enfermedad pueden manifestar síntomas sólo durante episodios de estrés (p. ej. infección, cirugía). El tratamiento a largo plazo es la restricción de aminoácidos de cadena ramificada, el trasplante hepático es curativo.

**Acidemia isovalérica:** el tercer paso del metabolismo de la leucina es la conversión de isovaleril CoA a 3-metilcrotonil CoA, un paso de deshidrogenación. La deficiencia de esta deshidrogenasa provoca acidemia isovalérica, conocida también como síndrome de los «pies sudorosos», porque el ácido isovalérico acumulado emite un olor similar al del sudor.

Las manifestaciones clínicas de la forma aguda aparecen en los primeros días de vida, con mala actitud alimentaria, vómitos y dificultad respiratoria a medida que los recién nacidos presentan grave acidosis metabólica, hipoglucemia e hiperamonemiemia. A menudo se observa supresión de la médula ósea. Es probable que no se manifieste una forma crónica e intermitente durante varios meses o años. El pronóstico con tratamiento es excelente con restricción dietética de leucina y suplementos de glicina y carnitina.<sup>7,8</sup>

**Acidemia metilmalónica:** este trastorno se debe a la deficiencia de metilmalonil CoA mutasa, que convierte la metilmalonil CoA (un producto de la carboxilación de propionil CoA) en succinil CoA. La adenosilcobalamina, un metabolito de la vitamina B12, es un cofactor; su deficiencia también puede causar acidemia metilmalónica (y además homocistinuria y anemia megaloblástica). Se acumula ácido metilmalónico. En algunos pacientes puede ser útil la cobalamina en lugar de la biotina.

**Defectos del metabolismo de la metionina:** la homocisteína es un intermediario en el metabolismo de la metionina; es remetilada para regenerar metionina o combinada con serina en una serie de reacciones de transulfuración para formar cistationina y después, cisteína. Luego, la cisteína es metabolizada a sulfito, taurina y glutatión. Diversos defectos de la remetilación o la transulfuración pueden causar acumulación de homocisteína.

Los defectos del metabolismo de la metionina inducen a la acumulación de homocisteína (y su dímero, homocis-

tina), con efectos adversos como tendencia trombótica, luxación del cristalino y alteraciones esqueléticas y del SNC. El tratamiento consiste en una dieta baja en metionina, combinada con piridoxina en alta dosis. Alrededor de la mitad de los pacientes responden a piridoxina en alta dosis. La betaína (trimetilglicina), que aumenta la remetilación, también puede ayudar a reducir la homocisteína; con tratamiento temprano la evolución intelectual es normal o casi normal.

**Defectos del ciclo de la urea:** Las manifestaciones clínicas varían de leves (p. ej., retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, hiperamoniemia transitoria) a graves (p. ej., alteración del estado mental, coma, muerte). Las manifestaciones en las mujeres con deficiencia de ornitina transcarbamilasa varían de retraso del crecimiento y el desarrollo, alteraciones psiquiátricas e hiperamoniemia episódica (en especial, postparto) a un fenotipo similar al de los varones afectados. El tratamiento consiste en restricción de proteínas de la dieta, suplementos de arginina o citrulina y en ocasiones, trasplante hepático.

### **Defectos del metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos**

**La fenilcetonuria:** es un síndrome clínico de discapacidad intelectual con alteraciones cognitivas y conductuales causado por un aumento de fenilalanina sérica. La causa primaria es la deficiente actividad de fenilalanina hidroxilasa. El diagnóstico se realiza por la detección de altas concentraciones de fenilalanina y concentraciones normales o bajas de tirosina. El tratamiento consiste en la restricción dietética de fenilalanina durante toda la vida. Con tratamiento el pronóstico es excelente. La mayoría de los niños son normales en el momento del nacimiento, pero presentan signos y síntomas con lentitud a lo largo de varios meses a medida que se acumula la fenilalanina. La característica distintiva de la fenilcetonuria no tratada es la discapacidad intelectual grave. Los niños también manifiestan hiperactividad extrema, alteración de la marcha y psicosis y a menudo tienen un olor corporal a ratón causado por el ácido fenilacético (un producto de degradación de la fenilalanina) en orina y sudor. Asimismo, los niños tienden a tener piel, cabello y color de ojos más claros que el resto de los miembros de la familia no afectados y algunos pueden presentar un exantema similar al eccema infantil.<sup>9</sup>

**Tirosinemias:** es un precursor de varios neurotransmisores (p. ej., dopamina, noradrenalina, adrenalina), hormonas (p. ej., tiroxina) y melanina; las deficiencias de enzimas involucradas en su metabolismo causan diversos síndromes como la tirosinemia transitoria del

recién nacido, pero la mayoría de los recién nacidos son asintomáticos, aunque algunos presentan letargo y mala actitud alimentaria; tirosinemia tipo I. La enfermedad puede manifestarse por insuficiencia hepática fulminante en el periodo neonatal o por hepatitis subclínica poco activa, neuropatía periférica dolorosa y trastornos tubulares renales; la tirosinemia tipo II que causa úlceras cutáneas y corneales con la acumulación de tirosina. El aumento secundario de fenilalanina, aunque leve, puede provocar alteraciones neuropsiquiátricas si no es tratado.

**La alcaptonuria** es causada por la deficiencia de ácido homogentísico oxidasa; los productos de la oxidación del ácido homogentísico se acumulan en la piel y la oscurecen y los cristales se precipitan en las articulaciones. No hay ningún tratamiento efectivo, pero el ácido ascórbico puede disminuir el depósito de pigmento al aumentar la excreción renal de ácido homogentísico. **Albinismo oculocutáneo.** La deficiencia de tirosinasa determina la ausencia de pigmentación cutánea y retiniana, lo que causa un riesgo mucho mayor de cáncer de piel y pérdida considerable de la visión. A menudo hay nistagmo y la fotofobia es frecuente.

**Enfermedades lisosómicas:** Las enzimas lisosómicas degradan las macromoléculas, las de las propias células suelen agruparse bioquímicamente según el metabolito acumulado. Los subgrupos son:

- Mucopolisacaridosis.
- Esfingolipidosis (lipidosis).
- Mucolipidosis.

Como las células reticuloendoteliales (p. ej., del bazo) son ricas en lisosomas, los tejidos reticuloendoteliales participan en una serie de enfermedades lisosómicas, pero en general los más afectados son los tejidos que presentan mayor abundancia del sustrato como:

**Mucopolisacaridosis (MPS):** las mucopolisacaridosis son deficiencias hereditarias de enzimas involucradas en la degradación de glucosaminoglucanos, polisacáridos abundantes en las superficies celulares y en la matriz y las estructuras extracelulares. Las deficiencias enzimáticas que impiden la degradación de los glucosaminoglucanos provocan acumulación en los lisosomas e importantes alteraciones óseas, de partes blandas y del SNC. Por lo general, la herencia es autosómica recesiva (excepto para la mucopolisacaridosis tipo II).

La edad en el momento de la presentación, las manifestaciones clínicas y la gravedad varían según el tipo. Las manifestaciones frecuentes son rasgos faciales toscos,



retroceso en el aprendizaje, contracturas articulares, organomegalia, pelo crespo, insuficiencia respiratoria progresiva (causada por obstrucción de las vías respiratorias y apnea del sueño), valvulopatía cardíaca, alteraciones esqueléticas y subluxación de vértebras cervicales.<sup>9</sup>

El diagnóstico se basa en la anamnesis, el examen físico, las alteraciones óseas (p. ej., disostosis múltiple) halladas durante los estudios radiológicos esqueléticos y el aumento de glucosaminoglucanos totales y fraccionados en orina.

Se confirma por análisis enzimático de fibroblastos cultivados (prenatal) o de leucocitos periféricos (postnatal). El tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler) es el reemplazo enzimático con  $\alpha$ -L-iduronidasa que detiene de manera eficaz la progresión y revierte todas las complicaciones de la enfermedad no relacionadas con el SNC. El trasplante de células madre hematopoyéticas también ha mostrado ser promisorio en los primeros estudios, pero es ineficaz en la enfermedad del SNC. Actualmente se está estudiando la combinación de reemplazo enzimático y trasplante de células madre hematopoyéticas.

**Esfingolipidosis:** los esfingolípidos son componentes lipídicos normales de las membranas celulares; se acumulan en los lisosomas y causan considerables deficiencias neuronales, óseas y otras alteraciones cuando deficiencias enzimáticas impiden su degradación. Si bien la incidencia es baja, la tasa de portadores de algunas formas es alta. La enfermedad de Gaucher es la esfingolipidosis más frecuente. Otras enfermedades son: enfermedad de Niemann-Pick, de Tay-Sachs, de Sandhoff, de Fabry y de Krabbe, la tesarismosis por colesteril ésteres y la leucodistrofia metacromática.

**La enfermedad de Gaucher:** es una esfingolipidosis que se debe a deficiencia de glucocerebrosidasa, que causa depósito de glucocerebrósidos y compuestos relacionados. Los signos y síntomas varían según el tipo, pero los más frecuentes son hepatoesplenomegalia o alteraciones del SNC. El diagnóstico se realiza por análisis enzimático de leucocitos.

Tratamiento: tipos I y III: reemplazo enzimático con glucocerebrosidasa placentaria o recombinante, tipo II en ocasiones, miglustat, esplenectomía o trasplante de células madre.

**La enfermedad de Niemann-Pick:** es una esfingolipidosis causada por actividad deficiente de esfingomielinasa, que determina la acumulación de esfingomielina (ceramida-fosforilcolina) en las células reticuloendoteliales.

Ambos tipos suelen sospecharse por anamnesis y exploración, en particular la hepatoesplenomegalia. El

diagnóstico puede confirmarse por análisis de esfingomielinasa en leucocitos y es posible realizarlo antes del nacimiento mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas.

Tratamiento: el trasplante de médula ósea o de células madre está bajo investigación como posible opción terapéutica.

**La enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff:** son esfingolipidosis causadas por deficiencia de hexosaminidasa, que provoca síntomas neurológicos graves y muerte temprana. Los niños comienzan a perder lo aprendido en su desarrollo después de los seis meses de edad y presentan deterioro motor y cognitivo progresivo que causa convulsiones, discapacidad intelectual, parálisis y muerte hacia los cinco años. Es frecuente una mancha macular rojo cereza.

En ausencia de tratamiento eficaz, la terapia está dirigida a la detección sistemática de adultos en edad fértil de poblaciones de alto riesgo para identificar portadores (mediante investigación de la actividad enzimática y mutaciones), combinada con asesoramiento genético.

**La enfermedad de Krabbe:** Se debe a una deficiencia de galactocerebrósido  $\beta$ -galactosidasa, afecta a lactantes y se caracteriza por discapacidad intelectual, parálisis, ceguera, sordera y parálisis pseudobulbar que progresan a la muerte. El trasplante de médula ósea retrasa de manera eficaz el comienzo de los síntomas.

**La leucodistrofia metacromática:** es causada por deficiencia de arilsulfatasa A; provoca parálisis y demencia progresivas con muerte hacia los 10 años de edad debido a la acumulación de lípidos metacromáticos en la sustancia blanca del SNC, los nervios periféricos, el riñón, el bazo y otros órganos viscerales. La acumulación en el sistema nervioso central ocasiona desmielinización central y periférica. Hay numerosas mutaciones; la edad de comienzo y la velocidad de progresión son variables.

La clínica y los hallazgos de disminución de la velocidad de conducción nerviosa sugieren el diagnóstico, que se confirma por detección de la deficiencia enzimática en leucocitos o fibroblastos cutáneos cultivados y no hay ningún tratamiento eficaz.

**La enfermedad de Fabry:** causada por deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A, que es necesaria para el catabolismo normal de la trihexosilceramida acumulándose la globotriaosilceramida (glucolípido) en muchos tejidos, lo que genera el cuadro clínico.

En los varones, el diagnóstico es clínico y se basa en la aparición de lesiones cutáneas típicas (angioqueratomas) en la parte inferior del tronco y en las manifestaciones características de neuropatía periférica (que causa dolor



urente recurrente en los miembros), opacidades corneales y episodios febriles recurrentes. La muerte se produce por insuficiencia renal o complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipertensión u otra enfermedad vascular. Las mujeres heterocigotas suelen ser asintomáticas, pero pueden presentar una forma atenuada de la enfermedad, caracterizada a menudo por opacidades corneales.

El tratamiento consiste en el reemplazo enzimático con  $\alpha$ -galactosidasa A recombinante (agalsidasa beta), combinada con medidas sintomáticas en caso de fiebre y dolor. El trasplante renal es eficaz para tratar la insuficiencia renal.

**Tesaurismosis por ésteres de colesterol y enfermedad de Wolman:** estas enfermedades son trastornos que causan acumulación de colesterol ésteres y triglicéridos, sobre todo en los lisosomas de los histiocitos, con la consiguiente aparición de células espumosas en hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros tejidos. Por lo general, se observa aumento de las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

No hay ningún tratamiento comprobado, pero las estatinas reducen las concentraciones plasmáticas de LDL.

### **Defectos de oxidación de ácidos grasos**

Los defectos de oxidación de ácidos grasos son un grupo relativamente nuevo en el terreno de los errores innatos del metabolismo, el primer defecto bien documentado fue descrito a principios de la década de los 70 en pacientes con debilidad del tejido musculoesquelético o rabdomiólisis inducida por el ejercicio y anomalías en el metabolismo de los ácidos grasos musculares, asociados a la disminución de la carnitina muscular o carnitina palmitoiltransferasa (CPT) (BONNOT),<sup>8</sup> poco después se identificó el defecto de deficiencia sistémica de carnitina. En este defecto la concentración de carnitina en músculo, hígado y plasma fue baja, al igual que la alteración de la oxidación de ácidos grasos en músculo e hígado.<sup>9</sup> La caracterización de otros grupos de errores innatos de oxidación de ácidos grasos inicia en 1982-1983 con la descripción de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) en pacientes con un trastorno de adaptación al ayuno, el cual fue informado por diferentes grupos de investigadores (Karpati).

En total se han definido 11 defectos que afectan la oxidación de ácidos grasos mitocondriales y la cetogénesis. La deficiencia de MCAD es una enfermedad metabólica común implicada en algunos casos de síndrome de muerte súbita del lactante y síndrome de Reye. La incidencia de la deficiencia de la MCAD antes del tamiz neonatal en pacientes sintomáticos se encontraba en el orden de

1:35,000 a 1:135,000 y con la institucionalización de programas de tamiz neonatal por tándem en diferentes poblaciones se ubican en un rango de 1:10,000 a 1:20,000 RN vivos. La mayor incidencia de MCAD se reporta en el norte de Alemania con 1:4,900 recién nacidos vivos y en el sur de Alemania con 1:8,500. En México se desconoce la estadística. Los defectos de oxidación de ácidos grasos (DOAG) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por la deficiencia de alguna enzima que participa en la vía del metabolismo de los ácidos grasos,<sup>9,10</sup> las enzimas que se han asociado a enfermedad en el humano son:

**Trastornos del ciclo de  $\beta$ -oxidación:** en estos procesos hay numerosos defectos hereditarios que suelen manifestarse durante el ayuno por hipoglucemia y acidosis; algunos causan miocardiopatía y debilidad muscular. La acetil CoA se genera a partir de los ácidos grasos mediante ciclos repetidos de  $\beta$ -oxidación. Se requieren grupos de cuatro enzimas (una acil-CoA deshidrogenasa, una hidrataza, una 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y una liasa) específicas para diferentes longitudes de cadena (cadena muy larga, cadena larga, cadena mediana y cadena corta) para catabolizar completamente un ácido graso de cadena larga. La herencia de todos los defectos de oxidación de los ácidos grasos es autosómica recesiva.<sup>11</sup>

**Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena mediana (MCADD):** esta deficiencia es el defecto más frecuente del ciclo de  $\beta$ -oxidación. Por lo general, las manifestaciones clínicas aparecen después de dos o tres meses de edad, habitualmente después del ayuno (de tan sólo 12 horas). Los pacientes presentan vómitos y letargo que pueden progresar con rapidez a convulsiones, coma y a veces, muerte (que también puede aparecer como muerte súbita del lactante). Durante los episodios, los pacientes presentan hipoglucemia, hiperamonemia y cetonas séricas y urinarias inesperadamente bajas. A menudo hay acidosis metabólica, pero puede ser una manifestación tardía.

El diagnóstico se basa en la detección de conjugados de ácidos grasos de cadena mediana de carnitina en plasma o de glicina en orina o por detección de la deficiencia enzimática en fibroblastos cultivados; en cualquier caso, los estudios genéticos permiten confirmar la mayoría de los casos.

El tratamiento de los episodios agudos se basa en dextrosa al 10% IV a 1.5 veces la tasa de mantenimiento de líquidos y en suplementos de carnitina durante los episodios agudos. La prevención consiste en una dieta baja en grasas, rica en hidratos de carbono y en evitar el ayuno prolongado. A menudo, se indica tratamiento con almidón de maíz para contar con un margen de seguridad durante el ayuno nocturno.



**Deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD):** esta deficiencia es el segundo defecto de oxidación de los ácidos grasos en orden de frecuencia. Comparte muchas características con la MCADD, pero los pacientes también pueden presentar miocardiopatía, rabdomiólisis, aumentos masivos de creatina cinasa y mioglobulinuria con el esfuerzo muscular, neuropatía periférica y alteraciones de la función hepática. Las madres de un feto con LCHADD suelen presentar síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, plaquetas bajas) durante el embarazo.

El diagnóstico se basa en la presencia de un exceso de hidroxiaácidos de cadena larga en el análisis de ácidos orgánicos y en la presencia de conjugados de carnitina en un perfil de acilcarnitina o de conjugados de glicina en un perfil de acilglicina. La LCHADD puede confirmarse por estudio enzimático en fibroblastos cutáneos.<sup>12</sup>

El tratamiento durante la exacerbación aguda consiste en hidratación, glucosa en alta dosis, reposo en cama, alcalinización de la orina y suplementos de carnitina. El tratamiento a largo plazo comprende una dieta rica en hidratos de carbono, suplementos de triglicéridos de cadena mediana y en evitar el ayuno y el ejercicio extenuante.

**Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD):** esta deficiencia es similar a la LCHADD, pero suele asociarse a miocardiopatía significativa.

**Trastornos del metabolismo del glicerol:** el glicerol se convierte en glicerol-3-fosfato por la enzima hepática glicerol cinasa, su deficiencia provoca episodios de vómito, letargo e hipotonía. Los síntomas comienzan a cualquier edad y suelen acompañarse de acidosis, hipoglucemia y aumento de las concentraciones sanguíneas y urinarias de glicerol.

El diagnóstico se basa en la detección de altas concentraciones de glicerol en suero y orina y se confirma por análisis genético.<sup>13</sup>

El tratamiento consiste en una dieta baja en grasas, pero el reemplazo de glucocorticoides es crucial en pacientes con hipoplasia suprarrenal.

### **Abordaje por sintomatología**

#### *Síntomas agudos en el periodo neonatal*

Habitualmente los síntomas iniciales son inespecíficos como el rechazo al alimento, vómitos explosivos, diarrea, apneas (centrales), compromiso del estado de alerta (desde el letargo y somnolencia pudiendo llegar al coma profundo), convulsiones, compromiso hemodinámico y muerte. Clínicamente los pacientes con un EIM pueden ser

indistinguibles de los neonatos con hipoglucemia, bradi/taquidisarritmias, hipotermia o hipertermia, mientras que los pacientes con errores graves en las vías de excreción presentarán típicamente estado mental alterado, convulsiones, vómitos y señales de daño vital.<sup>5,8</sup>

#### *Síntomas agudos y recurrentes de inicio tardío*

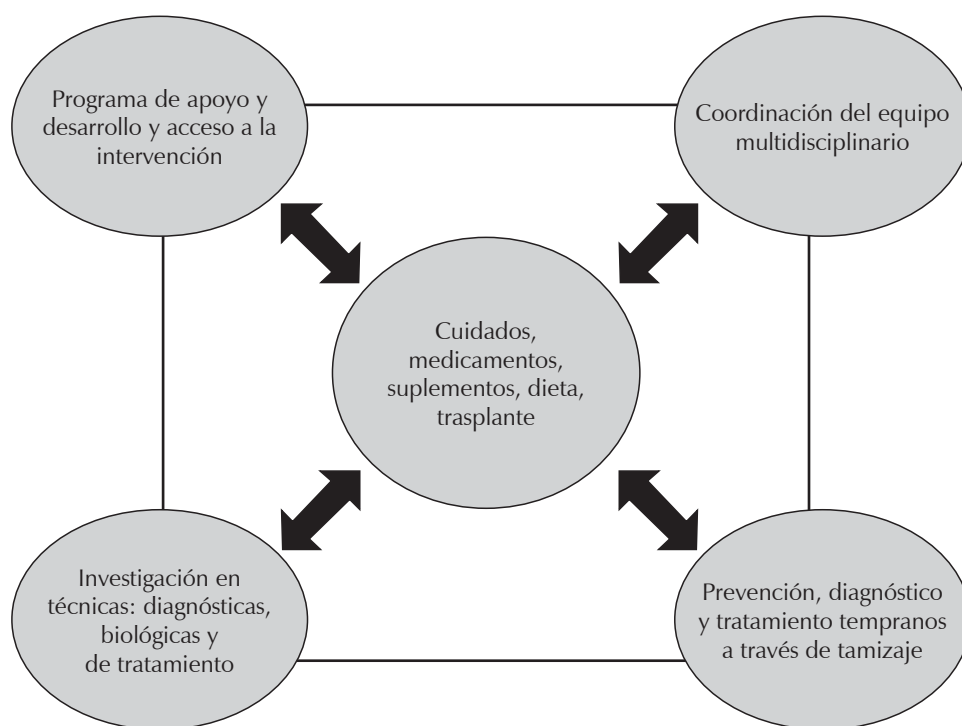
Los signos agudos y recurrentes pueden presentarse después del periodo neonatal (30 días) relacionados con cambios nutricionales o la presencia de infecciones. En adolescentes y adultos jóvenes están relacionados a factores que producen estrés metabólico de forma aguda como ingesta excesiva de proteínas, menarca o cirugías. Existe un periodo entre cada crisis, en el cual el paciente parece normal clínica y bioquímicamente, lo que hace en ocasiones necesario hacer varias determinaciones o intentar con pruebas que comprometan la vía metabólica a estudiar tras la ingesta de algún fármaco o alimento. Cuando el paciente presenta compromiso de consciencia y diagnóstico de encefalitis, cefalea o intoxicación, debe realizarse el diagnóstico diferencial para descartar EIM, especialmente cuando el paciente presenta cetoacidosis, hiperamonemia o acidosis láctica. Estos síntomas pueden acompañarse de un amplio espectro de signos hepáticos, digestivos, neurológicos o psiquiátricos.

#### *Síntomas crónicos y progresivos*

Los pacientes con hiperamonemia generalmente tienen alteraciones en la vía metabólica de proteínas, mientras que los pacientes con problemas en el metabolismo del glucógeno pueden ser asintomáticos durante largos periodos debido a que su consumo de carbohidratos es continuo. Pacientes con errores en vías implicadas en el acceso a la energía almacenada pueden parecer bien durante periodos prolongados y pueden ser asintomáticos cuando se tiene una ingesta continua de carbohidratos; sin embargo, cuando el paciente padece una enfermedad gastrointestinal o cambio en la dieta, serán incapaces de almacenar energía adecuadamente, presentando hipoglucemia o convulsiones. (ADRE).<sup>6</sup>

#### *Auxiliares diagnósticos*

Las pruebas de laboratorio deben orientarse a detectar el incremento de algunos metabolitos en sangre u orina (amonio, ácido láctico, aminoácidos en orina, aminoácidos en sangre) o según sea el caso (hemograma con recuento de plaquetas, orina completa, gases venosos,


**Figura 1.**

Sistema de nivel integrado e intervención en EIM. Tomado de: Beth y cols. 2014. Modificado por: Chávez-Ocaña.

electrolitos plasmáticos, glicemia, cetonemia/cetonuria). Considerando el carácter intermitente de algunos EIM, debe considerarse la necesidad de tomar una «muestra crítica» en el servicio de urgencias. Esta muestra permitirá solicitar exámenes específicos una vez recibidos los resultados de los exámenes iniciales.

Existen algunas iniciativas para el diagnóstico, vigilancia y tratamiento de los EIM (REJINGOUD).<sup>13</sup>

Las cuales han generado el algoritmo de abordaje que se muestra en la figura 1.

### Comentario final

Los errores innatos del metabolismo se manifiestan en edad pediátrica, desde las primeras horas de vida hasta la edad adulta con signos y síntomas que pueden confundirse con otras patologías. No detectarlos conduce a secuelas como desnutrición, convulsiones, discapacidad intelectual e incluso la muerte.

A pesar de la diversidad de errores innatos del metabolismo existe un espectro según el grado y tipo de participación de la enzima y con algunas características en común. La presentación más común de estas enfermedades en conjunto son las anomalías neurológicas que ocurren en aproximadamente 80% de los individuos. Estas anomalías incluyen retraso en el desarrollo, pérdida

de lo aprendido, hipotonía muscular, succión deficiente y convulsiones. La segunda presentación se relaciona con síntomas gastrointestinales, incluyendo vómitos, hepatomegalia, intolerancia alimentaria, diarrea, aversión al alimento, intolerancia al ejercicio y deshidratación. Por lo tanto, los errores innatos del metabolismo deben considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier niño con lento crecimiento, recurrente rechazo a la alimentación, «reflujo» o «gastroparesis», inestabilidad autonómica o problemas de comportamiento o de aprendizaje.<sup>3</sup>

Los pacientes con EIM necesitan un seguimiento dietético minucioso y exhaustivo, ya que en muchos casos va a constituir la parte más importante del tratamiento y en ocasiones, la única. La tecnología que desde la década de los 80 se ha venido desarrollando, ha permitido romper paradigmas, por ejemplo: con la producción por ingeniería recombinante, el reemplazo de enzimas deficientes o el diseño de inhibidores de la formación de sustratos tóxicos, este grupo de entidades ha visto aumentar su visibilidad en la comunidad científica y ha cambiado la forma en que las enfrentamos.

La dieta debe ser individualizada para cada uno de los pacientes y deben tenerse en cuenta las necesidades básicas del individuo, las peculiaridades y las restricciones nutricionales propias del EIM que presenta y por último, debe basarse en los gustos de cada quien.<sup>12</sup>





## REFERENCIAS

1. Ruiz Pons M, Sanchez-Valverde F, Dalmau Serra J y cols. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2a ed. Madrid Drug Farma, SHS 2007 ISBN 978-94-96724-34-1, pp. 22-29.
2. Vist GE, Frøndsdal KB, Johansen M, Hofman B, Fetheim A. Newborn screening for inborn errors metabolism. (Internet) Odo Norway. Healt Services NOKC 2007; 22:
3. Tiwari S, Kallianpur D, De Silva KA. Communication impairment children with inborn errors of metabolism. A preliminary study. Indian J Psychol Med 2017; 39(2): 146-51.
4. Cabello A, Giugliani N. Errores innatos del metabolismo. Rev Med Clin Condes 2015; 26(4): 483-6.
5. Jeanmonod R, Jeanmonod D. Inborn errors of metabolism stat pearls. [Internet] Stat Pearls Publishing 2017.
6. Mattman A, Potter M. Approach to the interpretation of unexpected laboratory results, arising in the care of patients with inborn errors of metabolism (IEM). Rev Endocr Metab Disord. 2018; 21. Epub ahead of print.
7. Gropman AL. Patterns of brain injury in inborn errors of metabolism. Semin Pediatr Neurol 2012; 19(4): 203-10.
8. Vela-Amieba M, Belmont-Martínez I, Ibarra-González I, Fernández-Lainez. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66(5): 431-439.
9. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, Watters G, Allen J, Rothman S, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical and pathophysiology features. Neurology 1975; 25(1): 16-24.
10. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorder in adults: a systemic review. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 65.
11. Guía CENETEC Detección, diagnóstico y tratamiento de los defectos de oxidación de ácidos grasos (errores innatos del metabolismo). Población pediátrica Nivel de Atención: 1o, 2o y 3o, México: Secretaría de Salud; 5 de octubre de 2015.
12. Rejingoud DJ. Flux analysis of inborn errors of metabolism. J Inherit Metabolism Dis 2018; 41(3): 309-28.
13. Potter BK, Chakraborty P, Kronick JB, Wilson K, Coyle D, Feigenbaum A, et al. Achieving de "triple aim" for inborn errors of metabolism: a review of challenges to outcomes research and presentation of a new practice-based evidence framework. Genet Med 2013; 15(6): 415-22.

### Solicitud de sobretiros:

Sonia Chávez-Ocaña  
Av. IPN Núm. 5160,  
Col. Magdalena de las Salinas,  
Del. Gustavo A Madero, C.P. 07760, Ciudad de México.  
Correo electrónico: soncargen@yahoo.com.mx