

Grupo de Apoyo Nutricional

**INSTITUTO DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROUGÍA**



***Soporte Alimentario-
nutrimental y metabólico
en
Errores Congénitos del
Metabolismo.***

**Dra CM. Ligia M Marcos Plasencia
Esp. de I G en Pediatría y II G en Nutrición
Master en Nutrición
Investigadora auxiliar**

Concepto:

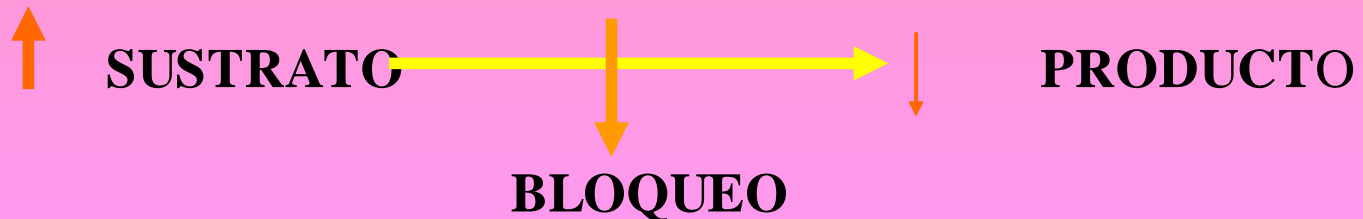
- **Los ECM son trastornos en el metabolismo intermediario producto de alteraciones en la información genética que provoca a su vez errores en la síntesis proteica con la consecuente disfunción de la proteína que no se sintetiza adecuadamente.**

Incidencia de los ECM

- **Aproximadamente de 1/5000 nacimientos vivos. Esto es equivalente a la incidencia de la diabetes mellitus juvenil.**
- **Se ha estimado que 20% de los niños que se presentan como "sepsis" sin factores de riesgo (como prematuridad, corioamnionitis, etc.) tiene un ECM.**

Etiopatogenia

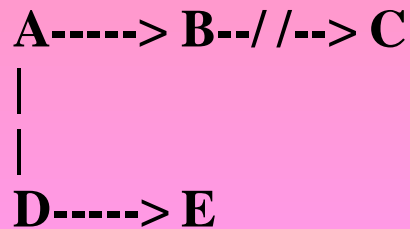
Si se tiene una reacción metabólica donde se produce un bloqueo, ocurre un aumento de la concentración de sustrato y una deficiencia en la concentración del producto:



Una vía metabólica genérica podría tomar un sustrato A y lo convierte a un producto, C:



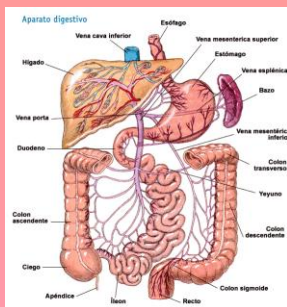
Si hay un bloqueo en la conversión de B a C, entonces se activa una vía alternativa:



El efecto metabólico específico de un bloqueo enzimático dado, puede terminar en el aumento de precursores (A y B), en la falta del producto (C), o en la presencia de gran cantidad de productos alternativos (D y E).



DIETA



METABOLISMO

FUENTE

SUSTRATO

PRODUCTO 1

PRODUCTO 2

bloqueo

PRODUCTOS ALTERNATIVOS

La fuente más grande de la mayoría de los metabolitos es el catabolismo endógeno y no así las fuentes exógenas

Un flujo metabólico aumentado a través de una vía defectuosa puede resultar en un deterioro clínico (es decir una crisis metabólica).

La cantidad de bloqueo enzimático, actividad de vías alternativas, y la producción endógena de precursores puede diferir entre los pacientes, así los fenotipos para un desorden dado pueden ser bastante inconstantes

Objetivo de la TERAPIA NUTRICIONAL

Prevenir o detener el daño neurológico que produce el defecto enzimático, mediante:

Corrección de la vía metabólica alterada

Restablecer el balance metabólico

Disminuir el **sustrato**

Suplementar con **cofactor**

Suplementar con **productos** que pueden ser esenciales

Suplementar con **micronutrientes**

Estimular vías alternativas

En relación con el defecto metabólico:

se pueden presentar las siguientes situaciones



1. Acumulación del sustrato
2. Deficiencia de un producto
3. Deficiencia de una coenzima o cofactor
4. Vías metabólicas alternativas
5. Producción de sustratos indeseables
6. Desbalance secundario

1. Acumulación del **SUSTRATO**

- Ocurre por el defecto enzimático primario y por la inhibición secundaria de la actividad de otras enzimas.



CONDUCTA:

En este caso se disminuye o se restringe el metabolito de la alimentación. Así que cambia el curso natural de la enfermedad

Ejemplos

- Fenilcetonuria (Phe y Tir)
- Tirosinemia Tipo I (Tir y Met)
- Homocistinuria (Met)
- EOOJA (Val, Leu, Iso)
- Defectos del ciclo del urea (Proteína)
- Acidemias: propiónica (Val, Met, Treo, Iso)
 metilmalónica (Val, Met, Treo, Iso)
 y pirúvica (glucosa)
- Aciduria glutárica tipo I (Tri)
- Galactosemia clásica (lactosa y galactosa)
- Fructosemia (fructosa)

2. Deficiencia de un **PRODUCTO**

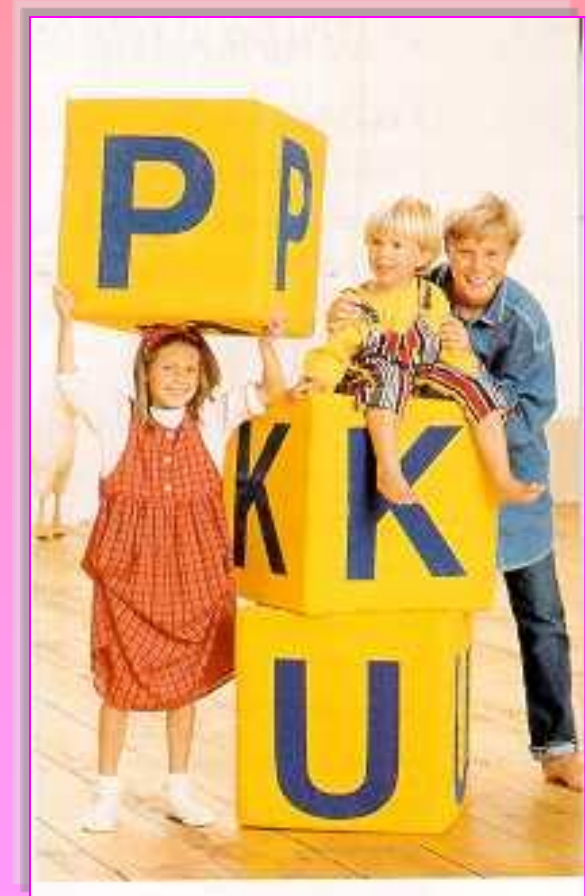
- Ocurre cuando no se sintetiza la sustancia posterior al bloqueo enzimático (**PRODUCTO**).
- En ocasiones el **PRODUCTO** se comporta como un metabolito esencial.

CONDUCTA:

**La suplementación del nutriente deficitario
previene su depleción
(que también es causa de daño al SNC)**

Ejemplos

- **Fenilcetonuria** (Tir)
- Homocistinuria (Cis)
- Defectos del ciclo de la urea (Ctr y Ag)



Otro ejemplo

Otro tipo de ECM de los existentes en el país

El síndrome de Smith Lemli Opitz es un error congénito del metabolismo de herencia autosómica recesiva, causado por una deficiencia de la enzima 7-DHC reductasa, por lo que existe una deficiencia de colesterol y valores incrementados de 7-DHC. Fenotípicamente se distingue por la presencia de retraso mental y malformaciones congénitas. El diagnóstico se basa en la determinación de colesterol y 7-DHC y/o la identificación de las mutaciones.

El tratamiento consiste en la administración de colesterol natural o purificado con lo que se logra mejoría de la calidad de vida.

Tratamiento con Cholesterol Module de SHS

3. Problemas con la coenzima

- Ocurre porque la apoenzima no se une a la coenzima, o lo hace de forma defectuosa. También cuando existe escasa cantidad de coenzima.

CONDUCTA:

**se suplementa con la coenzima o
con el precursor de la coenzima**

Ejemplos:

Por alteraciones en la síntesis de la coenzima:

- Fenilcetonuria maligna por déficit en la síntesis del cofactor pteridina (tetrahidrobiopterina)
- Homocistinuria (cianocobalamina o Vit B12)
- Deficiencia múltiple de carboxilasa (Biotina o Vit B8)
- Aciduria glutárica tipo I (riboflavina o Vit B2)
- Aciduria metilmalónica (riboflavina o Vit B2)

Defecto de unión a la coenzima:

- EOOJA (tiamina o Vit B1)
- Homocistinuria clásica sensible a Vit B6
- Convulsiones dependiente de Vit B6
- Cistationinuria (Vit B6)
- Hiperornitinemia con atrofia girato (Vit B6)

4. Vías metabólicas alternativas:

Las vías alternativas pueden dar lugar a metabolitos tóxicos o no tóxicos



- Metabolitos Alternativos no tóxicos

Ejemplos

- Homocistinuria (homocisteína que se transforma en metionina en presencia de betaína)
- Hiperglicinemia no cetótica (la glicina se transforma en ácido hipúrico en presencia de benzoato)
- Acidemia isovalérica (glicina se une al ácido isovalérico y se forma el N-acil)
- Acidurias orgánicas y defectos de la β oxidación (los ácidos orgánicos se unen a la carnitina para formar ésteres)



- Metabolitos Alternativos tóxicos

Ejemplos:

- Fenilcetonuria (Phe que se transforma en ac. fenilpirúvico, fenilacético y feniláctico)

CONDUCTA:

se estimula esta vía alternativa

5. Producción del sustratos indeseables


- Aquí se trata de bloquear la formación, en el organismo, del sustrato que ocasiona el daño.

Ejemplo: Uso de ácido oleico en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia, ha sido una alternativa ya que impide la síntesis de los ácidos grasos de cadena muy larga (C26:0) en los fibroblastos.

SPECIFICATION SHEET

LORENZO'S OIL

For use in the dietary management of adrenoleukodystrophy (ALD) and adrenomyeloneuropathy (AMN).



LORENZO'S OIL
Blend of four parts glycerol trioleate oil and one part glycerol trierucate oil for the dietary management of Adrenoleukodystrophy.

Precautions: Use only under strict medical supervision. This product is not intended for use as a sole source of nutrition.

NOT FOR PARENTERAL USE

7 (10 ml)
Best Before End: See back panel
Store in a refrigerator and discard one month after opening.

SCIENTIFIC HOSPITAL SUPPLIES

A blend of glycerol trioleate oil (GTO) and glycerol trierucate oil (GTE) in a 4:1 ratio.

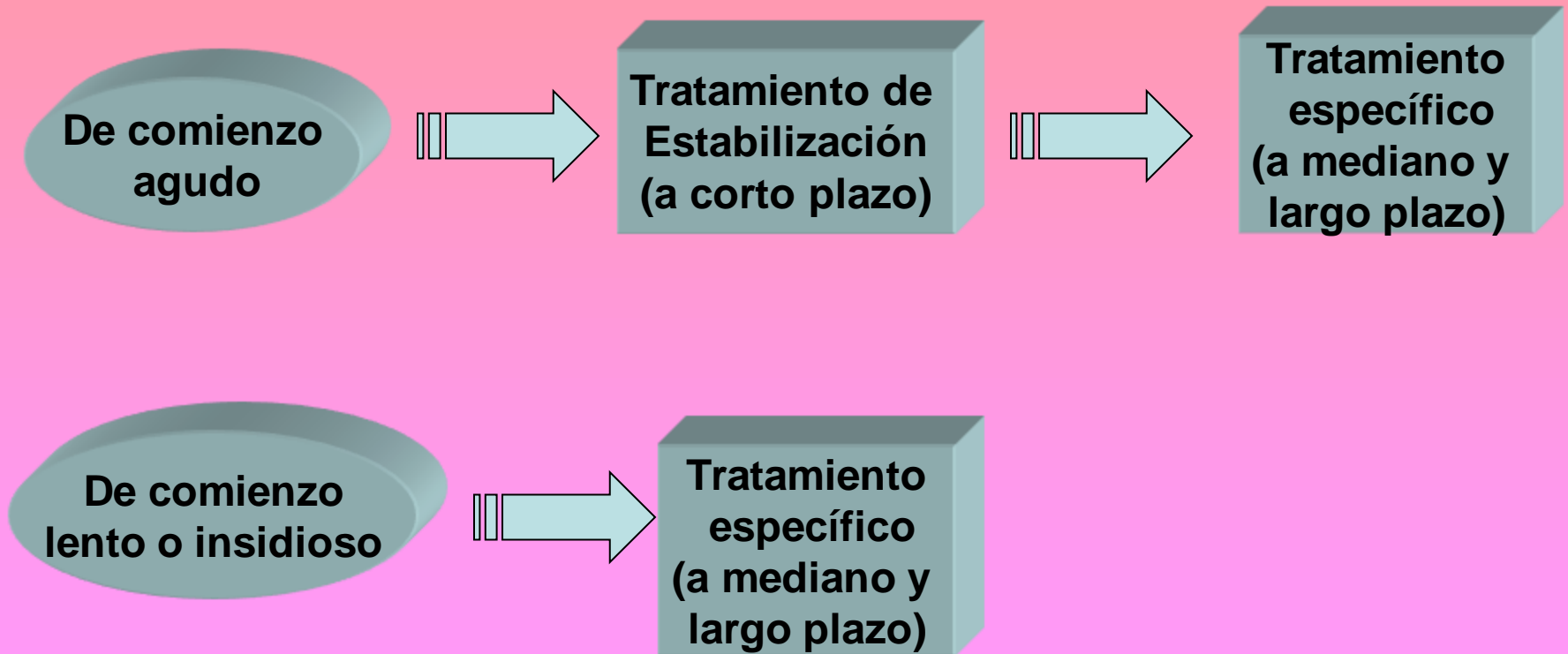
6. Desbalances secundarios al defecto

- El defecto primario o incluso los tratamientos impuestos pueden ocasionar desbalances metabólicos secundarios
- Dietas restrictivas, limitan la ingestión de micronutrientes y nutrientes esenciales

CONDUCTA:

Corregir deficiencias bioquímicas secundarias
Dar suplementos de micronutrientes que pudieran quedar en déficit en caso de dietas restrictivas

Tratamiento de los ECM según su forma de comienzo:



Tratamiento “Estabilización”

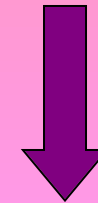
- **Prevención del catabolismo**
- **Limitar la ingesta de las sustancias ofensivas (proteínas)**
- **Aumentar la excreción de metabolitos tóxicos**
- **Aumentar la actividad de la enzima residual**

**Por equipo multidisciplinario
y cuidados intensivos**

Prevención del catabolismo

- **Glucosa IV, empiece 60 kcal/kg/día por lo menos (preferentemente 100-120) con suero glucosado al 15% vía central o al 10% vía periférica. Puede requerirse insulina para mantenerlo normoglicémico y poder ayudar a la disminución del catabolismo. Aumente la ingesta calórica a 120-150 kcal/kg/día.**
- **Se suspende la ingesta de proteínas.**
- **Pueden usarse Intralipid (lípidos al 20%) 0.5 a 4 gr/kg/día IV para aumentar el aporte calórico (si el paciente no tiene un defecto en la oxidación de los ácidos grasos).**
- **Comenzar alimentación enteral lo antes posible**

Los factores que aumentan el catabolismo como enfermedades, fiebre e inanición hacen que los ECM se presenten más agresivos



En estos casos es necesario cubrir con un margen de seguridad en energía por la hipercatabolia

Tratamiento específico

- **Acorde a los principios generales de tratamiento**
- **Depende del desorden en particular...**

Debe ser dirigido por un equipo multidisciplinario, especialistas en ECM: médicos-nutriólogos, dietistas, psicólogos, genetista clínico.

Recomendaciones nutricionales:

- **Se utilizan las Recomendaciones Nutricionales para niños y adolescentes cubanos hasta los 19 años y a partir de éstas se hacen los ajustes necesarios, basados en los principios que rigen la dietoterapéutica de los diferentes ECM a nivel internacional.**
- **El paciente recibe las recomendaciones de energía, proteínas (2-3g/kg/días), CHO y grasas al igual que cualquier individuo normal de su edad, sexo y peso**



Si se trata de un ECM de los aminoácidos donde existe un aminoácido que debe ser restringido en la dieta:

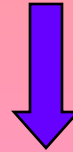


- Se debe suministrar un preparado con aminoácidos sintéticos que aporta entre el 75 y 90 % de las necesidades proteicas diarias (de nitrógeno aminoacídico), que sumado con la proteína de origen natural constituyen el 100% de las necesidades:

$$\text{Prot. Total} = \text{Prot. Natural} + \text{Prot. del Producto}$$



Considere terapia vitamínica empírica hasta que se diagnostique la enfermedad:



- Tiamina (Vit B₁) 5-20 mg/kg oral (hasta 500 mg), en Orina olor a Jarabe de Arce
- Biotina (Vit B₈) 10-20 mg oral, en déficit de biotinidasa o deficiencia de holocarboxilasa sintetasa
- Cianocobalamina (Vit B₁₂) 5-10 mg IM, en aciduria metilmalónica
- Riboflavina (Vit B₂) 200-300 mg oral, en Acidemia glutárica tipo I y II

Si Hiperamonemia



- **Infusión IV de benzoato de sodio y fenilacetato de sodio. Estos compuestos se conjugan respectivamente con la glicina y la glutamina, produciendo la excreción de 1 y 2 moléculas del amoníaco por cada molécula de droga, respectivamente.**
- **Infusión IV de hidrociorato de arginina (si el paciente tiene un desorden del ciclo de la urea).**
- **Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal si el amoníaco es > 4 veces el normal o está subiendo rápidamente.**

Convulsiones no hiperamonémicas no cetóticas:

- Piridoxina (Vit B₆) 100-200 mg IV en ensayo. Si hay una respuesta (convulsiones piridoxina-sensibles), administre 10-100 mg oral
- Riboflavina (Vit B₂) 200-300 mg oral (acidemia glutárica tipo I).
- Benzodiazepinas altas dosis, y el benzoato de sodio (para hiperglicemias no cetóticas).

Fin

