

A. Baldellou

An Esp Pediatr 1997;47:563-567.

Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

Introducción

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son trastornos bioquímicos determinados genéticamente en la estructura y/o en la función de las moléculas proteicas, que en los últimos 15 años han dejado de ser considerados casi sólo como «curiosidades biológicas» que permitan avanzar en el conocimiento del Metabolismo Humano, para convertirse en una patología médica bien definida, y tributaria, por tanto, de prevención, diagnóstico y tratamiento⁽¹⁾.

Uno de cada 800 recién nacidos vivos, nace con un ECM cuyas manifestaciones clínicas, aunque pueden debutar en cualquier momento de la vida, se presentan en la gran mayoría de los casos en un espacio de tiempo que abarca desde la vida intrauterina hasta la adolescencia. Es evidente, pues, que el Pediatra es el responsable de la puesta en marcha de la metodología que permita su identificación precoz y el consejo genético adecuado.

En el momento actual, alrededor del 80% de los niños afectados alcanzan la edad adulta, por lo que la exigencia de una terapéutica que les permita llegar a ella en las mejores condiciones posibles acentúa todavía más si cabe, la responsabilidad del Pediatra en su tratamiento.

Además, debido a las especiales características de los ECM; este tratamiento presenta una problemática singular, desde la que debe ser considerada cualquier actuación médica.

1. La gran heterogeneidad génica de estas enfermedades, la complejidad de las vías metabólicas implicada, y el desconocimiento de su exacta fisiopatología, reducen efectivamente las teóricas posibilidades terapéuticas⁽²⁾. Por ello, el Pediatra se ve obligado con frecuencia a asumir responsabilidades que no son habituales en otro tipo de patologías, tales como la definición de criterios terapéuticos (valores de amonio que exigen medidas de depuración artificial, niveles de fenilalanina tolerables, etc.) o la interpretación de la evolución de un paciente (origen de la nefropatía en una acidemia metilmalónica, por ejemplo).

2. Los ECM del metabolismo no son enfermedades «clásicas» de órgano o sistema, sino que son enfermedades de organela intracelular o de sistemas funcionales, que afectan con más o menos intensidad a todo el organismo; y como consecuencia de ello, en su tratamiento suele ser necesario el concurso de diversos especialistas médicos: pediatras, bioquímicos, neurólogos,

Tabla I Responsabilidad del pediatra en el tratamiento de los ECM

Tratamiento general de las emergencias. Conocimiento de las posibilidades terapéuticas en cada caso. Conocimiento del riesgo de los heterocigotos. Conocimiento de la problemática ética.
--

cardiólogos, nefrólogos, etc.

3. En el tratamiento de los ECM es obligado simultanear las medidas estrictamente farmacológicas o dietéticas, con la adecuada integración familiar y social del paciente; y ello exige con frecuencia armonizar la intervención seriada y simultánea de profesionales diversos como médicos, rehabilitadores, educadores, psicólogos, etc.

4. Los avances en el conocimiento de nuevos ECM (síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia, por ejemplo), o en la fisiopatología de otros ya identificados con anterioridad (síndrome de Smith-Lemli-Opitz, etc.), son tan rápidos que requieren del responsable de su tratamiento un gran esfuerzo para mantener al día el correcto nivel de información.

La posición clave del Pediatra como responsable directo de la salud del niño, y a la vez como coordinador natural de los distintos estamentos implicados en su cuidado (familia, centro salud y colegio), le convierte en la piedra angular sobre la que descansa toda la estrategia terapéutica, y exige su conocimiento del tratamiento general de las emergencias originadas por los ECM, de las posibilidades terapéuticas en cada paciente, de las necesidades terapéuticas de los portadores heterocigotos, y de la problemática ética que todo ello comporta (Tabla I).

I. Tratamiento general de las emergencias originadas por los ECM

Con independencia de la gran variabilidad clínica de estos pacientes, es frecuente que en la práctica asistencial el Pediatra deba enfrentarse a la emergencia que supone atender a un niño gravemente enfermo en el que una de las posibilidades diagnósticas sea un error congénito del metabolismo intermedio. Puesto que el definitivo diagnóstico etiológico suele requerir horas o días, durante los cuales la vida o la integridad funcional del paciente pueden verse comprometidas, es necesario que sepa aplicar unas medidas terapéuticas de carácter general que ase-

Correspondencia: A. Baldellou, Hospital Infantil Miguel Servet, Pº Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza.

Tabla II Tratamiento de emergencia de los ECM

A. Cuidados generales:
. Ventilación.
. Circulación.
. Equilibrio hidroelectrolítico.
B. Evitar catabolismo y sobrecarga proteica.
C. Administración de mezclas de vitaminas.
D. Eliminación del metabolito tóxico:
. Uso de vías alternativas.
. Depuración artificial.

guren la supervivencia en las mejores condiciones posibles⁽³⁻⁵⁾ (Tabla II).

De entrada, es preciso asegurar una buena ventilación, circulación y equilibrio hidroelectrolítico, exactamente igual que en otro niño gravemente enfermo.

Una vez estabilizada la situación clínica del paciente, la clave del tratamiento reside, en la inducción y mantenimiento de una situación de anabolismo que impida la llegada al torrente circulatorio de metabolitos intermedios no deseados, y en evitar una excesiva ingesta proteica que pueda empeorar la situación del niño enfermo. Ello se consigue mediante: la utilización (excepto en algunos tipos de acidosis láctica) de soluciones glucosadas al 10 ó 15%, si es preciso combinadas con insulina; la administración de grasa endovenosa; y de la prescripción de una ingesta proteica de alrededor de 1,4 g/100 Kcal, compatible con los mínimos requeridos de N del organismo, y sin peligro de dar lugar a una sobrecarga de aminoácidos.

Puesto que algunos ECM tienen formas vitamino-dependientes, la siguiente medida terapéutica general, reside en la administración empírica de una mezcla de vitaminas por vía endovenosa. Además de sus posibles efectos terapéuticos, puede orientar el diagnóstico etiológico en función de la respuesta obtenida, y no supone peligro para el paciente (Tabla III).

Finalmente, aquellos casos en los que ya existe una orientación diagnóstica sindrómica (defecto del ciclo de la urea, aciduria orgánica, etc.) y debido a la urgencia que en ocasiones exige el tratamiento, debe procederse al inicio de las medidas encaminadas a la eliminación del metabolito tóxico, antes que el paciente sea trasladado a un centro especializado. Estas son, fundamentalmente, la puesta en marcha de vías alternativas como uso de benzoato o fenilbutirato en los defectos del ciclo de la urea, o carnitina en las acidemias orgánicas, y la utilización de métodos de depuración extrarrenal como la exanguinotransfusión, la diálisis peritoneal, la hemofiltración continuada o la hemodiálisis, que deben ser seleccionadas en función de la experiencia y posibilidades de cada centro⁽⁶⁾.

II. Posibilidades terapéuticas de los errores congénitos del metabolismo

El objetivo del tratamiento de los ECM es doble: la máxima recuperación posible de su homeostasis, y la más adecuada sa-

Tabla III Mezcla de vitaminas

Vitamina	Dosis (mg/día)
Vitamina B ₁₂	1-2
Biotina	50
Tiamina	50-200
Riboflavina	50
Piridoxina	50-500
Vitamina C	500

Tabla IV Posibilidades terapéuticas de los ECM

A. Recuperación homeostasis
<i>1. Tratamiento de las manifestaciones clínicas</i>
Educación sanitaria
Terapia farmacológica
Intervenciones quirúrgicas
<i>2. Tratamiento de las alteraciones bioquímicas</i>
Restricción del sustrato
Uso de vías metabólicas alternativas
Inhibición actividades enzimáticas
Reemplazamiento del producto deficiente
<i>3. Tratamiento de las alteraciones de estructura o función de un órgano</i>
Manipulación de receptores celulares
Trasplante de órganos
<i>4. Tratamiento de las alteraciones de estructura o función de una proteína</i>
Dosis farmacológicas de vitaminas
Uso de estabilizadores enzimáticos globales
Administración de la proteína deficiente
<i>5. Tratamiento de la mutación génica</i>
Terapia génica somática
Manipulación de la expresión génica
B. Satisfacción expectativas vitales del paciente
<i>1. Integración del niño en el medio familiar</i>
<i>2. Actuación coordinada médico-familia</i>

tisfacción de las expectativas vitales del niño^(1,5,7) (Tabla IV).

A. Recuperación del equilibrio homeostático

Resulta fundamental el diagnóstico precoz, el conocimiento fisiopatológico lo más adecuado posible, y especialmente el abordaje terapéutico simultáneo de todos los niveles biológicos de la enfermedad (Tabla V). La planificación de un tratamiento global del paciente es indispensable para alcanzar unos resultados satisfactorios, y condiciona la necesidad de una formación continuada del Pediatra en este terreno.

1. Tratamiento de las manifestaciones clínicas

El tratamiento de las manifestaciones clínicas no suele ser suficientemente considerado y valorado, a pesar de tratarse de medidas fundamentales para la supervivencia, para la calidad de

Tabla V ECM: Niveles biológicos de enfermedad

Mutación génica
Alteración en la estructura/función de la proteína
Alteración en la estructura/función de un órgano
Alteraciones bioquímicas
Manifestaciones clínicas

vida, y para la propia estima del paciente. La *educación sanitaria* permite informar acerca de la necesidad de evitar ciertas sustancias químicas, como por ejemplo en el favismo, o evitar agentes exógenos como las radiaciones solares en la xeroderma pigmentosa. La *terapia farmacológica* puede evitar complicaciones orgánicas como el captopril en el síndrome de Alport, o los bloqueadores β -adrenérgicos en el síndrome de Marfan. *Intervenciones quirúrgicas* como la colectomía en la poliposis familiar de colon, o las correcciones ortopédicas en algunas osteocondrodisplasias, pueden restaurar la normalidad funcional de los pacientes.

2. Tratamiento de las alteraciones bioquímicas

La corrección del fenotipo bioquímico mediante alguno de los métodos clásicamente utilizados, todavía es la base del tratamiento en la mayoría de los pacientes. La *restricción del sustrato no metabolizable*, que puede ser parcial como en el caso de la patología de aminoácidos esenciales, donde es preciso asegurar la ingesta mínima necesaria; o que puede ser total en los pocos casos en los que ello sea posible, como en la fructosemia. La *puesta en marcha de vías alternativas* para eliminar el sustrato no metabolizable por la vía normal; mediante el uso de benzoato o fenilbutirato en los defectos del ciclo de la urea⁽⁸⁾, cisteína en la cistinosis, carnitina en las acidemias orgánicas y en algunos defectos de la β -oxidación, etc. La *inhibición directa o competitiva de algunas actividades enzimáticas*, que permiten reducir la síntesis del metabolito no deseado, como la utilización de dicloroacetato que inhibe la PDHkinasa en las acidemias lácticas; de alopurinol que inhibe la xantina oxidasa en las hiperuricemias; de NTBC que inhibe la 4-hidroxifenilpiruvato dehidrogenasa en la tirosinemia tipo I; o de trioleato-trieuricato, con el fin de inhibir la síntesis de los ácidos grasos C22 y C26 en la adrenoleucodistrofia ligada al X. El *reemplazamiento del producto que resulta deficiente* a causa del defecto enzimático, como los corticoides en el síndrome adrenogenital, la biotina en los déficits de biotinidasa, o el colesterol en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

3. Tratamiento de las alteraciones de la estructura o función de un órgano

La *manipulación de receptores celulares* permite modificar la función de un órgano, bloqueando, por ejemplo, el efecto indeseado de algunos metabolitos; tal y como ocurre en el bloqueo directo que ejerce el dextrometorfano de los canales de los

receptores NMDA del sistema nervioso central, en la hiperglicinemia no cetósica; o a través de la competición que las benzodiazepinas ejercen para el sitio de la glicina en dichos receptores. El *trasplante de órganos* en cualquiera de sus variedades técnicas, permite obtener una fuente de proteína a partir de un órgano sano como en los trasplantes alogénicos de médula ósea (algunas enfermedades lisosomales, adrenoleucodistrofia ligada al X, etc.); o los de hígado (glucogenosis, déficit de ornitina-transcarbamilasa, hipercolesterolemia homocigota, etc.). Además, como fuente de proteínas y para reemplazar a un órgano dañado por uno sano, se utiliza el trasplante de hígado en el déficit de alfa-1-antitripsina, en la citrulinemia, o en la tirosinemia tipo I; y el de riñón en la cistinosis, por ejemplo.

4. Tratamiento de las alteraciones de la estructura o función de una proteína

La recuperación de la función o estructura de la proteína anómala es el tratamiento ideal por su sencillez, en los casos en los que es posible restaurar la actividad enzimática de un modo definitivo. El *uso de dosis farmacológicas de vitaminas* que son coenzimas, permite la recuperación de la actividad de enzimas no funcionantes en los casos en los que la mutación disminuye la afinidad del enzima por el cofactor (uso de piridoxina en el déficit de cistationina b-sintetasa, o tiamina en algunas formas de enfermedad de Jarabe de Arce). La *utilización de «estabilizadores enzimáticos globales»* como la vitamina K, la vitamina C o el CoQ en los defectos de la fosforilación oxidativa. O la *administración de la proteína deficiente* como por ejemplo hormona de crecimiento, factor VIII en la hemofilia A, o glucorerebrosidasa en la enfermedad de Gaucher, etc.

5. Tratamiento de la mutación génica

La terapia génica era, hasta hace poco, una posibilidad terapéutica que el clínico no consideraba en la práctica, por su carácter casi sólo especulativo, y sin embargo con toda seguridad está destinada a modificar por completo el tratamiento de estos pacientes en los próximos 10-15 años^(7,9). La *terapia génica somática*, mediante sustitución del gen deficiente, ya sea con técnicas «in vivo» o «ex vivo», y a través del vector adecuado en cada caso (adenovirus, o rotavirus), está especialmente indicada en los casos de déficit de un enzima catalítico, donde una pequeña recuperación de la actividad enzimática suele ser capaz de restaurar la normalidad metabólica; y su instauración en la clínica está pendiente sólo de resolver los problemas técnicos derivados de la inestabilidad de algunos vectores, y de la escasa duración de los efectos. Además de los intentos de tratamiento en humanos del déficit de ADA, alfa-1-antitripsina y de la fibrosis quística, el tratamiento de la fenilcetonuria, de algunos defectos del ciclo de la urea, de enfermedades lisosomales, etc., están en fase avanzada de experimentación⁽¹⁰⁾. La *manipulación de la expresión génica* es una vía alternativa que va a experimentar un gran desarrollo a medida que se vayan conociendo mejor los mecanismos de regulación de la expresión de los genes, ya que su aplicación no requiere una gran infraestructura

Tabla VI ECM con riesgo para los portadores⁽¹²⁾

Entidad	Herencia	Riesgo
1. Situaciones con expresión clínica constante		
Déficit de OTC	X-L	Disfunción cerebral Crisis hiperamoniémicas
Fabry	X-L	Parestesias Distrofia corneal
X-ADL	X-L	Paraparesia. Demencia
Homocistinuria	A.R.	Enfermedad vascular
2. Situaciones de riesgo		
<i>a. Dependientes de la dieta</i>		
Galactosemia	A.R.	Cataratas
P.K.U.	A.R.	Menor desarrollo verbal
Fructosemia	A.R.	Rechazo alimentos con fructosa
LCOHAD*	A.R.	Hígado graso y HELLP** durante el embarazo
<i>b. Independientes de la dieta</i>		
Lowe	X-L	Cataratas
Déficit de A-1-AT	A.R.	Enfermedad pulmonar crónica Fibrosis hepática
Cistinuria II	A.R.	Cálculos renales
McArdle	A.R.	Mialgia. Debilidad muscular
Leucodistrofia	A.R.	Déficit neuropsicológico
Déficit de SHD***	?	Cataratas
3. Riesgo para el feto de madre portadora		
Galactosemia	A.R.	Aumento de Gal-1-P en eritrocitos
PKU	A.R.	Daño neurológico?
* LCOHAD. Déficit de Hidroxiacil CoA dehidrogenasa de cadena larga.		
**HELLP. Hemolisis, daño hepático, trombopenia.		
*** SDH Sorbitol dehidrogenasa.		

técnica. La modificación transcripcional y de la traducción en la expresión de los receptores LDL a través del bloqueo de la síntesis endógena de colesterol, o la regulación postranscripcional por el Fe de los receptores de la transferrina, etc., son ejemplos de una vía terapéutica con un gran futuro inmediato⁽¹¹⁾.

B. Satisfacción de las expectativas vitales del paciente

Puesto que el entorno natural del niño es la familia, el grado alcanzado de integración en ella califica el éxito final del tratamiento de un niño afecto de ECM. Por tanto, es fundamental que el Pediatra ejerza su labor desde la perspectiva de que necesariamente la familia debe ocupar el lugar central en relación con el resto del mundo en el que el niño desarrolla su actividad: centro de salud, hospital, colegio, centro de trabajo, etc.

Debe articularse en todos los casos, un plan de cuidados psicosociales, a través de un programa que abarque cuatro áreas de trabajo bien definidas. 1) Análisis y evaluación de las fases de

adaptación psicológica de los padres con el fin de acoplar su conducta a cada una de ellas. 2) Adaptación en lo posible, del plan terapéutico a los programas escolares del niño. 3) Información sistemática acerca de todos los aspectos de la enfermedad incluido el adecuado Consejo Genético. 4) Colaboración con las asociaciones de familiares para facilitar el desarrollo de sus objetivos.

III. Terapéutica de portadores heterocigotos

Cada día es mejor conocido el hecho de que muchos portadores en heterocigosidad de una mutación considerada de carácter recesivo presentan manifestaciones clínicas más o menos sutiles de la enfermedad, o tienen un elevado riesgo de padecerlas en determinadas circunstancias (Tabla VI).

La trascendencia de esta situación deriva de la elevada frecuencia entre la población general de las condición de portador para estas enfermedades (que oscila entre 1/42, y 1/224); y de la importancia de las manifestaciones clínicas que ellos mismos presentan, o que pueden presentarse en su descendencia. Dado que, en la práctica, la mayoría de estas familias se identifican a partir del niño afecto, es obligación del Pediatra conocer el riesgo de los portadores, y las medidas profilácticas o terapéuticas a tomar en cada caso⁽¹²⁾.

En algunos casos los hechos están perfectamente comprobados, como en el déficit de hidroxiacilCoA dehidrogenasa de cadena larga, o en la enfermedad de Fabry. En otros, se trata de dudas razonables, que en todo caso deben ser conocidas para tomar las precauciones oportunas, como en el caso de las madres heterocigotas de PKU, que deben evitar el uso de aspartamo como edulcorante durante el embarazo por la posibilidad de aumentar sus niveles plasmáticos de fenilalanina, y por tanto de transmitir al feto una cantidad de fenilalanina que puede poner en peligro su desarrollo.

IV. Problemática ética

En el tratamiento de los ECM, y debido a la rápida evolución de los conocimientos, el Pediatra debe enfrentarse diariamente a la resolución de problemas no previstos hasta el momento, y que requieren decisiones personales de gran trascendencia para el futuro del niño.

Cualquier decisión médica se justifica por su objetivo, que debe ser el de lograr una mayor felicidad del niño. Pero el problema es que en este terreno los objetivos son tan cambiantes que lo que en un momento determinado puede parecer bueno para el paciente, puede no serlo al cabo de muy poco tiempo. Por otro lado, aunque es evidente que el único que posee capacidad para tomar decisiones definitivas es el propio interesado, no existe en nuestro país una definición expresa acerca de la edad legal decisoria del niño, ni de su derecho a reclamar por decisiones tomadas en su nombre⁽¹³⁾.

Por ello, el Pediatra, además de actuar en consonancia con la legislación vigente, debe preocuparse, asimismo, de poseer una sólida formación ética en este terreno. Entendiendo como

tal, aquel bagaje intelectual, que debe ir acumulando a lo largo de su vida, y que formado por conocimientos científicos, legales, culturales, religiosos, estéticos, etc., le permiten en cada momento elegir la decisión más acertada entre las distintas opciones que se le ofrecen en el tratamiento de un niño afecto de un error congénito del metabolismo.

Conclusiones

La responsabilidad del tratamiento de los ECM recae fundamentalmente sobre el Pediatra.

Su éxito casi nunca se debe a la utilización de una sola medida terapéutica, sino que está condicionado por la aplicación metódica de todas las posibilidades de tratamiento en cada caso.

Como consecuencia de ello, el Pediatra debe procurar poseer y actualizar los conocimientos y aptitudes necesarias para el tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

- 1 Pampols T. Conceptos generales sobre las enfermedades metabólicas hereditarias y su diagnóstico, tratamiento y prevención. En: Pampols T de, Del Cromosoma al Gen. Diputación de Barcelona, Institut de Bioquímica Clínica: 1995, pp 173-230.
- 2 Treacy E, Chils B, Scriver ChR. Response to treatment in hereditary metabolic disease: 1993 survey and 10 year comparison. *Am J Hum Genet* 1995; **56**:359-367.
- 3 Wraith JE. Diagnosis and management of inborn errors of metabolism. *Arch Dis Child* 1989; **64**:1410-1415.
- 4 Roth KS. Inborn errors of metabolism: The essentials of clinical diagnosis. *Clin Pediatr* 1991; **3**:183-190.
- 5 Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G Inborn, Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 2nd, edn. Berlin: Springer-Verlag, 1995, pp 47-55.
- 6 Pérez-Rodríguez MJ, Vázquez JL, Martínez-Pardo M, Martos I, Lozano C, Gallego N. Eficacia de las diversas medidas terapéuticas en la hiperamoniemia de origen metabólico. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:460-463.
- 7 Beaudet AL, Scriver ChR, Sly WS, Valle D. Genetics Biochemistry and Molecular Bases of variant Human Phenotypes. In: Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th edn. New York: McGraw-Hill Inc., 1995, pp 53-118.
- 8 Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *An Esp Pediatr* 1997; **89** (supl.):1-8.
- 9 de la Cruz F, Friedmann T. Prospects for human gene therapy in mental and developmental disabilities. *MRDD Research Reviews* 1995; **1**:2-3.
- 10 Robinson Xye, Pabin C, Quinn T, Jawad A, Wilson JM, Batshaw ML. Adenovirus-mediated in vivo gene transfer rapidly protects ornithine transcarbamylase-deficient mice from an ammonium challenge. *Pediatr Res* 1997; **41**:527-534.
- 11 Kaplan JC, Delpech M. Biologie Moléculaire et Médecine. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1993.
- 12 Inherited metabolic diseases affecting the carrier. *J Inher Metab Dis* 1997; **20**:9-20.
- 13 Baldellou A. Genoma Humano. Implicaciones éticas, legales y sociales. *An Esp Pediatr* 1996; **82** (Supl):30-31.