

Perspectivas del médico clínico y el paciente en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga

www.medscape.org/townhall/fatty-acid-oxidation-spanish

Dr. Jerry Vockley, PhD: Buenos días. ¿Buenos días? Buenas tardes a todos. Les agradezco por estar aquí esta mañana. Soy Jerry Vockley, soy el director de Medicina Genética y Genómica del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh y el UPMC Children's Hospital of Pittsburgh. Y es un placer para mí moderar esta sesión. El tema de hoy es *Perspectivas del médico clínico y el paciente en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga*.

Y estoy muy contento de poder trabajar con un distinguido equipo docente. Van a escuchar, no necesariamente en este orden, a la Dra. Daniela Karall, que es profesora de Pediatría y especialista en defectos congénitos del metabolismo en Innsbruck. La Dra. Stephanie Grünwald, quien se encuentra en Great Ormond Street en Londres y es especialista en defectos congénitos del metabolismo. Y también contaremos en el programa de hoy con la participación de Maren Thiel, que es directora de un grupo de apoyo de pacientes con trastornos de oxidación de los ácidos grasos conocido como Fett-SOS, y ella nos presentará a su hija.

Nuestro programa es tal y como lo ven aquí, tendré un tiempo breve para hacer una rápida introducción y luego pasaremos al resto del distinguido equipo docente para que exponga el tema. Así que empezaré presentándoles las vías de las que vamos a hablar hoy. Creo que esta es probablemente la primera charla sobre oxidación de los ácidos grasos en el congreso, así que puedo hablar de la vía y luego todos los demás después de mí pueden decir: "Ya han visto esto, así que lo omitiré", pero yo no lo omitiré.

Y se trata de la vía de oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, es decir, la utilización de las grasas como combustible. Las grasas, que por supuesto se almacenan en la periferia del tejido, deben ser liberadas. Esto ocurre generalmente durante momentos de estrés y este puede ser fisiológico como el ejercicio o puede ser patológico como durante un estado de enfermedad, una infección viral de las vías respiratorias altas (upper respiratory infection, URI) por ejemplo. Y las grasas de la periferia se almacenan en gran medida como grasas de cadena larga, C16 y C18. Estas son transportadas a través del plasma en proteínas de unión y luego hacia el citoplasma. En el citoplasma, esas grasas de cadena larga se enfrentan a un obstáculo para entrar en la mitocondria, no son solubles a través de la membrana mitocondrial. Entonces, se dan una serie de reacciones especializadas conocidas como el ciclo de la carnitina que las introduce en la mitocondria. Primero se activan a una fracción de coenzima A (CoA), que luego se conjuga con carnitina, la carnitina palmitoiltransferasa I o CPT1, que se transporta a través de la mitocondria: primero la membrana mitocondrial externa, el espacio de la membrana mitocondrial interna, y segundo, la membrana mitocondrial interna. Eso se realiza gracias a la acilcarnitina translocasa o la proteína o enzima CACT. Y luego se vuelve a liberar en la matriz mitocondrial como una CoA de nuevo. La carnitina que se libera de esa acilcarnitina es enviada de nuevo al citoplasma para ser reutilizada en la siguiente reacción. Una vez que esas grasas de cadena larga están presentes en forma de CoA libres en la matriz mitocondrial, pasan por una serie de 4 reacciones enzimáticas bioquímicas. Las acil-CoA deshidrogenasas median la primera de esas reacciones, son específicas según la longitud de la cadena. Y para el metabolismo energético, las 3 que intervienen en la mayor parte de la energía del organismo son las acil-CoA deshidrogenasas de cadena muy larga. Y por favor, no se

confundan, estas no tienen nada que ver con los peroxisomas, es solo un nombre que se les aplicó al principio. Su máxima especificidad es de hecho C16 y C18, esas grasas almacenadas. A medida que las longitudes de las cadenas se acortan hasta aproximadamente C10, la enzima de cadena media comienza a encargarse de realizar ese paso. Realiza un par de ciclos y luego la enzima de cadena corta termina el trabajo. Eso crea una molécula oxidada que tiene un doble enlace a través de los carbonos alfa-beta. Y ahora la segunda enzima en la vía, la enoil-CoA hidratasa, añade agua a través de ese doble enlace y se termina con una 3-hidroxiacil-CoA. A continuación, la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa la metaboliza en una molécula de tiol y la cetotiolasa completa el ciclo, liberando una unidad de 2 carbonos, la acetil-CoA y ahora tenemos una acil-CoA que tiene 2 carbonos menos para que pueda volver a realizar el ciclo. Las acil-CoA deshidrogenasas son enzimas individuales, mientras que los tres últimos pasos, los pasos 2, 3 y 4 de ese ciclo, son llevados a cabo por una sola proteína llamada proteína trifuncional mitocondrial (mitochondrial trifunctional protein, MTP). Sin embargo, tiene 2 subunidades, las subunidades alfa y beta. La subunidad alfa tiene la actividad hidratasa y deshidrogenasa, y la subunidad beta tiene la actividad tiolasa. Hay que tener en cuenta que las grasas de cadena media y corta, que no forman una parte importante de nuestra dieta natural pero que se utilizan mucho a nivel terapéutico, no requieren el ciclo de la carnitina. Pueden importarse a la mitocondria sin ella y, por tanto, omiten ese paso. Omiten la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga y, por consiguiente, entran en la vía en el estado de la acil-Coenzima A deshidrogenasa de cadena media (medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, MCAD). De este modo, la acetil-CoA que es el producto de la oxidación de los ácidos grasos entra en el ciclo del ácido tricarbóxico (tricarboxylic acid, TCA), donde puede generar una equivalencia reductora adicional para la cadena respiratoria. Cada una de las acil-CoA deshidrogenasas produce un equivalente reductor en forma de flavín adenín dinucleótido (FAD) que puede entrar a través de la coenzima Q en el citocromo C de la cadena respiratoria. Y la 3-hidroxi-deshidrogenasa utiliza el dinucleótido de nicotinamida y adenina (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) como aceptor de electrones y así ese NADH entra a través del complejo 1.

Lo que tenemos es un conjunto muy integrado de 3 vías energéticas que son necesarias para la producción máxima de energía en nuestras células, la cadena respiratoria, la oxidación de los ácidos grasos y el ciclo del TCA. Aproximadamente dos tercios de la energía de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga proviene de la equivalencia reductora generada por la acetil-CoA que entra a través del ciclo del TCA. Aproximadamente un tercio proviene directamente de la equivalencia reductora de las dos reacciones primarias de la oxidación de los ácidos grasos. El ciclo del TCA no solo requiere 2 unidades de carbono, acetil-CoA, sino también 3 unidades de carbono. Y escucharán un poco sobre el efecto anaplerótico de uno de nuestros agentes terapéuticos, que tiene una molécula C7 como base de su mecanismo de acción, y que pasa por 2 ciclos de oxidación de los ácidos grasos, genera 2 acetil-CoA y una propionil-CoA. La propionil-CoA es una molécula importante porque pasa a través de la metilmalonil-CoA a la succinil-CoA y luego al succinato y, por lo tanto, vuelve a completar el ciclo del TCA desde el punto de vista del carbono de cadena impar, así como del carbono de cadena par que entra a través de la acetil-CoA.

La oxidación de los ácidos grasos, en sus manifestaciones originales, se identificó clínicamente, y oirán hablar de ello, pero más recientemente, en gran parte de los países desarrollados, se ha convertido en una parte del cribado de los recién nacidos. Y se puede ver aquí que varía bastante en todo el mundo en cuanto a qué países ahora están haciendo pruebas de detección de trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Solo para recordar que esto aparece en la espectrometría de masas en tándem. Por lo tanto, si se tiene un espectrómetro de masas funcionando, puede captar las acilcarnitinas que son características de los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

El siguiente paso después del cribado en los recién nacidos por lo general es la prueba molecular, ya que la prueba funcional tiene una disponibilidad limitada. Y una de las ventajas de esto es que nos da la oportunidad de observar las correlaciones genotipo-fenotipo, y hay mutaciones comunes que se han identificado en los trastornos de oxidación de los ácidos grasos que se corresponden muy bien con el fenotipo. No vamos a repasarlas de forma explícita, pueden verlas en el gráfico que tienen delante. Pero hay que tener en cuenta que 2 de las variantes comunes, una en la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD) y otra en CPT-2, producen una enfermedad leve que normalmente no presenta síntomas en el período neonatal o en la primera infancia. Mientras que la otra, la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD), la mutación común de LCHAD, tiene un impacto significativo en los recién nacidos y en los niños.

Una de las razones para realizar un cribado neonatal es intentar mejorar el desenlace y, de hecho, ha sido bastante satisfactorio que hayamos podido tomar una serie de enfermedades que en total tenían hasta 70 % de mortalidad temprana en los niños y reducirla a una cifra mucho menor, no a cero, pero la mayoría de los niños con trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga sobreviven ahora hasta la infancia y la edad adulta. Y lo que se puede ver es que los síntomas típicos de los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, la hipoglucemia, la rabdomiólisis recurrente y la miocardiopatía también han sido afectados favorablemente por el cribado neonatal. Aquí se ven los datos de la VLCAD a la izquierda y de la LCHAD a la derecha y, en cada caso, los pacientes que no fueron identificados por el cribado neonatal en el lado derecho de cada par de barras tuvieron peores desenlaces que los identificados por el cribado neonatal. Así que, con esto, voy a pasar al tema central de nuestra sesión, que es el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos. Y vamos a comenzar escuchando a la Dra. Grünewald sobre cómo reconocer estos trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y sus manifestaciones clínicas y cómo se ven desde el punto de vista del médico clínico. Y ella colaborará con Maren en la descripción del impacto que tienen en nuestras familias los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Bien, Dra. Grünewald.

Dra. Stephanie Grünewald, PhD: Muchas gracias, Jerry, por esta excelente introducción. Así que ahora nos centraremos en el cuadro clínico de los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Y para comenzar, quiero presentarles a uno de los pacientes que he estado tratando durante 19 años y que todavía sigue muy bien, pero ahora es atendido en los servicios para adultos.

Se trata de John, que nació como un bebé prematuro de 32 semanas. Fue o es el primer hijo de padres británicos no emparentados entre sí, cuya gestación se complicó con el síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, HELLP) materno, que para nosotros ya es una señal de advertencia que apunta a un posible defecto de oxidación de grasas, que afecta a un bebé. De todos modos, era un bebé muy pequeño, así que durante las primeras semanas se lo alimentó de forma continua, y estuvo muy bien, pero después de unas 8 semanas o a la edad de 40 semanas, el médico clínico empezó a introducir la alimentación en bolo y, desde ese momento, su trastorno se volvió bastante inestable.

Entonces, empezó a tener hipoglucemia y también presentaba manchas en la piel con cada alimentación y se le dificultaba la respiración, y por ello se pidió una evaluación a los cardiólogos. Así se descubrió que tenía hipertrofia ventricular izquierda. Tenía, de hecho, una hipoglucemia con una glucemia de 1,9 mmol/L cuando se tomaron las muestras, y tenía la insulina bastante suprimida, pero con una respuesta cetogénica inapropiada. Sus pruebas de función hepática estaban ligeramente elevadas, la alanina transaminasa (ALT) 4 veces por encima de lo normal, con una elevación paralela también de la creatina cinasa (creatinine kinase, CK). Y luego en los ácidos inorgánicos, había abundancia de ácidos carboxílicos y después- la acilcarnitina mostró el perfil esperado de presencia de las

acilcarnitinas de cadena más larga, las C16 y C18 en particular. Y esto condujo al diagnóstico de deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), que se confirmó posteriormente con las pruebas genéticas, siendo portador homocigoto de la mutación común.

Ahora tiene 19 años y ha pasado a ser atendido en los servicios para adultos. Siempre ha seguido una dieta muy baja en grasas, los lípidos que tenía permitidos, alrededor de 30% de su ingesta calórica diaria total. La mamá utilizaba principalmente los suplementos de grasas de triglicéridos de cadena media (medium-chain triglycerides, MCT) para cocinar, pero él también los tomaba antes de hacer ejercicio y le dábamos aceite de nuez para suplementar los ácidos grasos esenciales. Sus niveles de azúcar en sangre se han mantenido muy estables gracias a la alimentación regular y la dieta, y también mantuvo una ingesta calórica regular durante la noche, y evitó el ayuno prolongado. Y cada vez que se sentía mal, la mamá y él mismo se apresuraban a implementar el régimen de urgencia.

En general, en el curso de los 19 años, tuvo rabdomiólisis esporádica y los niveles de CK se elevaban con facilidad a 40.000–60.000 U/L en los episodios. Y por lo general se identificaban los desencadenantes, que eran las enfermedades intercurrentes o estar en ayunas durante demasiado tiempo. Se han realizado revisiones cardiacas anuales que han mostrado que tiene una situación cardiaca estable, pero ha presentado degeneración de la retina, a pesar de haber seguido una dieta muy segura y haber cumplido con todos los consejos que se le dieron de forma temprana. Y paralelamente, también ha desarrollado una neuropatía periférica progresiva, que vemos en los estudios de velocidad de conducción nerviosa. Y tenemos aquí a Maren. Nos gustaría que nos explicara un poco sobre la experiencia de su hija con esta afección.

Maren Thiel: Sí. Aline, mi hija, nació en febrero de 2013 después de un embarazo normal y un parto sin complicaciones. Al 6.º día de vida, se sospechó una deficiencia de LCHAD mediante el cribado neonatal, aunque no presentaba casi ningún signo clínico al ingresar en el hospital. En la ecografía cardíaca, solo se observó una leve miocardiopatía hipertrófica, pero no tenía ninguna restricción. Debido a los signos clínicos leves y a que no tuvo crisis metabólica en la primera semana de vida, en un principio se me permitió seguir amamantando cada dos comidas. Y el otro 50%, se le dio a Aline una fórmula baja en grasas de triglicéridos de cadena media (MCT) cada 2,5 a 3 horas. Luego, en abril de 2013, nos devolvieron los resultados de las pruebas genéticas con los hallazgos de que Aline tenía una deficiencia de proteína trifuncional (trifunctional protein, TFP) y debido a estos hallazgos, se cambió su dieta a 100% de fórmula baja en grasas de MCT. A los 8 meses de edad, tuvo su primera infección con fiebre y gastroenteritis y, tuvo una convulsión febril, pero durante esta infección no presentó elevaciones relevantes de CK porque el médico siguió estrictamente el protocolo de urgencia con glucosa intravenosa desde el principio. A los 11 meses de edad, tuvo su primera rabdomiólisis grave debido a una bronquitis periférica y a que no se siguió el protocolo de urgencia en el hospital rural. Y por este motivo, tuvo que ser trasladada a la unidad de cuidados intensivos del hospital universitario, donde estuvo internada 2 semanas. Pero afortunadamente no tuvo ningún problema cardiaco grave ni complicaciones renales, solo una considerable hepatomegalia, pero se recuperó. No podíamos atribuir todas las crisis metabólicas a la infección o al ejercicio. Por ejemplo, a la edad de 2 años, Aline tuvo su primera rabdomiólisis espontánea, probablemente causada por un crecimiento de estatura repentino. En 2018, la frecuencia de los ingresos hospitalarios volvió a aumentar, por lo que fue necesario colocarle un dispositivo para acceso intravenoso permanente (Port-a-Cath) debido a la fragilidad de las venas de los brazos y los pies. Ahora Aline ya tiene 9 años de edad, y come cada 3 a 4 horas durante el día y también tiene una alimentación nocturna una vez más con fórmula a la 1:00 a. m. También tiene chequeos regulares con diferentes médicos, por lo que estamos en el centro ambulatorio de metabolismo 4 veces al año. El oftalmólogo la revisa dos veces al año y sus ojos, la visión y el fondo de ojo siguen siendo normales. Le hacen un examen de los nervios una vez al año y ya le han detectado una polineuropatía leve en las piernas. Y también la ve el cardiólogo

una vez al año en el chequeo de rutina, y por supuesto, cada vez que tiene una crisis, también la ve el cardiólogo. Debido a que tuvo una mayor frecuencia en los dolores musculares durante 1 año, cambiamos el tratamiento a triheptanoína en abril de 2022. Y esto fue un poco complicado, tuvimos que solicitarlo como una excepción de aprobación del seguro médico porque la triheptanoína aún no está aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) en Alemania.

Dra. Grünewald: Muchas gracias, Maren. Y los 2 casos muestran que tenemos alteraciones patológicas y manifestaciones clínicas en diferentes sistemas de órganos y la pregunta es, ¿por qué se producen? En primer lugar, se deben a la hipoglucemia, como dijo Jerry en su introducción, estos pacientes no tienen la capacidad de formar las cetonas como un combustible alternativo, y extraen su energía particularmente de la glucosa, de ahí el riesgo de hipoglucemia. Pero paralelamente, también se produce la acumulación de ácido-s grasos anormales o acortados que tienen un efecto tóxico, especialmente en el hígado y el corazón. Y luego tenemos la también deficiencia en el ciclo de Krebs, es decir la parte mitocondrial- de la vía. Lo que entonces es la explicación de por qué, desafortunadamente, vemos insuficiencia orgánica y, de nuevo, en particular una afectación del hígado y del corazón. Y esto también explica los episodios de rabdomiólisis en los pacientes.

Esta descripción general solo resume los diferentes sistemas y órganos que se son afectados en los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Y sólo quiero señalar la manifestación cardiaca, que no es solo la cardiomiopatía como informé en nuestro paciente, sino que son también, desafortunadamente, las arritmias, que pueden conducir a una muerte súbita. Se debe realizar un control regular de los múltiples órganos afectados y las complicaciones que hemos enumerado pueden aparecer en cualquier momento. Pueden ser bastante graves, incluso pueden ser letales, pueden ser impredecibles, y estos pacientes deben tener un seguimiento minucioso y frecuente para minimizar las complicaciones.

Ahora, en general, podemos agrupar a los pacientes según la forma en que se presentan. Los pacientes con [deficiencia de] cadena larga o LCHAD y TFP tienen 3 presentaciones principales, ya sea como neonatos, cuando generalmente presentan hipoglucemia grave y miocardiopatía, y desafortunadamente algunos niños son diagnosticados después de que fallecen. Tenemos la forma infantil en la que se identifica a los pacientes más adelante, y suelen tener una presentación más bien hepática. Y también hay adultos a los que se les establece el diagnóstico a una edad más avanzada porque solo presentan una miopatía leve.

Siempre buscamos dar una idea a los padres de cuál es el posible pronóstico para un hijo con diagnóstico reciente. Y esto fue tomado de un interesante artículo que se publicó este año, en el que se analizaba el genotipo y el fenotipo de los pacientes con LCHAD y proteína trifuncional. Y se trata de un hallazgo interesante en el sentido de que, obviamente, tenemos la mutación común, tenemos pacientes a los que se les ha diagnosticado LCHAD y tienen la mutación común y otra mutación en el gen de la subunidad alfa del complejo trifuncional multienzimático de la enzima hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (HADHA). Y tenemos aquellos pacientes que no tienen la mutación común sino otras 2 mutaciones en el gen HADHA. Y lo que se puede ver es que esos tres grupos, todos en azul, tienen una presentación similar, pero si se observa a la derecha, se ven los pacientes trifuncionales. Y es un pequeño número de pacientes aquí, son 8 pacientes, pero se puede ver que uno de ellos no ha presentado algunos de los síntomas. Entonces, excluyendo la miocardiopatía por ejemplo y las complicaciones neonatales graves en ellos, luego tienen un fenotipo bastante muscular y neuropático. Por lo tanto, podríamos brindar, al menos para algunos pacientes, una idea de lo que se puede esperar en el futuro, pero este es un estudio que tiene grupos pequeños y, evidentemente, esto tiene que ser investigado con más detalle.

Ahora, quisiera resumir en esta diapositiva algunas de las señales de advertencia que nos ayudarán a circunscribir el diagnóstico de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga de los pacientes. Porque, por ejemplo, los pacientes con CPT-1 presentan principalmente síntomas hepáticos. Si se presentan malformaciones en el cerebro o los riñones, es más probable que se trate de una deficiencia de CPT-2 o CACT. Y los pacientes que presentan una aparición más tardía a menudo se les diagnostica deficiencia de CPT-2, por lo general tienen rabdomiólisis episódica y solo se desencadena por el ejercicio bastante forzado. Y otra señal para distinguir entre los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y de cadena muy larga es que los pacientes con acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) no suelen presentar retinopatía ni neuropatía. Y también añadí la deficiencia en el transportador de carnitina, esto no es una señal de advertencia clínica, pero es lo más fácil de tratar y un trastorno del que se puede salir fácilmente en una presentación neonatal grave, y a los niños les va muy bien en el futuro.

Ahora, hablamos de los desencadenantes de ese conjunto de eventos, la descompensación metabólica en los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, y se trata de una mayor demanda de energía en esas situaciones. Y los desencadenantes son, por ejemplo, las infecciones, cuando los pacientes tienen un ayuno prolongado. Nos preocupamos principalmente cuando tienen diarrea o vómitos, e incluso hay otros desencadenantes como el estrés psicológico, los cambios de temperatura hacia extremos muy calurosos o muy fríos, los cambios hormonales de los jóvenes que entran en la pubertad y la falta de sueño. Y tal vez Maren quiera mencionar los desencadenantes específicos que ha experimentado en su propia hija.

Maren Thiel: Sí. Por supuesto, la crisis metabólica en Aline también se desencadena por las infecciones. Sin embargo, las actividades cotidianas nos resultan más difíciles de manejar o también de reconocer. Y hasta ahora, Aline no ha tenido problemas al estar en un clima frío o durante las vacaciones de esquí que ya tuvimos, pero algunas ocasiones con la natación han sido muy difíciles para nosotros ya que provocaron por ejemplo, una rabdomiólisis en Mallorca en 2019. Además, este año, durante los días de calor de julio, tuvo una crisis. Y otro enemigo para nosotros es la actividad de saltar en camas elásticas, que no puede hacer de forma seguida y debe detenerse cada hora. Y también tenemos la impresión de que el estrés mental puede desencadenar dolores musculares en Aline.

Dra. Grünewald: Muchas gracias, Maren. Daniela nos hablará ahora sobre el tratamiento de los pacientes en estas situaciones agudas, pero también a largo plazo.

Dra. Daniela Karall, IBCLC: Los saludo también y les agradezco por permitirme estar aquí. Quisiera compartir con ustedes algunos puntos sobre el abordaje de estos trastornos. Para mí y para varios de nosotros, es muy importante, creo, afirmar o considerar y repetir que los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga son realmente trastornos del metabolismo energético y por eso el abordaje se enfoca o dirige realmente a esta deficiencia energética o a este trastorno energético. Y esto implica que la modificación dietética en estos trastornos es importante, pero probablemente es mucho menos importante que evitar el catabolismo, y mantener siempre el anabolismo. Y si no tenemos en cuenta lo suficiente el mantenimiento del anabolismo y nos centramos demasiado en la restricción de las grasas, eso podría causar problemas, y esos son aspectos que tenemos que considerar en la atención diaria. Y luego quiero decir unas palabras sobre el papel que desempeña el tratamiento anaplerótico porque eso también apunta al hecho de que estos trastornos son trastornos que cursan con deficiencia energética.

Este es nuestro primer paciente que diagnosticamos clínicamente antes de establecer nuestra área de cribado neonatal. Este niño de aquí. Y básicamente tuvo su primera descompensación a los 23 meses de edad, que fue

provocada por una enfermedad infecciosa de las vías respiratorias altas. No había estado comiendo bien el día anterior y lo acostaron al mediodía para que descansara y básicamente no se despertó, y luego estuvo en cuidados intensivos durante 2 semanas en estado comatoso, con insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática. Y entonces se estableció el diagnóstico de deficiencia de LCHAD y ahora este paciente está recibiendo un tratamiento crónico, con una ingesta de energía de 25% a 30% de la grasa total. Parte de eso son grasas de triglicéridos de cadena media (MCT) que usa para cocinar, aceite con MCT que usa para cocinar, o margarina con MCT que usa para untar u otras cosas. Y luego la suplementación con ácidos grasos esenciales de cadena larga, que lo hace en forma de aceite de nuez. Y el pilar de esta dieta son las ingestas regulares de alimentos durante el día, una comida nocturna, generalmente a las 11:00 p. m. antes de ir a dormir, y no hacer ejercicio sin ingesta de calorías.

Y este niño fue amamantado durante 12 meses de su vida, sus primeros 12 meses de vida, y estaba perfectamente bien. Tuve en cuenta eso y luego llegó el cribado neonatal y tuvimos recién nacidos que fueron diagnosticados mediante el cribado neonatal, y la pregunta que surgió fue: ¿cómo debemos modificar su dieta, o necesitamos modificar su dieta? Y como pensamos o pensábamos que la leche humana es la nutrición adecuada de la raza humana en los primeros meses ya que tiene, además de los componentes nutricionales, muchas otras ventajas, pensamos que intentaríamos mantenerla. Y en 2017, hicimos un resumen de 20 pacientes que no tenían fenilcetonuria (phenylketonuria, PKU) y fueron amamantados; tenían trastornos metabólicos heredados y cinco de ellos eran niños con trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Y se puede ver que la duración de la lactancia en meses era de entre 1 y 5 meses. Y creo que lo importante es que el método de lactancia fue a demanda en 4 de ellos y expresado en uno de ellos y solo 1 de estos niños recibió triglicéridos de cadena media adicionales y es el de mayor edad. Es el que tiene 10 años al momento en que se redactó este documento. Y como no sabíamos con qué nos íbamos a encontrar, se revisaba a todos estos pacientes de forma regular en sus primeros meses. Cada 2 semanas, realizábamos un perfil de acilcarnitina hasta que nos sentimos seguros de que era factible hacerlo así.

Está la nutrición temprana y luego la otra cuestión muy importante es el ejercicio o la actividad. Y este niño que fue creciendo con su tratamiento, quería hacer ejercicio, hacía karate, era voluntario en el departamento de bomberos de su pueblo, y quería esquiar. Y lo apoyamos, pero los padres estaban preocupados por la cantidad de ejercicio que podía hacer y, como vivimos en los Alpes, tenemos el Instituto de Medicina Deportiva de los Alpes, así que lo ingresamos en el programa para realizarle las pruebas de ejercicio que utilizamos para los deportistas. Le realizamos 2 tipos de pruebas, hicimos una prueba de incremento al máximo, que es una prueba corta en la que hay que llegar a la fuerza máxima. Estos son los resultados de esta prueba, se observa que el lactato aumenta y la frecuencia cardíaca aumenta como es de esperar en cualquier persona. La glucemia también aumenta, y tenía una fuerza adecuada para su edad que podía producir en este corto tiempo. Y luego, una semana más tarde, le realizamos una prueba de resistencia con pedaleo sin llegar a la fuerza máxima, sino 3 veces durante 0,5 horas con un descanso de 1 hora en el medio, por lo que reflejaría más una prueba de resistencia. Lo monitorizamos en ambas pruebas y llegamos a la conclusión de que no corría riesgos siempre que tuviera suficiente cobertura calórica. Y es lo que hizo, hace su ejercicio todavía con ingesta de calorías mediante una bebida de 200 mililitros que contiene proteína y carbohidratos, pero se podrían usar otras cosas también.

Y entonces tuvimos una experiencia inicial, creo, bastante interesante con la heptanoína y la triheptanoína, y voy a repetirlo brevemente, pero ya hemos oído a Jerry que los triglicéridos de cadena media no necesitan ser transportados por la carnitina para entrar en la mitocondria. Y los ácidos de grasa de cadena media impar C7 tienen la ventaja de que se descomponen en 2 acetil-CoA y una propionil-CoA, y esta propionil-CoA puede reponer el lado del ácido cítrico, a nivel de la succinil-CoA. Y por eso la triheptanoína tiene un efecto anaplerótico.

Y nuestra historia con la heptanoína es esta de aquí. Se ve de nuevo, este niño aquí tenía 23 meses al momento del diagnóstico y en los 2 años posteriores al diagnóstico, a pesar de que la familia seguía las indicaciones y una dieta bien hecha, el niño presentaba infecciones y muchos problemas con la rabdomiólisis. Y nos sentimos desorientados sin saber qué hacer y entonces nos pusimos en contacto con Charles Rowe y le preguntamos si podíamos acceder al protocolo que ellos estaban aplicando. Y eso fue un poco difícil estando al otro lado del Atlántico, pero me dijo: “En realidad, la empresa que produce el aceite está en Alemania, así que ¿por qué no los llama?” Y así lo hice. Y dijeron: “Sí, no hay problema. Por supuesto, le vendemos el aceite, ¿cuánto quiere? Tenemos lotes de 500 litros o 1000 litros”. Y yo dije: “Bueno, no sé, quizá más bien algo así como 2 [litros]”, porque esta heptanoína es un aceite industrial y es un aceite anticorrosivo. Así que comenzamos con el acuerdo de los padres, y empezamos con 0,5 a 1 gramo por kilo al día porque no queríamos administrarle demasiada cantidad al ser una sustancia corrosiva. Si no se mezcla con jugo o agua o algo así, simplemente destruiría cualquier cosa que fuera de plástico ya que es realmente corrosiva. Pero lo hemos probado nosotros, no es perjudicial. Y lo que fue verdaderamente sorprendente para nosotros es que, y se puede ver esto aquí, después de eso, realmente no volvimos a tener ningún otro problema con la rabdomiólisis.

Así que, por supuesto, pensamos en dárselo también a otros pacientes y el año pasado resumimos la experiencia que hemos tenido con la heptanoína o la triheptanoína a lo largo de los años. Y estos son 12 pacientes, el mayor tiene 32 años, el más joven tiene algo así como 3 años. Y la dosis que damos sigue siendo la misma, de 0,5 a 1 gramo por kilo al día. Y el desenlace para los pacientes es básicamente bueno, todos los pacientes están en un estado clínico estable, 11 de los 12 comen de forma autosuficiente, por lo que no tienen tubo nasogástrico o gastrostomía endoscópica percutánea (percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG). Once de los 12 pacientes tienen un rendimiento escolar adecuado, sin restricciones en la vida diaria. Y 11 de los 12 pacientes no tienen polineuropatía. Por lo tanto, estamos conformes con este medicamento, y también estamos muy agradecidos de que todos estos pacientes lo estén recibiendo en uso compasivo, porque como dijo Mare, todavía no está aprobado por la EMA.

Siempre surge la pregunta de cómo se puede cuantificar el efecto de la triheptanoína, y no es tan fácil porque no es fácil seguirla bioquímica o intracelularmente para ver si en efecto está haciendo lo que creemos que hace. Pero para el enfoque general y para el uso práctico, creo que es eficaz, por ejemplo, observar los días de hospitalización por año. Y esto es lo que hicimos en estos 12 pacientes. Se puede ver que las hospitalizaciones por año disminuyeron de una media de 27 días a una media de 4,8 días. Y entonces surgió la pregunta, si estos pacientes son todos de diferentes edades y la triheptanoína se inició a diferentes edades y en los pacientes muy jóvenes, al hacerse mayores, las enfermedades infecciosas disminuyen de todos modos, por lo que podría haber un fuerte sesgo. Y así, excluimos a todos los pacientes que empezaron la triheptanoína en el primer año de vida, por lo que no tuvimos un tiempo muy largo de observación antes de eso, y solo dejamos a los 7 pacientes para los que tuvimos 1 año antes de la triheptanoína y 1 año después de la triheptanoína, y todavía se puede ver el efecto. La hospitalización por año disminuyó de 27,1 días a 8 días, y esto sigue siendo algo muy significativo y eficaz.

Y nuestras conclusiones son que el pronóstico de estos trastornos con el uso de la triheptanoína es favorable. También es inocua durante varios años, tenemos ahora al paciente más antiguo en tratamiento con triheptanoína durante 18 años. El tratamiento diario es, en nuestras manos, bueno con esta dosificación. Y usamos la triheptanoína como un medicamento adicional, lo que significa que la mayoría de los pacientes añaden aceites con MCT a su dieta porque los utilizan para cocinar y para comer. Pero, aun así, lo más importante es mantener a los pacientes en un estado anabólico. Y es muy importante que haya un equipo que brinde los cuidados a estos pacientes, por eso están todas estas fotografías, y creo que el apoyo del nutricionista es fundamental.

Hay otros tratamientos nuevos que han surgido en los últimos años, un par de años, y uno de ellos es el agonista oral de receptores activados por proliferador de peroxisomas delta (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR-delta) y esto se muestra en un póster que se puede encontrar en la exposición de pósteres. Y este agonista de PPAR-delta fue probado o administrado a 24 pacientes, la mayoría de ellos con deficiencia de LCHAD, 7 de CPT-2 y 8 de VLCAD. Y lo que se pudo ver fue que la prueba de marcha de 12 minutos mejoró en 70 o 50 metros. Eso puede no parecer mucho para algunos de nosotros, pero para alguien que tiene un problema de polineuropatía, eso es bastante y puede hacer una diferencia en la actividad diaria. Y este agonista de PPAR-delta se administró en una dosis de 100 miligramos durante estas 12 semanas y ahora estamos esperando más resultados al respecto.

Y la otra cosa que se ha probado o se está estudiando es la cetosis nutricional. Eso significa administrar cuerpos cetónicos a los pacientes con oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Esto se administró a 5 pacientes con deficiencia de VLCAD, y ellos hicieron 2 series de ejercicio y se les administró este cuerpo cetónico, y se comparó con solo la bebida de carbohidratos antes del ejercicio y la combinación de carbohidratos con el éster de cetona añadido. La idea de esto es que el cuerpo cetónico suprime la beta oxidación porque está presente allí y se utiliza como un sustrato alternativo para mantener el estado de energía. Y básicamente, los efectos secundarios son tolerables. Hubo en 2 pacientes, pirosis, meteorismo, náuseas y vómitos, algunos tuvieron mareos y dolor de cabeza, pero los pacientes toleraron bien el éster de cetona. Y lo que se pudo observar es que ambas sustancias tienen el mismo efecto sobre la creatina cinasa, por lo que no hay ningún cambio con respecto a la creatina cinasa basal con ninguna de las 2 bebidas, pero lo que se puede observar es que la relación de intercambio respiratorio aquí es mucho mejor. Es más bajo con los ésteres de cetona, lo que significa que hay un mejor recambio de energía. Así que esto también podría ser algo prometedor en el futuro para añadir en el tratamiento de estos pacientes.

Las conclusiones son de todos, ya que cada uno aportó algo importante. La oxidación de los ácidos grasos de cadena larga ocurre en los trastornos mitocondriales y genéticos de la vía. Se puede identificar y mejorar el pronóstico mediante el cribado neonatal. Los trastornos de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga se solapan considerablemente en cuanto a su presentación, aunque se observa una variabilidad y existen señales de advertencia clínica para ciertos trastornos, como la que oímos de Stephanie y Maren. Dado que estos trastornos son una deficiencia energética mitocondrial, el objetivo más importante es mantener siempre el anabolismo. La triheptanoína y los MCT, conocidos desde hace tiempo, así como los tratamientos nuevos, como este agonista de PPAR-delta o la cetosis nutricional, han mostrado resultados prometedores. Y desde el punto de vista del cuidador, es alentador ver que los conocimientos sobre la enfermedad y sus tratamientos están evolucionando. Y realmente necesitamos que las familias y los pacientes se involucren más en la investigación, porque, al fin y al cabo, es el paciente quien debe lidiar con la enfermedad y quien debe decirnos cuáles son sus principales dificultades en la vida diaria. Gracias.

Dr. Vockley: Fantástico. Gracias a todos por este programa realmente informativo. Creo que se nos ha acabado el tiempo. Les agradezco mucho su atención y por participar en esta sesión. Sírvanse completar sus evaluaciones y espero que nos veamos en el resto del congreso. Si tienen alguna pregunta sobre lo que hemos dicho o cualquier otra cosa, no duden en hablarnos después.

Esta transcripción no ha sido editada.

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Educación Médica Continuada (CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/980687

Para preguntas relacionadas con el contenido de la presente actividad, comuníquese con el proveedor de esta actividad educativa a CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de WebMD Global, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional sanitario calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC