

I JORNADA INTERTERRITORIAL DE ACIDURIAS ORGÁNICAS PARA FAMILIAS Y PROFESIONALES SANITARIOS

RESUMEN DE PONENCIAS

María Cabezas Ruiz

Marta Cabezas Ruiz

El 16 de noviembre de 2019 tuvo lugar en el Hospital Universitario Doce de Octubre la I Jornada Interterritorial de acidurias orgánicas dirigida a familias y profesionales sanitarios, la cual fue posible gracias al marco de colaboración entre la Federación de Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEHM) y la Secretaria de Estado de Servicios Sociales.

Aitor Calero, Presidente de la FEEHM y representante de la Secretaria de Estado de Servicios Sociales, fue el encargado de inaugurar el encuentro, que se estructuró en diferentes ponencias llevadas a cabo por profesionales del ámbito sanitario, dejando espacio también para el debate y las preguntas que los asistentes quisieran realizar. El Presidente, tras hacer una breve introducción de los distintos tipos de enfermedades que están englobadas en la FEEHM, recordó la necesidad de colaboración y difusión de las actividades y fuentes de financiación de la federación por parte de todos los implicados para conseguir metas comunes.



Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

Posteriormente dio paso a la primera ponencia que corrió a cargo de la **Dra. Elena Martín Hernández, del Hospital Doce de Octubre**, que dividió su charla en dos partes; en primer lugar hizo una breve introducción a las enfermedades metabólicas hereditarias, centrándose en las acidurias orgánicas y repasando sus características, bases bioquímicas, fisiopatología, etc. Señaló que cada enfermedad es muy específica en su diagnóstico y tratamiento, de ahí la necesidad cada vez mayor de contar con unidades clínicas multidisciplinares que en un futuro desemboquen en una medicina más personalizada donde cada paciente tenga lo que necesite.

En segundo lugar, se ocupó del diagnóstico, repasando las diferentes fases del mismo. La primera fase podía ser o bien la sospecha clínica —citando las diferentes manifestaciones clínicas posibles según la enfermedad de que se tratase— o el cribado. En cuanto a este último resaltó el gran avance que ha supuesto, si bien es necesario seguir luchando todavía por su implantación a nivel nacional con respecto a determinadas enfermedades, ya que hoy en día persisten las diferencias entre comunidades autónomas. Una segunda fase del diagnóstico sería analizar el perfil bioquímico y finalmente, a modo de confirmación, las fases de perfil enzimático y/o genético. Por último, resaltó la importancia no sólo del diagnóstico del afectado, sino también del estudio de portadores, el consejo genético, etc.

La segunda ponencia, a cargo de la **Dra. Consuelo Pedrón de la sección de gastroenterología y nutrición del Hospital Niño Jesús**, estuvo dedicada a los “trastornos alimentarios en acidurias orgánicas”, alteraciones complejas y condicionantes que van más allá de lo catalogado como “dificultades alimentarias”. Señaló que las acidurias orgánicas son enfermedades complejas que requieren un tratamiento nutricional individualizado, necesidad que se hace más patente cuando existe algún tipo de dificultad, donde el tratamiento deberá aplicarse por parte de un





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

equipo interdisciplinar (médicos pediatras, logopedas y psicólogos) que tome las decisiones de forma conjunta y en el mismo momento. La Dra. Pedrón mostró datos concretos que reflejaban las características de sus pacientes y que ponían de manifiesto la experiencia de su equipo en el tratamiento con enfermos crónicos. Posteriormente hizo un repaso sobre las indicaciones de soporte artificial (SNG y gastrostomía).

En cuanto al origen de los trastornos en metabolopatías con clínica de intoxicación, la Dra citó varias causas entre las que podemos resaltar la alimentación no palatable y muy abundante, la falta de introducción de alimentación en los periodos sensitivos, el uso de soporte, padres desbordados o la alimentación oral forzada. Por ello, y en contraposición, las medidas preventivas que consiguen minimizar las dificultades de alimentación son principalmente el proporcionar una alimentación variada y palatable, el introducir alimentación en periodos sensitivos, no forzar a comer, el uso de soporte de forma individualizada y precoz cuando sea necesario, el apoyo a los padres, etc.

Es imprescindible tener en cuenta la conexión de la alimentación con el desarrollo emocional y comprender a los padres en su vivencia de la enfermedad y el soporte artificial de sus hijos.

La **Dra. Pilar Quijada del Hospital Doce de Octubre**, dedicó su intervención a la actualización en aciduria glutárica tipo 1: tratamiento y seguimiento de la enfermedad. En concreto se centró en los dos tipos de tratamientos fundamentales: el tratamiento dietético de mantenimiento y en el tratamiento de emergencia e incidió en la importancia de llevar a cabo ambos de forma conjunta, lo cual habría reducido la frecuencia de crisis encefalopáticas al 10-20%, si bien previamente era de un 80-90%.

En cuanto al tratamiento dietético de mantenimiento englobaría principalmente las recomendaciones relativas a la dieta propiamente dicha





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

y, por otro lado, al tratamiento farmacológico. Con respecto a la dieta señaló que deben seguirse las recomendaciones internacionales y que es importante individualizar el tratamiento del paciente según sus necesidades. En menores de 6 años comentó que el cálculo de lisina, en lugar del de proteína natural total es más preciso y reduce la variabilidad. Es importante por ello reducir la ingesta de lisina manteniendo niveles suficientes de nutrientes esenciales y calorías, y suplementar con una fórmula mezcla de aminoácidos sin lisina y reducidos en triptófano. En mayores de 6 años comentó que se recomendaba llevar a cabo una dieta controlada en proteínas con bajo contenido en lisina evitando las deficiencias nutricionales y con consejo dietético regular, si bien señaló que no se había estudiado la eficacia del tratamiento dietético después de esa edad. Con respecto al tratamiento farmacológico citó principalmente la L-carnitina, esencial, por cuanto contribuye a reducir el riesgo de daño estriatal, la ribloflavina, que puede mejorar la bioquímica, pero no hay evidencia de que mejore la evolución clínica y la arginina, que parece que daba lugar a una reducción en la oxidación de lisina y una disminución de los niveles de lisina en plasma, si bien dijo que hacían falta más estudios para demostrar su eficacia.

En cuanto al tratamiento de emergencia comentó que era de vital importancia para reducir el riesgo de descompensación metabólica y que debía aplicarse sin demora cuando existiera riesgo de catabolismo (enfermedad febril, reacción febril a las vacunas o ayunas por cirugías...). Explicó detalladamente en qué consistía dicho tratamiento, tanto si se realizaba en el hospital como si se aplicaba de forma ambulatoria debiendo estar los padres bien entrenados y con instrucciones claras para ello.

La Dra. Pilar Quijada también dedicó un espacio a hablar de las vacunas para pacientes con AG1, donde recomendó vacunar a los mismos





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

según el calendario nacional, así como de la gripe anualmente, sin necesidad de hacer el tratamiento de emergencia de una forma sistemática.

Por último en cuanto al seguimiento de los pacientes con AG1 mencionó que se debía de hacer tanto a nivel clínico como a nivel bioquímico, y que su pronóstico había mejorado mucho desde el inicio del cribado neonatal. No obstante, aunque el conocimiento de la enfermedad había aumentado considerablemente, señaló que todavía eran necesarios más estudios, pues aún se desconocía la evolución a largo plazo (efectos de la dieta), los efectos en la función renal (algunos estudios habían demostrado insuficiencia renal crónica en adolescentes y adultos), las formas clínicas o la monitorización del tratamiento.

El Dr. Luis Aldamiz Echevarria y el Dr. Iñaki Irastorza, del Hospital de Cruces, se centraron más en sus ponencias en las acidemias propionica (AP) y metilmalónica (AMM). El primero, presentó una ponencia sobre medicina de precisión en AP y AMM. En su grupo de investigación estudian ambas enfermedades a través del estudio del funcionamiento mitocondrial. Por un lado, utilizan un biomarcador específico llamado FGF21 (factor de crecimiento fibroblástico) que aporta información valiosa para evaluar la gravedad de la enfermedad y ayuda a pronosticar posibles complicaciones derivadas del mal funcionamiento mitocondrial. Por otro lado expuso un estudio muy interesante que se está haciendo con un novedoso equipo llamado Seahorse que evalúa la actividad mitocondrial a través de la medición de procesos como la glicólisis y la respiración que se da dentro de la mitocondria usando células vivas (linfocitos) del paciente. Esta técnica permite ensayar in vitro con sustancias que pueden contribuir a mejorar el metabolismo mitocondrial y por lo tanto potenciales materias activas para medicamentos que mejoren la enfermedad.

El Dr. Iñaki Irastorza, nos habló sobre la Microbiota y las acidemias orgánicas. Empezó haciendo un repaso de los términos y conceptos





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

asociados a la microbiota así como de la historia en el uso de probióticos. Centró su ponencia en el uso de bacterias como estrategia para minimizar los problemas de intoxicación asociados a las acidurias orgánicas (bacterias que “comen” los productos tóxicos), y en definitiva mejorar la salud liberalizando en parte la dieta de estos pacientes. En este punto hizo hincapié en que el avance de las nuevas tecnologías (Big data e inteligencia artificial) puede ser de gran utilidad para descifrar la cantidad de información biológica que se alberga en la biota intestinal.

La **Dra. Berta Zamora, neuropsicóloga infantil del Hospital Doce de Octubre**, fue la encargada de la siguiente ponencia, dedicada al “Desarrollo neuropsicológico en acidurias orgánicas”. La neuropsicología, que tiene como objetivo contribuir a mejorar el conocimiento de la condición neurológica del niño, es una ciencia multidisciplinar. En este sentido, a la hora de evaluar la historia clínica de un paciente habría que tener en cuenta además de a la determinada especialidad pediátrica, a la familia, al entorno educativo y al relacionado con su estimulación temprana/ rehabilitación.

El cerebro es el órgano más vulnerable en las acidurias orgánicas, pero a pesar de ello destacó su neuroplasticidad, lo cual hace que tenga alta capacidad de recuperación.

La neurotoxicidad que puede estar ligada a las acidurias orgánicas tiene varias formas de valorarse. Una de ellas es a través de técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética. En este punto quiso destacar la importancia de llevarlas a cabo por el interés que puede tener para el análisis del profesional, en combinación con la clínica del paciente, y señaló que, hoy en día, se pueden realizar para muchos pacientes de forma no invasiva, viendo una película y en compañía.

Otra de las formas de apreciar la neurotoxicidad es a través de las valoraciones neurocognitivas. En ellas se tendrá en cuenta la historia





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

clínica, la observación clínica, la aplicación de test y/o pruebas, los informes complementarios y la orientación de tratamientos. En cuanto a las pruebas o test que se pasan a los pacientes incidió en la relevancia de saber realizarlos en los momentos oportunos y en saber interpretarlos, ya que de ello dependerá el éxito y el valor real de estas evaluaciones. En este punto señaló la importancia del “ojo clínico del evaluador”, pues cuando se pasan determinadas pruebas suele ser más importante el “cómo lo hace” que el resultado final que se obtiene con la misma. Asimismo subrayó que hasta que las habilidades no emergen y se completa el desarrollo no es posible ver las alteraciones y efectos de un modo fiable, y de ahí la importancia del profesional para saber hacer las distintas pruebas y revisiones periódicas en los momentos oportunos según el desarrollo cerebral del paciente.

Trató también diferentes alteraciones comunes del neurodesarrollo, como las que afectan al funcionamiento cognitivo global o los trastornos de coordinación y movimiento, trastornos visuocognitivos, trastornos ejecutivos o trastornos atencionales.

Por último, y en relación a la aciduria glutárica tipo 1 la Dra. Berta Zamora contó que próximamente se va a llevar a cabo un estudio denominado “Estudio Multicéntrico en Aciduria Glutarica tipo I: Caracterización clínica, radiológica y neurocognitiva. Elaboración de un Registro Nacional”, el cual es posible gracias a la subvención recibida por parte de la Fundación Mutua Madrileña, y principalmente, al empeño de la Asociación nacional Familia GA con Helena Carpio, su presidenta, a la cabeza.

La **Dra. García-Cazorla del Hospital Sant Joan de Déu** nos presentó su ponencia “Neuroprotección y posibles nuevos tratamientos en neurología”. Al comienzo de la exposición presentó la problemática de la vulnerabilidad de un órgano como es el cerebro, debido a la cual, muchas veces el tratamiento propio de la enfermedad no es suficiente para evitar





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

complicaciones y efectos graves en la salud de los pacientes. Así pues, su charla se centra en los tipos de neuroprotección que pueden llevarse a cabo en los pacientes de acidurias orgánicas.

En primer lugar, en la neuroprotección en el recién nacido habló de los resultados que se están obteniendo en técnicas como la depuración extracorpórea, la hipotermia – pudiendo combinarse ambas- y el trasplante hepático precoz; técnicas muy avanzadas en las que son necesarias equipos humanos y técnicos altamente cualificados.

En segundo lugar trata en su ponencia de la neuroprotección a largo plazo. En cada tipo de acidurias orgánicas hay unos mecanismos específicos de enfermedad, pero en todos existe "Déficit energético" y "Excitotoxicidad". La doctora introdujo a los asistentes en el concepto de excitotoxicidad y la relación perjudicial que existe entre la acumulación de ácidos orgánicos anómalos, disregulación de glutamato y otros neurotransmisores con el neurodesarrollo. Comentó asimismo varios estudios pre-clínicos con diferentes moléculas realizados al respecto.

En cuanto a la neuroprotección en el caso concreto de la GA1 habló de la opción de la administración de arginina como neuroprotector unido al tratamiento habitual de la enfermedad (actualmente se está usando aunque son necesarios más estudios al respecto).

Por último cerró la ponencia con una tercera parte bajo el título de *Brainstorming* y entre otras posibilidades de futuro mencionó los tratamientos neuromoduladores, bien invasivos como no invasivos, que se están empezando a aplicar siempre de modo altamente especializado.

La ponencia acerca del futuro acerca de los tratamientos en acidurias orgánicas estuvo a cargo del **Dr. Domingo González Lamuño de la Universidad de Cantabria-Hospital Universitario M. Valdecilla (Santander)**. En primer lugar destacó la complejidad al abordar el futuro





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

de los tratamientos ya que las acidurias orgánicas son un grupo muy heterogéneo de enfermedades. Repasó las posibilidades en cuanto a medicina de precisión y terapias avanzadas, centrándose en tres ámbitos: la terapia génica, la terapia de reemplazamiento enzimático y terapia con RNA mensajero, analizando en profundidad los puntos más favorables y más complejos de cada una de ellas.

A continuación pasó a explicar que existen nueve ensayos clínicos que están actualmente en marcha referente a acidemias orgánicas.

Entre los estudios actuales que repasó podemos mencionar por ejemplo la inhibición del enzima anterior a GCDH en la ruta de degradación de lisina (potencial diana terapéutica en AG1), Suplementos de vitaminas (B12 en AMM), terapia anaplerótica en acidemia propiónica, tratamiento con tocotrienoles, etc. En última instancia, habló también del trasplante hepático realizado en ocasiones en algunas de estas acidurias orgánicas.

Al final de su charla comentó otras opciones de futuro y concluyó que los resultados ideales en terapias futuras serán aquellos que produzcan la curación definitiva del paciente mediante un solo tratamiento o múltiples tratamientos combinado con ausencia de efectos colaterales o secundarios indeseables (teniendo por supuesto en cuenta otros factores como disponibilidad y accesibilidad teórica en pocos años, precio, etc).

Posteriormente le tocó el turno a la **Dra. Montserrat Morales, Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Minoritarias del adulto del Hospital Doce de Octubre**, que habló del seguimiento en adultos de las acidurias orgánicas. Gracias a las medidas diagnósticas y terapéuticas ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes de acidurias orgánicas, es por ello que señaló la importancia de que los hospitales cuenten con estas unidades multidisciplinarias de adultos.





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

En primer lugar repasó la situación actual de pacientes adultos con acidemias orgánicas. Las secuelas en el neurodesarrollo son más graves en pacientes diagnosticados por clínica que en los diagnosticados por cribado, siendo de la era precibado los pacientes adultos que hay en la actualidad. La situación clínica y evolución de un paciente depende de muchos factores (tipo de aciduria, tipo de debut, adherencia al tratamiento, etc), pero habitualmente es el daño inicial el que marca la evolución del paciente.

A continuación hizo un repaso por las complicaciones a largo plazo asociadas a la enfermedad. Éstas pueden ser neurológicas (el cerebro es el órgano más vulnerable), crisis metabólicas, trastornos de alimentación, manifestaciones sistémicas (corazón, sistemas gastrointestinal, riñones, etc) o trastornos de fosforilación oxidativa mitocondrial.

Posteriormente resaltó que existen complicaciones asociadas al período concreto de la adolescencia, ya que, en ocasiones, los jóvenes no son totalmente conscientes de su enfermedad y pierden adherencia al tratamiento, originándose así en esta etapa un riesgo mayor de descompensaciones.

También mencionó las complicaciones asociadas a la propia dieta restrictiva de los pacientes, pues se podría tener una ingesta inadecuada de nutrientes esenciales y por otro lado una ingesta indeseada de productos no demasiado saludables a largo plazo.

La transición a la vida adulta no está exenta de dificultades pero existen claves para una buena transición gradual que pasan tanto por el personal sanitario como por los pacientes y sus familias

Para concluir la Dra, repasó situaciones especiales a las que se puede enfrentar el paciente adulto como son el embarazo, las cirugías, la práctica deportiva, las salidas nocturnas, etc. Para el manejo a largo plazo es





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

esencial en el paciente evitar la confianza en la supuesta estabilidad y mantenerse siempre alerta.

La última ponencia corrió a cargo del Dr. **Marcello Belluci de la Unidad de Referencia en Enfermedades Metabólicas Hereditarias del Hospital Doce de Octubre** que nos presentó los retos de cirugías en acidemias orgánicas y trasplante de órgano en AP/MMA.

En primer lugar presentó el caso particular de una paciente de nueve meses a la que se le realizó trasplante hepático. La decisión de trasplantar se llevó a cabo porque tenía muy mala calidad de vida y existía un riesgo importante en la evolución de la enfermedad. El doctor Belluci incide en el debate que se origina a la hora de valorar un trasplante ya que es necesario sopesar detenidamente los riesgos (como riesgo quirúrgico del trasplante, curación posterior e inmunodepresión) frente a los beneficios (como la mejora de la calidad de vida y de la evolución de la enfermedad) y es una decisión que se debe de tomar en consenso, teniendo en cuenta toda la experiencia a nivel mundial con la que se pueda contar.

Hizo un repaso general sobre los tipos de trasplante, las enfermedades de hoy en día que son susceptibles de tratarse con trasplante (ya que dependiendo de la enfermedad cambia el motivo y el resultado del trasplante), evaluación del pre operatorio - operatorio - post operatorio y resultados de trasplantes. Concluyó señalando que los resultados en general son buenos (con puntos positivos como curación metabólica precoz o liberalización de la dieta) y la seguridad ha mejorado mucho, pero aun así, la indicación al trasplante es individualizada y no está exenta de complicaciones ni agudas ni crónicas.

Destaca la necesidad de que en pacientes trasplantados se observe con el tiempo (ahora se desconocen datos a largo plazo) la evolución de esta intervención; así como también la importancia de la publicación de





Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

resultados de distintas experiencias a lo largo del mundo para basar en ello las situaciones y futuros tratamientos.

Al final de algunas de las ponencias se crearon unas mesas redondas para los turnos de preguntas y surgieron espontáneamente algunos relatos personales que emocionaron a los allí presentes. Asimismo en el descanso de la hora de la comida los asistentes tuvieron un rato para compartir experiencias personales mientras degustaban una selección de platos hipoproteicos elaborados por Dolores Blasco, de la empresa Alecarán Metabólicos. Para finalizar clausuró las jornadas el Presidente de la FEHMH, dando las gracias a los médicos participantes y a los asistentes, recordándoles nuevamente la necesidad de sumar esfuerzos para seguir avanzando paso a paso.

