



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Regulación de la autofagia hepática en
en el neonato como adaptación metabólica al medio
extrauterino**

Autor: María Bautista de la Fuente

Fecha: Julio 2019

Tutor: Elisa Fernández Millán

Índice

1	Resumen.....	3
2	Introducción	3
3	Objetivos	9
4	Material y métodos	9
5	Resultados	10
6	Discusión.....	12
6.1	La enfermedad de Pompe	13
6.2	Diabetes Mellitus.....	15
7	Conclusiones	17
8	Bibliografía	18

1 Resumen

La autofagia hepática es un mecanismo de obtención de energía que se activa en el neonato inmediatamente después del parto ya que, en ese momento, se produce la interrupción del suministro energético de la madre, tras el corte del cordón umbilical. Este proceso es esencial para su supervivencia pues de no ser por él, el neonato podría sufrir una hipoglucemia severa que pondría en riesgo su vida. Esta autofagia hepática se activa como respuesta a un cambio brusco en los niveles hormonales del neonato que busca mantener la homeostasis glucídica. De esta forma, la liberación de glucagón en el neonato pone en marcha esta autofagia hepática, pues las vías normales de obtención de energía, como son la gluconeogénesis o la glucogenólisis, no se han desarrollado lo suficiente. Cuando este proceso no se lleva a cabo adecuadamente, el neonato desarrolla una hipoglucemia pudiendo desencadenar patologías mayores.

Abstract

Hepatic autophagy is a mechanism for obtaining energy that is activated in the newborn immediately after birth. It occurs following the interruption of the mother's energy supply, after cutting the umbilical cord. This process is essential for the newborn's survival, as otherwise, the newborn could suffer severe hypoglycaemia that would put his life at risk. Hepatic autophagy is activated in response to a sudden change in the hormone levels of the newborn that seeks to maintain glycidic homeostasis. The release of glucagon in the newborn triggers hepatic autophagy, since the normal routes for obtaining energy, such as gluconeogenesis or glycogenolysis, have not developed sufficiently. When this process is not carried out properly, the newborn develops hypoglycaemia, which can lead to major pathologies.

2 Introducción

Durante los nueve meses de gestación, el feto tiene cubiertas todas sus necesidades energéticas gracias al aporte nutritivo que recibe de su madre a través del cordón umbilical. En el momento del nacimiento se produce la interrupción de ese suministro energético. Las vías habituales de obtención de energía son insuficientes en el neonato pues aún no se han desarrollado del todo y la lactancia materna no es efectiva hasta las 12-48 horas después del parto que es cuando se produce la “subida de leche”, siendo por tanto muy bajo el aporte nutricional que viene de la leche durante las primeras horas de vida¹. Tras el parto, la primera secreción de la glándula mamaria es el calostro, caracterizado principalmente por su alto contenido proteico. Las principales proteínas de la leche son la caseína, la albúmina y las globulinas entre las que se encuentran en mayor proporción las gamma o inmunoglobulinas (Ig). Las Ig que se transmiten en primera instancia al neonato a través de la lactancia materna son la IgA, IgG e IgM (**Tabla 1**).

Componentes (g/100 ml)	Calostro	Leche
Proteína	14,3	3,25
Caseína	5,2	2,6
Ig	2,5-6,8	0,09
Lactosa	3,1	4,6

Tabla 1. Tabla comparativa de la concentración de algunos componentes en la leche y el calostro¹

Durante el tercer trimestre del embarazo, el feto, a través de la placenta, recibe un gran aporte de glucosa por medio de los transportadores GLUTs, que almacenará en el hígado en forma de glucógeno gracias a la liberación de insulina fetal². El objetivo es suplir las necesidades energéticas del recién nacido cuando se interrumpa el aporte nutricional continuo proveniente de la madre (**Figura 1**).

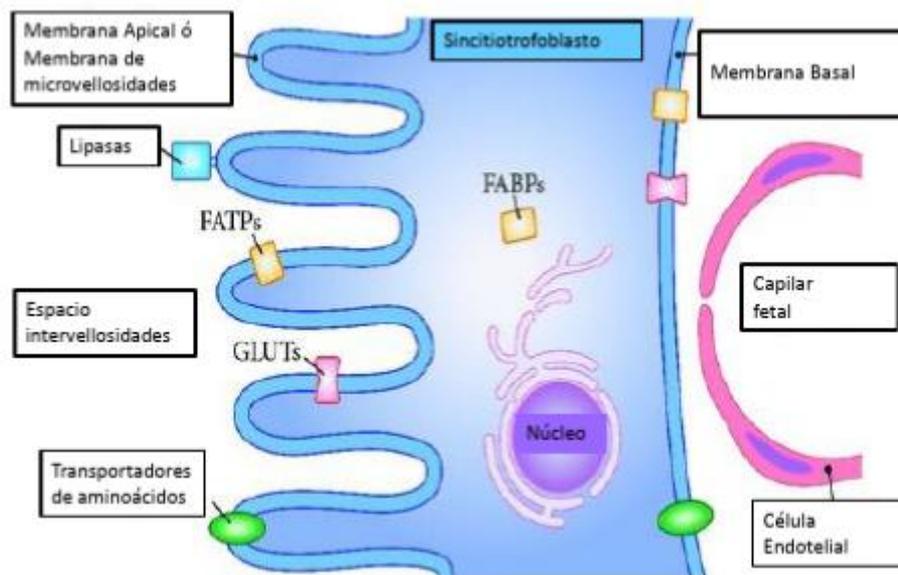


Figura 1. Localización de los transportadores de nutrientes en la placenta. FABP: proteínas de unión a ácidos grasos. FATP: proteínas de transporte de ácidos grasos. GLUT: transportadores de glucosa²

Cuando la insulina llega al hepatocito, se une a su receptor. Este receptor tiene dos subunidades alfa en el dominio extracelular y dos subunidades beta con actividad catalítica (actividad tirosina-kinasa intrínseca) en el dominio transmembrana que llega hasta el citosol de la célula. Ambas subunidades están unidas por puentes disulfuro.

La insulina se une a las subunidades alfa del receptor dando lugar a una serie de autofosforilaciones en las subunidades beta. Las subunidades beta, una vez fosforiladas, tienen capacidad de interactuar con la proteína sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1). Éste último es fosforilado en su residuo tirosina por las subunidades beta. De esta forma, se activa e interactúa con la fosfatidilinositol-3-fosfato kinasa (PI3K). La PI3K reconoce a la fosfatidilinositol 4,5 bifosfato que es un lípido de membrana que al ser fosforilado da lugar al fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato. Éste reconoce a la proteína 1 dependiente de fosfatidil (PDK1) y a la proteína kinasa B (PKB) también conocida como AKT que es fosforilada por la anterior activándose y desprendiéndose de la membrana. La PKB es la encargada de fosforilar y activar a la glucógeno sintasa (enzima que sintetiza glucógeno)³.

El glucógeno es un homopolisacárido de almacenamiento de glucosa en células animales. Tiene una estructura ramificada formada por residuos de glucosa que se unen formando un polímero helicoidal abierto. Este polisacárido está formado por amilasa, polímero lineal formado por unidades de D-glucosa unidas por enlaces O-glucosídicos alfa 1→4 sin ramificar; y amilopectina, polímero altamente ramificado formado por unidades de D-glucosa unidas por enlaces alfa 1→6^{3,4} (Figura 2).

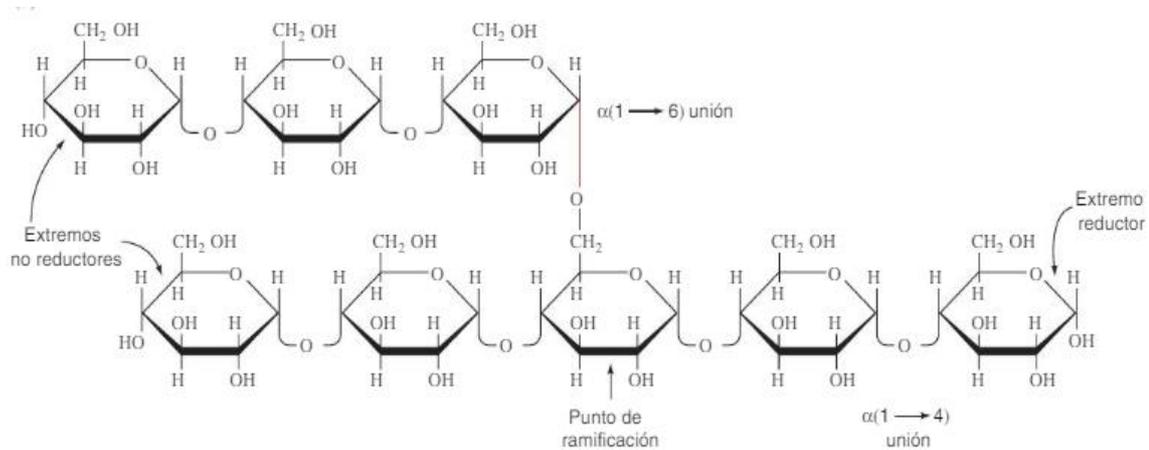


Figura 2. Estructura del glucógeno⁴

La estructura ramificada del glucógeno permite una metabolización rápida de la glucosa a través de las enzimas que actúan sobre los extremos no reductores para degradarlo (glucógeno fosforilasa) o sintetizarlo (glucógeno sintasa)^{3,4}. Esta molécula se almacena principalmente en el citosol de los hepatocitos (10% de la masa hepática) y miocitos (1-2% de la masa muscular) en forma de gránulos de 10-40 nm de diámetro. En el músculo esquelético se utilizan las reservas de glucógeno para cubrir las necesidades propias, mientras que el hígado tiene un papel central en el metabolismo del mismo pues es capaz de sintetizar biomoléculas y distribuirlas por todo el organismo, por lo que proporciona nutrientes a los demás órganos y tejidos a través de la sangre manteniendo la homeostasis glucídica plasmática dentro del rango 70-100 mg/dl³.

Cuando aumentan los niveles de glucosa, ésta actúa sobre las células beta del páncreas que liberan insulina al torrente sanguíneo³. La insulina es una hormona que favorece el metabolismo anabólico por lo que una vez que llega al hígado del neonato provoca las siguientes acciones en el hepatocito: estimula la glucogenogénesis, inhibe la glucogenólisis, aumenta el transporte de glucosa al tejido adiposo y al músculo esquelético donde también se

almacena en forma de glucógeno tras la activación de la glucogenogénesis, además estimula la recaptación de aminoácidos, promueve la glucólisis y estimula la síntesis de proteínas y triacilglicéridos.

En el momento del parto, se produce un cambio brusco en los niveles de las hormonas circulantes, disminuye la liberación de insulina desde el páncreas y aumenta la liberación de glucagón⁵. El glucagón es una hormona que favorece el metabolismo catabólico y, en este caso, en el neonato estimula la glucogenólisis, a nivel hepático y del músculo esquelético, y la gluconeogénesis en el hígado. De esta forma, el hígado obtiene glucosa para poder mantener los niveles plasmáticos dentro de un rango adecuado.

La glucogenólisis es la degradación de glucógeno a glucosa en la que participan tres enzimas: en primer lugar, la glucógeno fosforilasa libera una molécula de glucosa-1-fosfato (G1P) por medio de fosforólisis siempre que esté cinco unidades alejadas del punto de ramificación (**Figura 3**). En el punto de ramificación actúa la enzima desramificadora del glucógeno que elimina la ramificación y permite la actuación de la glucógeno fosforilasa sobre ella.

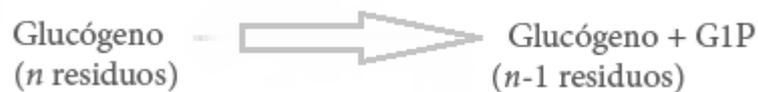


Figura 3. Primera fase de la degradación del glucógeno⁴

Posteriormente, interviene la fosfoglucomutasa que transforma la G1P a glucosa-6-fosfato (G6P) que tiene varios destinos metabólicos. En este caso, la G6P se usará para la obtención y liberación de glucosa a la circulación sanguínea por medio de la glucosa -6-fosfatasa (G6Pasa)⁴.

La gluconeogénesis es un proceso de síntesis de novo de glucosa, en la que interviene la fosfoenol piruvato carboxiquinasa (PEPCK) que actúa transformando el oxalacetato en fosfoenolpiruvato (PEP) (**Figura 4**)⁴.

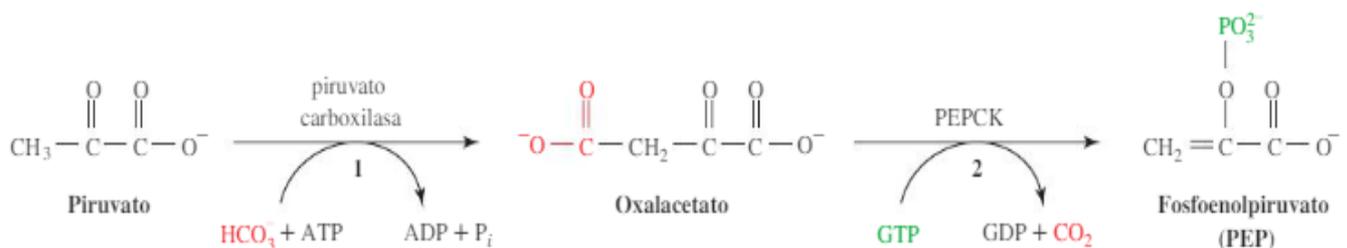


Figura 4. Primera reacción de la gluconeogénesis a partir del piruvato⁴

Posteriormente el PEP, tras una serie de reacciones, es transformado en glucosa que ya puede ser liberada a la circulación sanguínea.

Ambas enzimas, la G6Pasa y la PEPCK, en el recién nacido se encuentran inmaduras por lo que no pueden realizar su función correctamente. Por ello, durante las primeras horas de vida se activa otra vía para la obtención de glucosa⁵, la autofagia hepática, evitando así una hipoglucemia severa. Se ha visto que este tipo de autofagia también se lleva a cabo en los cardiomiocitos siendo esencial para la expansión de los pulmones, la adaptación de la circulación cardiovascular y la termorregulación.

La autofagia es un sistema de degradación intracelular de las células eucariotas en mamíferos que tiene el “objetivo de mantener los niveles basales de proteínas y orgánulos en las células contribuyendo así a la regulación metabólica, el crecimiento y diferenciación celular y la movilización de varios componentes como los carbohidratos, los lípidos y los minerales cuando hay deficiencia energética”⁵.

Hay varios tipos de autofagia siendo las más importantes la microautofagia y la macroautofagia, que se diferencian en el mecanismo por el cual se produce el reconocimiento y envoltura del componente intracelular a digerir⁵.

En el caso de la macroautofagia, el material a degradar es envuelto en una doble membrana formando una estructura denominada autofagosoma⁵ que posteriormente se fusiona con los lisosomas que poseen enzimas específicas para la degradación y forman un autofagolisosoma (**Figura 5**).

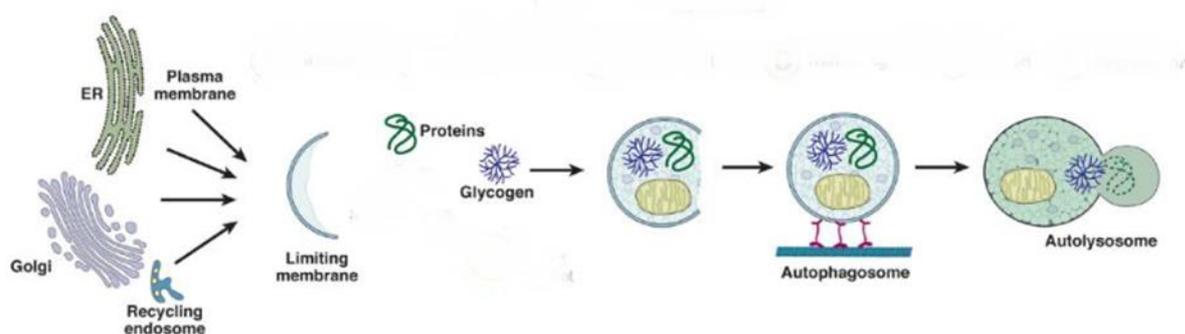


Figura 5. Proceso de la macroautofagia⁶

Dentro de la macroautofagia, existe un tipo de autofagia selectiva, la glucofagia, que se encarga de envolver el glucógeno del citosol para poder degradarlo y obtener glucosa⁶.

En el caso de la microautofagia, se produce una invaginación del lisosoma que adquiere el material del medio y lo introduce en su interior para su posterior degradación⁷ (**Figura 6**).

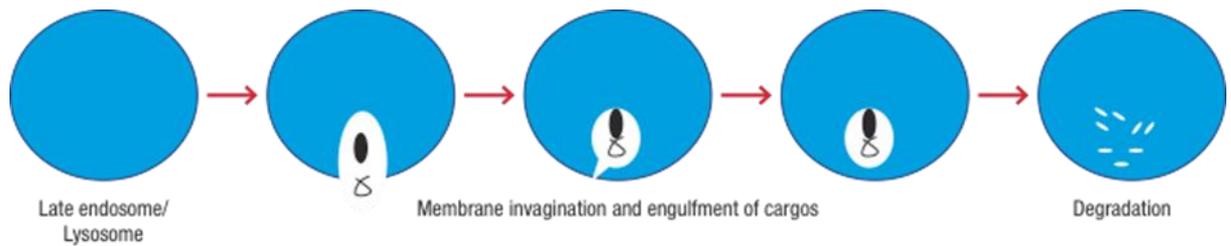


Figura 6. Proceso de microautofagia⁷

Este proceso se activa en respuesta a la alteración de los niveles de una serie de hormonas como la adrenalina y el glucagón que se liberan en el neonato como respuesta a la disminución de los niveles de glucosa y otros componentes como los aminoácidos, tras el corte del cordón umbilical^{5,8}.

La autofagia consta de varias fases: nucleación, elongación, formación del autofagosoma maduro, fusión, degradación y reciclaje.

Este proceso sigue la vía de la proteína diana de la rapamicina en células de mamíferos (mTOR) que consta de dos complejos con funciones distintas, mTORC1 y mTORC2. En este caso, va a participar el complejo mTORC1 que tiene un papel fundamental en el balance metabólico, carencia de nutrientes e hipoxia en el organismo.

La fase de nucleación está regulada por el complejo proteico mTORC1 que está formado por cinco proteínas: mTOR, *regulatory-associated protein of mTOR* (Raptor), proteína letal 8 de mamíferos con SEC13 (mLST8), substrato de 40 kDa de Akt rico en prolina (PRAS 40) y DEPTOR. La regulación de este complejo se basa en la relación AMP/ATP que está ligada al estado metabólico y nutricional del individuo. En caso de plenitud de nutrientes, cuando aumenta la insulina, ésta, a través de su receptor fosforila y activa a mTOR. Por otro lado, cuando se produce un estado de hipoxia o de carencia de nutrientes, se activan las proteínas reguladoras de la autofagia: la proteína quinasa dependiente de adenosina monofosfato (AMPK) y la proteína quinasa A (PKA) y se inactiva la mTOR. Éstas a su vez activan, por medio de fosforilación, al complejo proteico de quinasas de tipo uridina 1 y 2, respectivamente (ULK1/2). Posteriormente, la ULK1 activa por fosforilación a Beclin1 (también conocida como ATG6 que son proteínas iniciadoras de la autofagia) que forma parte del complejo iniciador de la nucleación del fagóforo. De esta forma se genera PIP3, esencial para el reclutamiento de otras proteínas ATGs sobre las dobles membranas que provienen del retículo endoplásmico, el complejo de Golgi y las mitocondrias. La expansión de la doble membrana lipídica para la posterior formación de autofagosoma se produce por la interacción del fagóforo con el complejo proteico ATG5/ATG12. La conjugación de este dímero requiere la acción enzimática de ATG7 y ATG10. Finalmente, la unión de ATG16 al complejo ATG5/ATG12 produce su multimerización y formación del complejo que permite la inserción de la forma II de LC3 (*microtubule-associated protein light chain 3*, también conocida como ATG8) en la membrana del fagóforo. La proteína LC3 se sintetiza como pro-LC3, la cual es seccionada por ATG4, generando la forma activa LC3-I en el citosol. Posteriormente, a LC3-I se incorporan lípidos por la acción de ATG7 y ATG3 que catalizan su unión a los residuos de fosfatidiletanolamina presentes en la membrana del fagóforo, dando lugar a la forma lipidada LC3-II. La unión de LC3-II al fagóforo es necesaria para que se produzca el cierre de la vesícula y así dar origen al autofagosoma. Una vez formado, el complejo ATG5/ATG12/ATG16 y el LC3-II se liberan para formar el autofagosoma desnudo.

Cuando éste se fusiona con los lisosomas por acción de Rab7 (proteína GTPasa de la superfamilia Ras encargadas de la formación, transporte y fusión de vesículas), LAMP1 y LAMP2 (proteínas lisosomales asociadas a la membrana), se forma el autofagolisosoma donde se producirá la degradación de los sustratos y, por último, su liberación al exterior para su futura reutilización⁹ (Figura 7).

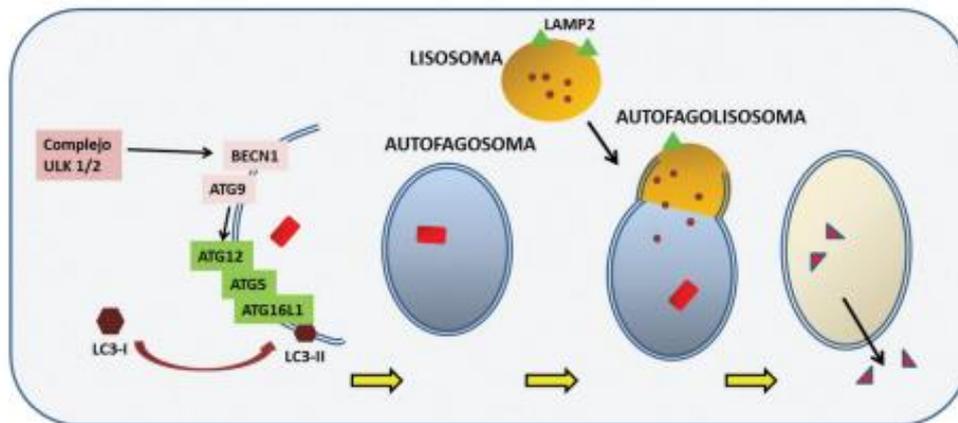


Figura 7. Génesis y desarrollo del autofagosoma⁹

3 Objetivos

Tras el corte de suministro continuo de nutrientes de la madre al neonato en el momento del parto, éste necesita poner en marcha el proceso de autofagia hepática para poder adaptarse al medio extrauterino en las primeras horas de vida. Por ello, el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer la importancia de este proceso en el neonato, especialmente centrado en la glucofagia, y el estudio de las patologías metabólicas que se producen cuando la movilización autofágica del glucógeno no se lleva a cabo adecuadamente, estudiando tanto los mecanismos fisiopatológicos como las consecuencias clínicas sobre el neonato.

4 Material y métodos

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se han utilizado publicaciones científicas en bases de datos como Pubmed y Scielo usando palabras clave como “*Neonatal autophagy*”, “*Glycogen*”, “*Liver*”, “*Newborns*”, “*Glycophagy*” y sus combinaciones. Además se ha consultado información en libros y revistas electrónicas de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. También se han tenido en cuenta los artículos basados en estudios a ratones en los que se han obtenido resultados que respondían favorablemente a las hipótesis planteadas. Toda la información utilizada está recogida entre el año 2006 y 2019.

5 Resultados

Los niveles de glucosa del neonato al nacer descienden tras las 2-3 primeras horas de vida, pero empiezan a subir otra vez a las 3-4 horas gracias a la activación de la autofagia hepática. El mecanismo es el siguiente: la hipoglucemia neonatal estimula la liberación de glucagón desde las células alfa pancreáticas y la unión del glucagón a sus receptores específicos acoplados a proteínas G produce en el hígado un aumento del AMPc que su vez activa a la PKA la cual favorece la obtención de glucosa a través de la autofagia. Sin embargo, la insulina antagoniza la acción del glucagón y del AMPc¹⁰.

Aunque se sabe que el AMPc estimula también la glucogenólisis a través de la regulación de la transcripción de genes que codifican la síntesis de la G6Pasa así como de otras enzimas encargadas de la gluconeogénesis hepáticas, estas enzimas están inmaduras en el momento de nacimiento por lo que en estas primeras horas de vida prima la movilización de glucógeno por glucofagia frente a la glucogenólisis⁶.

En la autofagia específica del glucógeno, éste es dirigido hacia las vacuolas autofágicas gracias a un marcador, Stbd1 (proteína-1 con dominio de unión al glucógeno) que se encuentra principalmente en el hígado y en el músculo esquelético que es donde se almacena la mayor cantidad de glucógeno. Esta proteína tiene un dominio N-terminal con 24 residuos hidrofóbicos y un dominio C-terminal CBM20. Ambos dominios tienen funciones esenciales en el proceso de formación de las vacuolas autofágicas¹¹.

Cuando el glucagón llega a su receptor extracelular de la membrana, se produce un cambio conformacional del mismo, que va a dejar un sitio de unión para la subunidad beta y gamma de la proteína G. Esta unión va a provocar que la subunidad alfa de la proteína G intercambie GDP por GTP, este intercambio va a dar lugar al desplazamiento de la subunidad alfa hacia la adenilato ciclasa que va a hidrolizar la molécula de ATP en moléculas de AMPc que es una molécula heterotrimérica y pirofosfato inorgánico. Estas moléculas de AMPc van a unirse a las subunidades reguladoras beta de la PKA de manera que ésta se activa y libera las subunidades catalíticas alfa del AMPc con acción fosforilasa que se van a unir a proteínas y enzimas de la células activándolas o desactivándolas³. El AMPc va a dar lugar a una cascada de fosforilaciones que acaba activando a las ATG.

Existen dos proteínas de la familia de la ATG8, GABARAP y GABARAPL1 (proteínas asociadas al receptor GABA_A), que cuando se activan son capaces de interactuar con Stbd1 activándola. Una vez que ésta se activa, el glucógeno se distribuye por la zona perinuclear de la célula en forma de pequeños gránulos gracias al dominio N-terminal hidrofóbico de Stbd1. El dominio C-terminal CBM20 de la Stbd1 también tiene otra función esencial pues es el encargado de unirse al glucógeno por los grupos fosfato de su estructura y dirigirlo hacia la doble membrana lipídica que dará lugar al autofagosoma maduro una vez que envuelve al glucógeno¹¹.

Una vez que la vacuola autofágica contiene el glucógeno en su interior, ésta se fusiona con los lisosomas gracias al marcador lisosomal LAMP1 produciendo un autofagolisosoma.

Los lisosomas poseen una enzima capaz de hidrolizar el glucógeno en glucosa, el ácido glucogen-1,4-alfa-glucosidasa (GAA) también conocida como maltasa ácida debido al pH ácido de los lisosomas. Esta enzima es capaz de liberar unidades de glucosa sin fosforilar al medio por su capacidad de romper los enlaces alfa 1→4 del glucógeno^{10,12}.

La síntesis de esta enzima se realiza en el retículo endoplasmático rugoso, posteriormente pasa al aparato de Golgi y de ahí al interior de los lisosomas. Esta síntesis es regulada por los niveles de glucagón e insulina. Ambas hormonas van a controlar la activación o inhibición de proteínas esenciales para la síntesis de esta enzima (**Figura 8**).

Bajo la acción del glucagón se va a activar a la proteína fosfatasa 2A (PP2A) tras ser fosforilada por la PK. La PP2A permite la síntesis de GAA que produce glucosa sin fosforilar a partir de glucógeno en los lisosomas, y a su vez permite la entrada de calcio al lisosoma que activa también a la GAA, permite la salida de la glucosa al citosol y da lugar a la inhibición de la G6Pasa¹⁰.

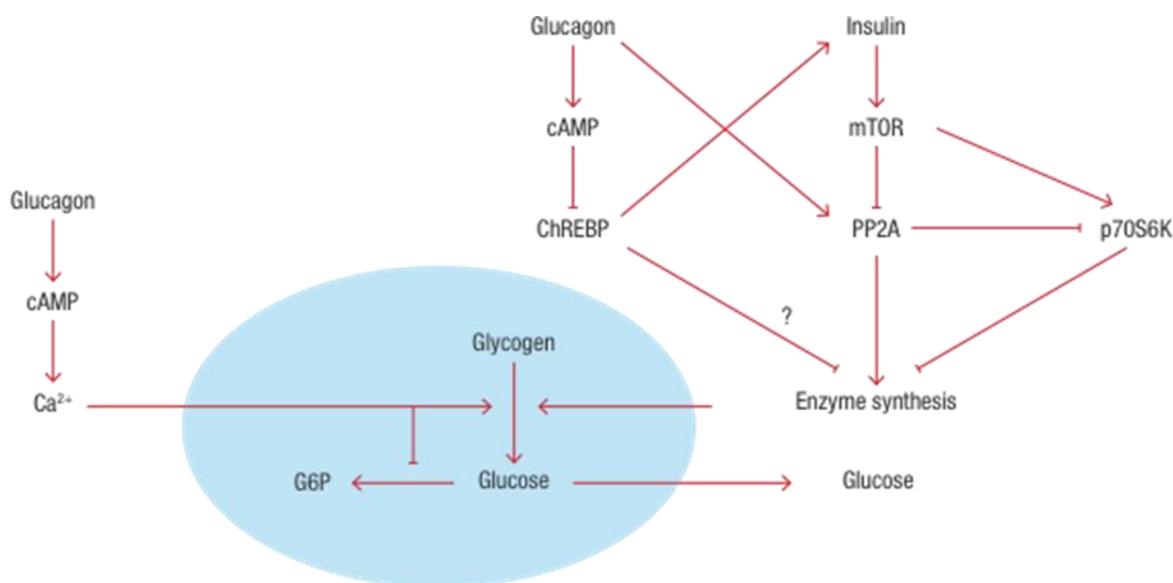


Figura 8. Regulación de la síntesis de GAA¹⁰

Por otro lado, la insulina activa a mTOR que inactiva a la PP2A y a su vez activa a la proteína p70S6 quinasa (p70S6K) de manera que se inactiva la síntesis de la GAA. Pero también la insulina actúa directamente sobre ChREBP (proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos) que es uno de los factores esenciales para la regulación glucídica, de manera que también impide la síntesis de la enzima. Por otro lado, el glucagón al inducir al AMPc inactiva a ChREB¹⁰.

Cuando se activa este proceso, se va a producir un cambio en el tamaño y número de las vacuolas autofágicas ya que éstas se llenan de glucógeno que va a ser degradado por esta “vía de escape”. A las 6 horas postparto, su volumen aumenta hasta un 68,07% y a las 12 horas, su volumen aumenta hasta un 99, 14%¹³.

La actividad máxima del enzima GAA se alcanza a las 3-4 horas tras el nacimiento, disminuyendo alrededor de las 6 horas, lo que coincide con el descenso progresivo del tamaño de las vacuolas autofágicas a medida que se va liberando glucosa libre al citosol¹⁰.

Pero también es importante tener en cuenta la importancia de la autofagia hepática de las proteínas ya que su degradación va a permitir la obtención de aminoácidos que son precursores de la gluconeogénesis¹⁴.

Los precursores de la gluconeogénesis son el lactato, la alanina y el glicerol que pueden ser transformados en piruvato y comenzar el proceso de síntesis de glucosa de novo³. Por ello se produce una pérdida del 25-40% de las proteínas hepáticas en las primeras 48 horas de vida con una disminución del volumen de los hepatocitos⁷(**Figura 9**).

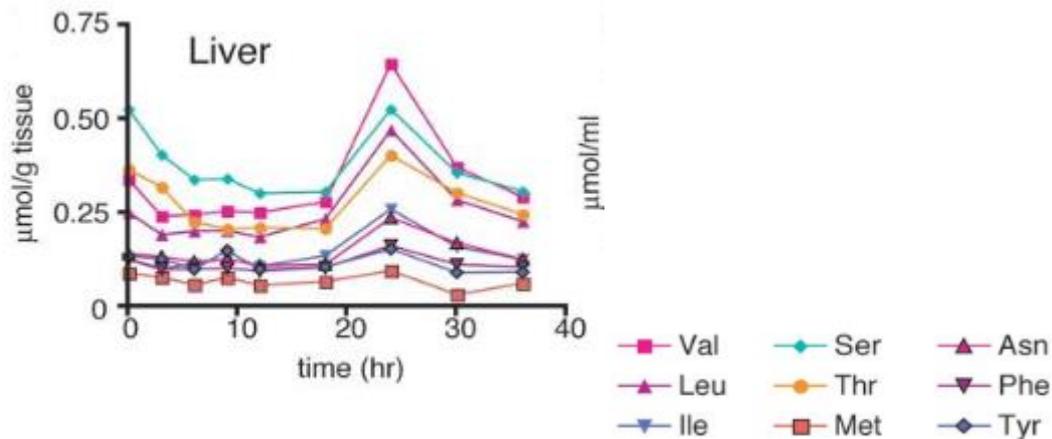


Figura 9. Aumento progresivo de los aminoácidos en el hígado como consecuencia del inicio de la autofagia de proteínas hepáticas⁵

6 Discusión

La importancia de la autofagia para la supervivencia del neonato durante las primeras horas de vida se puso de manifiesto con las investigaciones realizadas en animales knockout para los genes codificantes de las proteínas autofágicas *Atg5* o *Atg7*⁸. Dicha deficiencia provocaba la muerte de los neonatos en menos de 24 horas después del nacimiento.

En el ser humano, existen diversas patologías que pueden comprometer la autofagia neonatal y, por tanto, comprometer la movilización del glucógeno de origen fetal o limitar la degradación de proteínas provocando una hipoglucemia severa en los recién nacidos llegando en algunas ocasiones a ser letal.

A continuación se discutirá sobre dos patologías metabólicas concretas, la glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe) y la diabetes mellitus.

6.1 Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es conocida como glucogenosis tipo II que consiste en una alteración de la actividad de la enzima lisosomal GAA que da lugar a una acumulación de glucógeno masiva en el hígado, músculo esquelético, corazón y sistema nervioso.

Es una enfermedad que se puede clasificar como miopatía, enfermedad lisosomal, enfermedad metabólica, genética, de depósito y enfermedad rara o minoritaria. Es de transmisión autosómica recesiva^{15,16}.

La causa de esta enfermedad reside en la mutación del gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17 que es encargado de codificar la síntesis de la enzima GAA. Dependiendo del tipo de mutación en el gen, la actividad de la enzima puede ser nula o disminuir simplemente. En ambos casos se va a producir un acúmulo de glucógeno creciente que va a dar lugar a un fallo celular que puede ser irreversible si no se trata a tiempo adecuadamente¹⁵ (Figura 10).

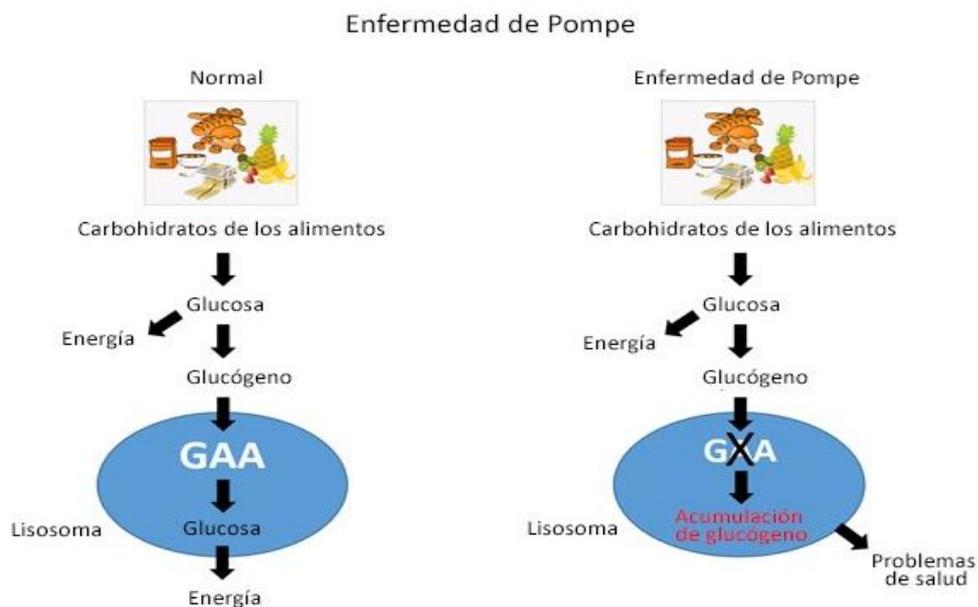


Figura 10. Esquema de la enfermedad de Pompe¹⁷

Existen tres variedades: la infantil, la juvenil y la adulta. En este caso nos vamos a fijar en la infantil, que es la más grave y cuya prevalencia es del 1%, en la que el neonato no presenta síntomas aparentes al nacer. En las primeras horas el recién nacido experimenta una hipoglucemia que es el primer síntoma de esta enfermedad.

El resto de síntomas aparecen a partir del segundo mes cuando se produce una acumulación masiva de glucógeno en el músculo esquelético y corazón principalmente, dando lugar a una visceromegalia pues los radicales -OH del glucógeno atraen hacia sí moléculas de H₂O con las que forma puentes de hidrógeno por lo que estos órganos se hinchan¹⁸.

Los síntomas generales de esta enfermedad son (**Figura 11**):

- Miocardiopatía hipertrófica
- Cianosis
- Sudoración profusa
- Hipotonía
- Macroglosia
- Dificultad para ingerir alimentos
- Hepatomegalia
- Dificultad respiratoria
- Fragilidad ósea



Figura 11. Paciente de 5 meses con enfermedad de Pompe¹⁹

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la determinación de los niveles de expresión y actividad de la maltasa ácida de los leucocitos, para el diagnóstico prenatal o precoz se toman células del líquido amniótico.

Aunque la glucogenosis tipo II fue la primera enfermedad lisosomal en la que se caracterizó la deficiencia enzimática, no fue hasta el 2006 cuando se aprobó la terapia de reemplazo enzimático (TRE) que consiste en la incorporación a nivel de los lisosomas de una enzima maltasa ácida humana recombinante, obtenida a través de la terapia génica. En los conejos hembra se introduce el gen humano y se obtiene la alfa glucosidasa de la leche de los animales. El producto *Myozime* es comercializado por compañía Genzyme. El principal inconveniente de la TRE es que hay que aplicar un alto volumen de esta enzima que se ha asociado con la aparición de gran número de efectos adversos.

Existe una amplia variabilidad en la respuesta a este tratamiento porque los beneficios no son observados en todos los pacientes¹⁵.

Por ello, el tratamiento paliativo de esta enfermedad es muy importante, está basado en el uso de betabloqueantes y diuréticos en el caso de fallo cardíaco, dieta hiperproteica baja en hidratos de carbono, respiración asistida con ventilación a través de técnicas no invasivas, gastrostomía, en caso de que el paciente tenga problemas a la hora de ingerir alimentos, ejercicios aeróbicos y fisioterápicos e ingesta de bifosfonatos en pacientes que sufren osteoporosis.

6.2 *Diabetes Mellitus*

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que se produce por una deficiencia total de insulina (diabetes tipo 1) o resistencia periférica a la misma (diabetes tipo 2)^{3,20}. Son un conjunto de patologías etiológicamente distintas que conducen a una hiperglucemia crónica. La diabetes materna, no la diabetes gestacional, en la que la madre es diabética tipo 1 o tipo 2 previamente al embarazo, puede conducir, si no hay un buen control metabólico durante la gestación, a hiperglucemia crónica llegando grandes cantidades de glucosa al feto a través del cordón umbilical de manera que el feto produce y libera gran cantidad de insulina (hiperinsulinemia congénita)²⁰.

Así, en el momento del nacimiento, cuando se produce el corte del cordón umbilical, la insulina en el feto no desciende de nivel, sino que continúa a unos niveles muy elevados lo que da lugar a un hiperinsulinismo neonatal que conduce a una hipoglucemia que se prolonga en el tiempo e inhibe la acción del glucagón y, por tanto, la activación del proceso de la autofagia.

Si bien la hipoglucemia al nacer es un hecho fisiológico y esencial para la adaptación a la vida extrauterina, el hecho de que, en situaciones patológicas como la diabetes materna, se intensifique o prolongue puede poner en riesgo la salud neurológica del neonato ya que el uso de cuerpos cetónicos como sustrato alternativo para el cerebro no puede alargarse demasiado por su toxicidad.

Pero no sólo la hipoglucemia se debe a la diabetes, sino que también se puede producir por otras patologías como la eritroblastosis, la producción de insulina por tumores, el síndrome de Wiedman Beckwith, residuoblastosis (hiperplasia de los islotes de Langerhans), el mal control del metabolismo del glucógeno (glucogenosis) que van a dar lugar al bloqueo de la autofagia poniendo en riesgo la vida del neonato.

La anticipación y prevención es esencial en el manejo de la hipoglucemia en los recién nacidos con riesgo de desarrollar este desarreglo de la homeostasis glucídica. Para ello es muy importante el control de los niveles plasmáticos de glucosa en las dos primeras horas de vida y el establecimiento de controles periódicos de glucemia. Posteriormente, se debe iniciar una alimentación precoz estableciendo intervalos de alimentación cada 2-3 horas²¹.

Para la prevención y tratamiento de la hipoglucemia en neonatos la Asociación Española de Pediatría ha redactado un protocolo de actuación que viene resumido en el siguiente esquema (**Figura 12**).

En el caso de una hipoglucemia asintomática, el método de actuación es el siguiente: cuando los niveles de glucosa estén entre los 30-45 mg/dl, se administra glucosa por vía oral al 5-10% valorando los niveles de glucemia a los 20-30 minutos. Si se normalizan los niveles de glucosa se establecen tomas de alimento cada 2-3 horas y controles de glucemia cada 1-2 horas. Si la glucosa no se tolera por vía enteral o los valores de glucosa son inferiores a 30 mg/dl, se administra glucosa al 10% en perfusión por vía intravenosa a dosis de 6 mg/kg/min y tras la normalización de los niveles de glucosa se introducirá progresivamente la vía enteral. Requerimientos de más de 8 mg/kg/minuto sugieren un incremento de su utilización ligado a hiperinsulinismo Si en este caso la hipoglucemia no remite en una semana, es necesario pensar en otras posibles causas.

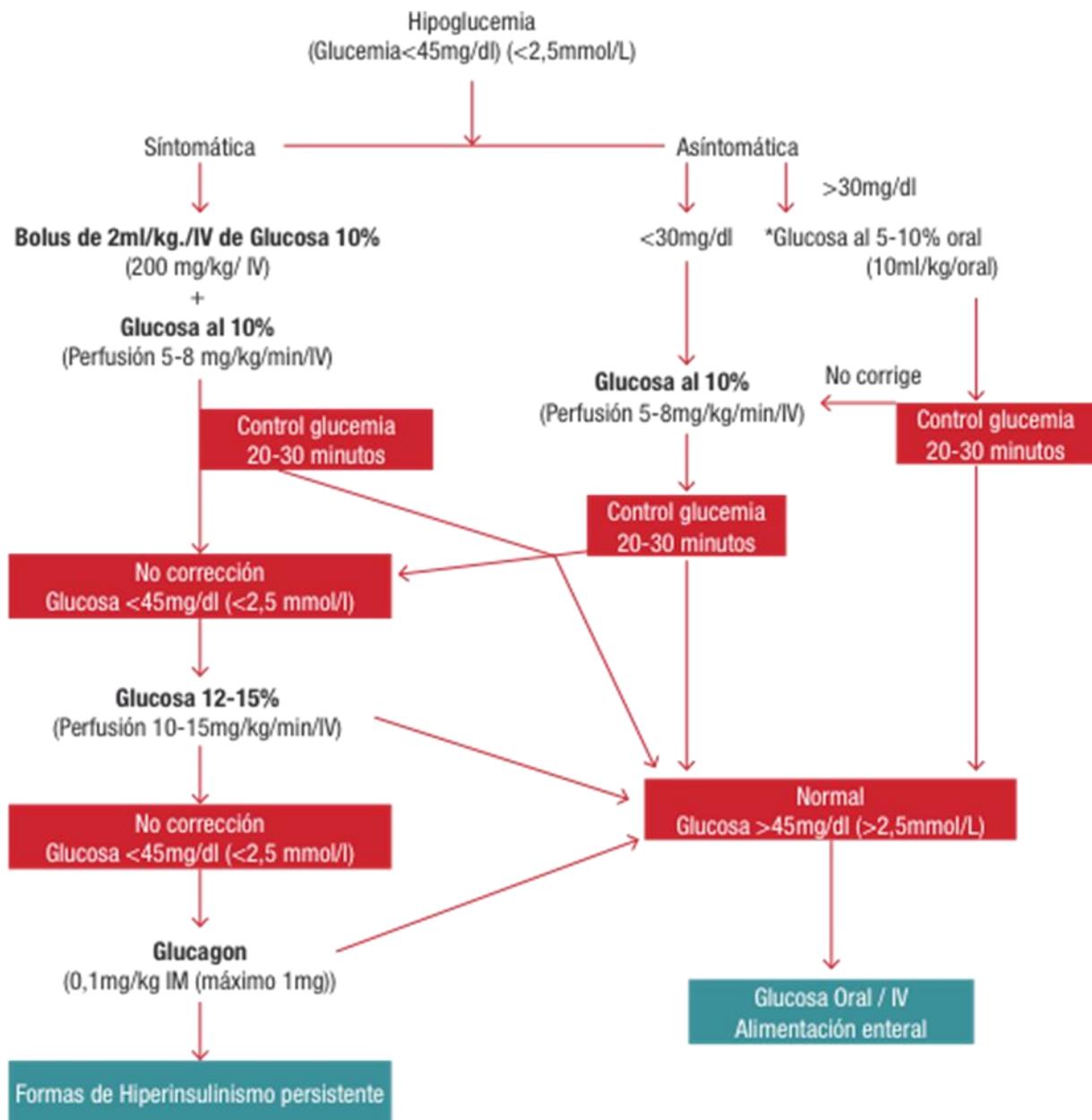


Figura 12. Esquema del plan de prevención y tratamiento de la hipoglucemia neonatal²¹

En el caso de una hipoglucemia sintomática, si el neonato pese a una adecuada alimentación oral tiene unos niveles de glucosa < 45 mmol/L, se le debe administrar glucosa en bolus a dosis de 2 ml/kg/IV de glucosa al 10% (no a mayor concentración porque se produciría una secreción de insulina y una hipoglucemia de rebote). Cuando se normalizan los niveles de glucosa, se establece una pauta de mantenimiento de glucosa en perfusión continua a 6-8 mg/kg/min. Ésta se puede incrementar hasta valores de 15 mg/kg/min (tope máximo 20 mg/kg/min). Si es necesaria la administración de glucosa con valores superiores a 12 mg/kg/min se considerará el uso de glucagón de manera puntual durante 2-3 horas mientras no se le administre glucosa.

7 Conclusiones

La autofagia hepática en general y, específicamente la glucofagia, es un proceso esencial para la supervivencia del neonato. Numerosas evidencias experimentales han puesto de manifiesto que el déficit en algunas de las proteínas que intervienen en este proceso, lleva a la muerte de los neonatos en menos de 24 horas.

Asimismo, la alteración de este proceso tiene varias causas, entre ellas, se encuentra la inactividad de la GAA en el neonato o la diabetes mellitus materna que impide que el glucagón se libere en el neonato para dar la señal del inicio del proceso. En ambos casos, se va a producir una hipoglucemia neonatal, que se asocia a otras patologías de difícil tratamiento. Para poder prevenir esta situación, actualmente se busca llevar a cabo un buen control glucídico de las madres diabéticas para evitar hiperinsulinismo neonatal e, inmediatamente después del nacimiento se hace una monitorización estrecha de la glucemia del neonato para detectar rápidamente cualquier alteración.

8 Bibliografía

1. Mohar Hernández F, et al. Bioquímica animal. Tomo II. Editorial Félix Varela, 2005. Available on: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/detail.action?docID=3191656>
2. Gesteiro Alejos E. Factores nutricionales, lipoproteicos u hormonales como marcadores precoces de insulinoresistencia y enfermedad cardiovascular en recién nacidos, Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2015
3. L.Nelson D. y M.Cox M. Principios de Bioquímica de Lehninger. 6 ed. 2014.
4. Voet D, Voet JG and Pratt CW. Fundamentos de Bioquímica: La vida a nivel molecular. 4 ed. Editorial Med. Panamericana; 2016.
5. Junji E, et al. Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acids levels. Autophagy. 2011; 7(7): 727-736
6. Madrugal.Matute J and Cuervo A.M.Regulation of liver metabolism by autophagy. Gastroenterology. 2016; 150: 328-339.
7. Xiao-Ming Yin, et al.Autophagy in the liver. Hepatology, 2008; 47: 1773-1785
8. Schiaffano S, et al. The role of autophagy in neonatal tissues: just a response to amino acid starvation? Autophagy. 2008; 4:5, 727-730.
9. Costas Mónica A, et al. Autofagia, una estrategia de supervivencia celular. Medicina (Buenos Aires). 2017; 77: 314-320
10. Kotoulas O.B, et al. Glycogen autophagy in glucose homeostasis. Pathology research and practice. 2006; 202:631-638.
11. Jiang S, et al. Starch Binding Domain-containing Protein 1/Genethonin 1 Is a Novel Participant in Glycogen Metabolism. J. Biol. Chem. 2010; 285: 34960-34971.
12. Efeyan A, et al. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival. Nature. 2013; 493(7434): 679-683.
13. Kondomerkos DJ, et al.Glycogen autophagy in the liver and heart of Newborn rats. The effects of glucagon, adrenalin or rapamycin. Histol. Histopathol. 2005; 20:689-696
14. Madrugal.Matute J and Cuervo A.M.Regulation of liver metabolism by autophagy. Gastroenterology. 2016; 150: 328-339.

15. Barrera Avellaneda LA, et al. Errores innatos del metabolismo. Editorial Pontificia Universidad Javeriana, 2014. Available on: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/detail.action?docID=4536723>. 17
16. Gaw A, et al. Bioquímica clínica: texto y atlas en color. 5a. ed. Elsevier Health Sciences Spain - T, 2015. Available on: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/detail.action?docID=3429625>. Created from universidadcomplutense-ebooks on 2019-05-16 22:29:42.
17. POMPE2. [internet] Newbornscreening.info. 2017. Accedido en Mayo 2019. Disponible en: www.newbornscreening.info.
18. Holum JR. Fundamentos de química general, orgánica y bioquímica para ciencias de la salud. Editorial Limusa. 2004. Available on: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/detail.action?docID=3190793>
19. Asociación Española de Enfermos con Glucogenosis. Disponible en: <http://www.glucogenosis.org/>
20. Hong Zhao, et al. Glycophagy: an emerging target in pathology. Clinica Chimica Acta: 2018; 484: 298-303
21. Fernández lorenzo JR, et al. Hipoglucemia neonatal. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: neonatología. 2008; 18: 159-168.