UNIVERSIDAD DE LAS CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE AVILA
FACULTAD DE LAS CIENCIAS MÉDICAS DE MORÓN.

EL ACEITE DE LORENZO COMO TRATAMIENTO EN LA ADRENOLEUCODISTROFIA

INTEGRANTES: Pérez Vázquez Iliberis.[1]
Regueiro Suarez Deynis de los Ángeles [2]
Reyes Pérez Onisdelcis [3]
Leonard Montalvo Bárbara Yudith [4]
Luis Orlando Rico Martel[5]

1-Facultad de Ciencias Médicas Morón . Enfermería . iliberis72@nauta.cu
2- Facultad de Ciencias Médicas Morón . Enfermería. iliberis72@nauta.cu
3- Facultad de Ciencias Médicas Morón . Enfermería. iliberis72@nauta.cu
4- Facultad de Ciencias Médicas Morón . Enfermería . iliberis72@nauta.cu
5- Dirección Provincial de Salud Ciego de Ávila, Dr, Especialista de primer Grado MGI y Farmacoepidemiología.medicamentoscav@infomed.cu

RESUMEN

La Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) es causada por mutaciones en el gen ABCD1 que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 28, Xq28 es un grave trastorno genético progresivo, que afecta a las glándulas suprarrenales, la médula espinal y la sustancia blanca del sistema nervioso. Tiene una incidencia de 1:17,000 y todas las razas se ven afectadas. Las opciones terapéuticas de esta grave enfermedad son limitadas. Existen diversos tratamientos dietéticos consistentes en suplementos de aceites enriquecidos con diversos ácidos grasos. El más empleado es el aceite de Lorenzo. Este aceite parece actuar reduciendo la producción de ácidos grasos saturados de cadena muy larga, lo que se traduce en una reducción de los niveles de estos ácidos grasos en la sangre. Puede retrasar las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Sin embargo, estas medidas no mejoran los síntomas una vez que se han presentado y no alteran el curso natural de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: ADRENOLEUCODISTROFIA **Y ACEITE DE LORENZO**

INTRODUCCIÒN

La adrenoleucoleucodistrofia es una enfermedad genética que afecta la mielina del cerebro degenerándola con una rapidez que no se puede controlar, dejando a las personas que la padecen postrados, sin visión, audición, habla, con pérdida de conciencia y en estado vegetativo algo devastador en todo sentido, incluida en el grupo de las leucodistrofias que se reserva a las enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina del SNC, aunque en alguna de ellas se afecta además el SNP, producida por déficit enzimático y de origen genético hereditario. Es un término contrapuesto al de poliodistrofias donde la afectación predomina en la sustancia gris del SNC y excluyente de: las desmielinizaciones secundarias a procesos de otra naturaleza: autoinmune, infecciosos, tóxicos o vasculares, u origen: distrofia muscular congénita. Produce una desmielinización intensa y la muerte prematura en niños, y la adrenomieloneuropatía se asocia a una neuropatía mixta, motora y sensorial, con paraplejía espástica en los adultos. Ambos procesos cursan con niveles circulantes elevados de ácidos grasos de cadenas muy largas que provocan insuficiencia suprarrenal un trastorno metabólico de las cadenas largas de los ácidos grasos que se caracteriza por la atrofia de las glándulas suprarrenales y la pérdida de mielina cerebral. La enfermedad se trasmite de padres a hijos como un rasgo genético ligado al cromosoma X. Por lo tanto, afecta sobre todo a los hombres, aunque algunas mujeres portadoras pueden tener formas más leves de la enfermedad. La mayoría de las leucodistrofias son genéticas. Suelen aparecer durante la infancia o la niñez. Pueden ser difíciles de detectar anticipadamente porque en el inicio los niños parecen sanos. Sin embargo, los síntomas empeoran gradualmente con el tiempo.

El defecto fundamental responsable de los síntomas de este trastorno es una función alterada de los peroxisomas. El mal funcionamiento de los peroxisomas da lugar a una oxidación defectuosa de unas sustancias conocidas como ácidos grasos saturados de cadena muy larga. La consecuencia de esta alteración es una elevación de la concentración de estos ácidos en la sangre y un acúmulo de una serie de sustancias grasas (ésteres del colesterol y de gangliósidos) en las membranas de las células del cerebro, médula espinal, corteza suprarrenal, y otros órganos.

El exceso de estas sustancias altera las membranas celulares de los órganos afectados y da lugar a un mal funcionamiento tanto del sistema nervioso como de las glándulas suprarrenales. La afectación del cerebro y la médula espinal produce alteraciones en la fuerza y movimientos musculares. Las glándulas suprarrenales, por su parte, no son

capaces de responder a sus estímulos fisiológicos de forma adecuada y fabrican y segregan una menor cantidad de hormonas.

Existen diferentes tipos de adrenoleucodistrofia, en función de la edad de comienzo:

- Adrenoleucodistrofia neonatal**:** forma heredada como un rasgo genético autosómico recesivo, que comienza típicamente durante los primeros meses de la vida o período neonatal. Los lactantes comienzan con deterioro neurológico y presentan o desarrollan signos de disfunción de la corteza suprarrenal. Casi todos los pacientes sufren retraso mental y fallecen antes de los 5 años de edad.
- Adrenoleucodistrofia infantil: se hereda como un rasgo genético ligado al cromosoma X, también conocida como Enfermedad de Schilder, comienza en la infancia o en la adolescencia y en ésta el cuadro degenerativo neurológico evoluciona hasta una demencia grave, con deterioro de la visión, la audición, el habla y la marcha, falleciendo precozmente

La enfermedad suele manifestarse en la mayoría de los pacientes durante los primeros años de la vida y se caracteriza por síntomas que afectan al sistema nervioso central y por insuficiencia suprarrenal primaria.

Existe una forma neonatal que se caracteriza por convulsiones en el recién nacido y retraso en el desarrollo neurológico. Caso todos los niños afectados fallecen antes de los 5 años de edad.

La forma infantil se suele presentar entre los 4 y los 10 años. Los síntomas iniciales en los niños pueden ser trastornos de la conducta, mal rendimiento escolar con problemas para la comunicación verbal, alteraciones en la escritura, movimientos anormales, hiperactividad y estrabismo (bizquera). Posteriormente pueden aparecer rigideces musculares, deformidades por contractura, problemas para la deglución y coma. La afectación nerviosa puede dar lugar también a demencia, ceguera y parálisis de los miembros.

La insuficiencia suprarrenal produce síntomas derivados de la deficiencia de hormonas suprarrenales (corticoides), es decir, cansancio intenso, debilidad, falta de apetito, hambre de sal, tensión baja o mareos y síntomas digestivos como náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal. Es frecuente también la pérdida de peso y la hiperpigmentación cutánea, es decir, el oscurecimiento de la piel y mucosas. Los síntomas nerviosos suelen aparecer antes que la insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, a veces puede ocurrir lo contrario. La enfermedad progresa rápidamente y en pocos años el niño puede entrar en un estado vegetativo y morir.

Una variedad de la enfermedad, llamada adrenomieloneuropatía, suele comenzar en la adolescencia o en los primeros años de vida adulta. Se caracteriza por desmielinización, es decir, una pérdida de la cubierta de mielina, de la médula espinal y de los nervios periféricos. Esto produce debilidad muscular y rigidez de los miembros. La progresión es

algo más lenta que la de la adrenoleucodistrofia. El 90% de estos pacientes presentan también insuficiencia suprarrenal y algunos de ellos tienen también alteración en la función testicular.

En la actualidad en nuestro país se han reportados varias familias con diagnóstico de esta enfermedad, uno de los familias residen en el municipio de Morón, provincia Ciego de Ávila ,el paciente fue diagnosticado por la clínica, sin tratamiento con el aceite de Lorenzo y una progresión acelerada de la enfermedad causándole la muerte en tan solo 9 meses .

El objetivo de nuestro trabajo es elevar los conocimientos en los enfermeros del municipio de Morón sobre la adrenoleucodistrofia y el uso del aceite de Lorenzo como tratamiento en esta afección.

DESARROLLO

Las opciones terapéuticas de esta grave enfermedad son limitadas. Existen diversos tratamientos dietéticos consistentes en suplementos de aceites enriquecidos con diversos ácidos grasos. El más empleado es el aceite de Lorenzo. Este aceite parece actuar reduciendo la producción de ácidos grasos saturados de cadena muy larga, lo que se traduce en una reducción de los niveles de estos ácidos grasos en la sangre. Puede retrasar las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Sin embargo, estas medidas no mejoran los síntomas una vez que se han presentado y no alteran el curso natural de la enfermedad.

Algunos trastornos neurológicos como las convulsiones pueden tratarse con medicamentos anticonvulsivantes. El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal se realiza mediante medicación sustitutiva con hormonas suprarrenales a dosis fisiológicas. Actualmente la hidrocortisona es la más empleada y se suele administrar repartida en dos dosis diarias. Los pacientes que presentan tensiones arteriales bajas o alteraciones en los electrolitos séricos a pesar de tomar correctamente esta medicación pueden necesitar añadir a su tratamiento otra sustancia hormonal con actividad mineralocorticoide. La más empleada es la 9 -alfa-fluorohidrocortisona, que se suele administrar en una sola toma.

Recientemente se ha recomendado el trasplante de médula ósea y de sangre del cordón umbilical, que son ricas en células madre carentes del defecto genético que portan los pacientes con adrenoleucodistrofia, ya que son obtenidas de un donante sano. La intención que se persigue con estos tratamientos es enlentecer o detener la progresión de la enfermedad, pero son intervenciones que conllevan un gran riesgo por la morbilidad y mortalidad asociadas.

Terapia con el Aceite de Lorenzo

El **aceite de Lorenzo** es una mezcla de 4 partes de trioleato de glicerol (trioleína) con una parte de trierucato de glicerol, es decir, los triacilgliceroles de los ácidos oleico que es un ácido graso monoinsaturado de la serie omega 9 típico de los aceites vegetales como el aceite de oliva. El aceite de oliva comprende un 55% del aguacate,80% de ácido oleico y el aceite de semilla de uvas un 15-20%. Ejerce una acción beneficiosa en los vasos sanguíneos reduciendo el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y erúcico. Se utiliza como un método preventivo para el tratamiento de la adrenoleucodistrofia o ALD. Esta mezcla de aceites fue desarrollada tras una larga búsqueda por Augusto y Micaela Odone, después de que a su hijo Lorenzo se le diagnosticó esta enfermedad infrecuente en 1984, cuando Lorenzo tenía 5 años.

Su fórmula química empírica es $C_{18}H_{34}O_2$ (o bien, desarrollada, $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$).[1] Su nombre IUPAC es ácido *cis*-9-octadecanoico, y su nombre de taquigrafía de lípido es 18:1 *cis*-9 (también existe el isómero *trans*-9). La forma saturada de este ácido es el ácido esteárico.El señor Augusto consiguió para este aceite la patente de la *United States Patent and Trademark Office (PTO or USPTO)* con número *U.S. Patent No. 5,331,009*.

Cómo actúa

Esta mezcla de ácidos grasos reduce los niveles de *ácidos grasos de cadena muy larga*, que son la causa principal de ALD. Ello es consecuencia de la inhibición de la enzima que degrada los ácidos grasos de cadena muy larga en el peroxisoma, la VLC-acil-CoA sintasa, o bien porque hay una sobreproducción de ácidos grasos de cadena muy larga en las microsomas.

El aceite de Lorenzo está compuesto de ácido oleico (abundante en el aceite de oliva) y ácido erúcico (que abunda en el aceite de colza o nabina), en forma de trioleato de glicerol y trierucato de glicerol en una proporción 4:1. Este aceite, de acuerdo a sus creadores, actúa sobre las enfermedades adrenoleucodistrofia y adrenomieloneuropatía (ésta es la forma adulta de la adrenoleucodistrofia).

Un **ácido graso** es una biomolécula orgánica de naturaleza lipídica formada por una larga cadena hidrocarbonada lineal, de número par de átomos de carbono, en cuyo extremo hay un grupo carboxilo. Cada átomo de carbono se une al siguiente y al precedente por medio de un enlace covalente sencillo o doble. Al átomo de su extremo le quedan libres tres enlaces que son ocupados por átomos de hidrógeno (H_3C-). Los demás átomos tienen libres dos enlaces, que son ocupados igualmente por átomos de hidrógeno (... $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ...). Los ácidos grasos forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos,

moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares. En los mamíferos, incluido el ser humano, la mayoría de los ácidos grasos se encuentran en forma de triglicéridos, moléculas donde los extremos carboxílico (-COOH) de tres ácidos grasos se esterifican con cada uno de los grupos hidroxilos (-OH) del glicerol (glicerina, propanotriol); los triglicéridos se almacenan en el tejido adiposo (grasa).

El aceite de Lorenzo aporta 8kcal/ml. Se recomienda que suponga, como mínimo, un 20% de la energía total de la dieta, aunque se ha de repartir la dosis en 3 tomas para evitar efectos adversos como la diarrea. Además, se debe evitar su cocción debido a que es inestable al calor. Su uso excesivo puede acarrear lipidosis en el corazón. No se recomienda su uso en menores de 3 años.

El fundamento del uso del aceite de Lorenzo, terapia utilizada en el caso clínico presentado, está basada en un trabajo de Rizzo que muestra cómo la adición de ácidos grasos monoinsaturados, caso del ácido olei-co, reduce los niveles de VLCFAs en cultivos de fibroblastos epiteliales de pacientes afectados por ALD, probablemente descendiendo el grado de síntesis de estos VLCFAs saturados, por competición con el sistema enzimático microsomal de elongación.

El ácido erúcico evidenció tener un potente efecto depresor sobre la síntesis endógena de VLCFAs. La instauración de una dieta que restringe el aporte de VLCFAs exógenos, junto con aceite de lorenzo, ha sido la base de varios estudios diseñados para determinar la eficacia terapéutica de este tratamiento.

Entre ellos destaca el de Rizzo, el cual mostró una disminución efectiva de los niveles plasmáticos de ácido hexacosanoico en ocho pacientes con ALD tras una terapia con aceite de lorenzo.

En otro estudio desarrollado por Uziel, con 20 pacientes afectados por ALD, se observó normalización en los niveles de ácido hexacosanoico, pero no una mejora clínica tras seguir la dieta con aceite de Lorenzo. Los pacientes presintomáticos permanecieron sin síntomas tras un año de iniciar el tratamiento, mientras que los pacientes con síntomas moderados y severos empeoraron o no mostraron mejoría.
En un estudio de Aubourg, de dos años de duración, que incluyó 14 hombres con AMN, cinco mujeres heterozigóticas sintomáticas y cinco jóvenes con AMN preclínico, no se encontró beneficio clínico relevante en la terapia con aceite de lorenzo asociada a una dieta. El progreso clínico de la enfermedad se monitorizó entre dieciocho y cuarenta y ocho meses. Aunque los niveles de ácido hexacosanoico bajaron a valores normales hacia las diez semanas de iniciar el tratamiento, no hubo mejora clínica en ningún paciente. El

costo de un mes de tratamiento con este aceite es de alrededor de 440 dólares.
Lorenzo Odone falleció el 30 de mayo de 2008 a causa de una neumonía por aspiración.[1]

Conclusiones

El uso de la terapia con el aceite de Lorenzo en pacientes con una sintomatología moderada o avanzada, el deterioro neurológico siguió progresando, mientras que en otros pacientes levemente afectados no mostraron progreso de la enfermedad tras diez y diecinueve meses, respectivamente, después de iniciada la terapia. Todos estos pacientes fueron tratados con una dieta baja en grasas.
Los pacientes fueron sometidos a una dieta con restricción de ácido hexacosanoico y un suplemento de aceite de lorenzo. Estos estudios demuestran que la terapia conjunta del aceite de lorenzo y una restricción dietética no tiene un efecto sustancial en el curso de la forma cerebral infantil de la ALD una vez se han desarrollado los síntomas neurológicos.
Es posible que debido a lo fulminante de este fenotipo de la ALD no exista tiempo suficiente para que tenga efecto una terapia modificadora de lípidos.

Sin embargo, en el trabajo de Moser y col (entre ellos el propio Odone) se recoge que entre 89 niños diagnosticados de ALD-X que eran asintomáticos y que empezaron a tomar el aceite de Lorenzo, tan sólo un 24% de los casos terminaron desarrollando anomalías recogidas en resonancia magnética y un 11% anomalías de neuroimagen y neurológicas, con control del deterioro en el resto de los niños (76 y 89%, respectivamente).

Tan alto porcentaje de control de los signos clínicos de la enfermedad lleva a la conclusión de la efectividad del aceite de Lorenzo; efectividad que nunca se consigue al 100% con ninguna clase de fármaco, medicamento o tratamiento.
Actualmente existe en nuestro país un número de pacientes portadoras y enfermos que en su mayoría son niños o adolescentes y es necesario enseñar tanto a los familiares como al personal de salud en la identificación, manejo y cuidados en esta enfermedad tan poco conocida.
De esta forma contribuimos a enriquecer, profundizar y descubrir nuevos aspectos para elevar las prácticas de enfermería en la vida de un paciente con adrenoleucosdistrofia y la utilización del aceite de Lorenzo.

BIBLIOGRAFIA

1. H.W. Moser *et al.* (2005) Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil

2. Moser, HW; Raymond GV, Lu S-E, Muenz LR, Moser AB, Xu J, Jones RO, Loes DJ, Melhem ER, Dubey P, Bezman L, Brereton NH, Odone A (2005-07). «Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's Oil.». *Archives of Neurology* **62**

3. Proyecto mielina http://www.myelin.org/ ◻ Ten S, New M, Maclaren N (2001). «Clinical review 130: Addison's disease 2001». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86** (7): pp. 2909–22. doi:10.1210/jc.86.7.2909. PMID 11443143. http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/86/7/2909.

4. ↑ Thomas Addison (1855) (HTML reprint). *On The Constitutional And Local Effects Of Disease Of The Supra-Renal Capsules.* Londres: Samuel Highley. http://www.wehner.org/addison/x1.htm.

5. ↑ Instituto Químico Biológico. [1]

6. CANDEL GONZALEZ, F. J., MATESANZ DAVID, M. y CANDEL MONSERRATE, I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria: Enfermedad de Addison. An. Med. Interna (Madrid). [online]. 2001, vol. 18, no. 9 [citado 2007-06-21], pp. 48-54. [2] Emory Healthcare. Atlanta, Georgia. [3]

7. CANDEL GONZALEZ, F. J., MATESANZ DAVID, M. y CANDEL MONSERRATE, I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria: Enfermedad de Addison. An. Med. Interna (Madrid). [online]. 2001, vol. 18, no. 9 [citado 2007-06-17], pp. 48-54. [4]

8. University of Maryland Health Center. [5]

9. [a] [b] VALERA BESTARD, B.; SORIA DORADO, M. A.; PIEDROLA MAROTO, G. y HIDALGO TENORIO, M. C. Manifestaciones psiquiátricas secundarias a las principales enfermedades endocrinológicas (en español). An. Med. Interna (Madrid) [online]. 2003, vol.20, n.4 [citado 2010-05-04], pp. 50-56. ISSN 0212-7199. doi: 10.4321/S0212-71992003000400011.

10. *Olga Yaneth Echeverri Peña, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia. Eugenia Espinosa*

11. *García, Servicio de Neuropediatria. Hospital Militar Central. Bogota. Colombia. Hugo Moser, Peroxisomal Diseases Laboratory. Kennedy Krieger*

12. *Institute. Baltimore. USA. Olga Mercedes Peña Serrato, Luis Alejandro Barrera Avellaneda, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo.Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.*

13. www.neurologia.com Rev Neurol 2018; 66 (7): 237-240