

Diagnóstico, manifestaciones clínicas y aspectos bioquímicos que fundamentan el tratamiento nutricional de las glucogenosis que afectan el hígado

Claudia María Velásquez Rodríguez

Nutricionista Dietista
Estudiante de Maestría en
Ciencias Básicas Biomédicas
Profesora Asociada de la
Escuela de Nutrición y Dietética
de la Universidad de Antioquia.
E-mail: claver@epm.net.co

María Elsy Sepúlveda Hincapié

Médica Pediatra
Gastroenteróloga Infantil.
Profesora Asistente de la
Universidad de Antioquia.
E-mail: elsyse@epm.net.co

Nora Luz Yepes Palacio

Médica Pediatra
Gastroenteróloga Infantil.
Profesora Asistente de la
Universidad de Antioquia.
E-mail: norayepes@epm.net.co

Resumen

Las enfermedades por almacenamiento del glucógeno, llamadas glucogenosis, conforman un grupo de desórdenes metabólicos hereditarios, en los cuales se altera el metabolismo del glucógeno con el almacenamiento anormal del mismo en algunos órganos especialmente el hígado y el músculo.

La glucogenosis se clasifica, de acuerdo con la enzima deficiente, en doce tipos principales y algunos de ellos se diferencian en subtipos. Los tipos de glucogenosis que responden a tratamiento nutricional

son aquellos que afectan fundamentalmente el hígado, las tipo I, III, IV, VI y IX. Por alterar la función hepática, estas enfermedades producen manifestaciones clínicas similares, pero con diferente intensidad, según el tipo de enzima deficiente. La identificación de la clase de glucogenosis que afecta al paciente es de gran importancia para orientar el tratamiento, puesto que, la terapia nutricional debe plantearse de manera específica, según la vía metabólica que se altere como consecuencia de la deficiencia enzimática particular.

PALABRAS CLAVE:

Glucogenosis, dieta, hígado.

En este artículo se hace una revisión del diagnóstico, las manifestaciones clínicas y los aspectos bioquímicos

que fundamentan el tratamiento nutricional de las glucogenosis que afectan el hígado.

Diagnosis, clinical signs and biochemical aspects that base the nutritional treatment of the glucogenosis that affect the liver.

Summary

Glycogen storage diseases compose a group of inherited metabolic disorders, in which the glycogen metabolism is found disturbed, leaving as a result the abnormal storage of this substance in some organs, specially the liver and muscle.

The glycogenosis has been classified in about 12 kinds, depending on the deficient enzyme. There are five kinds that affect the liver importantly: the I, III, IV, VI and IX types. The difference or classification of the type of glycogenosis

that affects the patient is of great importance because it determines the kind of treatment required, therefore, the nutritional therapy must be planned specifically, according to particular enzymatic deficiency of each kind of glycogenosis.

This article shows some biochemistry factors which are bases for the nutritional treatment of glycogen storage diseases that affect the liver and the steps to follow for a nutritional therapy.

KEYWORDS:

Glycogenosis, Diet, Liver.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1929 Von Gierke E. describió la glucogenosis tipo I y relató la mayor parte de los signos encontrados en ésta, el conocimiento sobre la enfermedad es cada vez mayor no sólo sobre sus diferentes tipos, sino también sobre sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Hoy se sabe que las glucogenosis conforman un grupo de desórdenes metabólicos, los cuales a excepción de la deficiencia de fosforilasa quinasa, son de carácter

autosómico recesivo, en ellos se altera el metabolismo del glucógeno ya sea por incapacidad para sintetizarlo (glucogénesis), o para degradarlo a glucosa (glucogenolisis), por la deficiencia de diferentes enzimas necesarias para este metabolismo. El resultado es el almacenamiento de glucógeno en cantidad anormal o de sus metabolitos en los órganos, especialmente el hígado y el músculo esquelético, aunque según el tipo de glucogenosis, se pueden alterar otros como el corazón y el riñón.

Las glucogenosis se clasifican, según la enzima deficiente, en doce tipos 0, I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y la XI. Algunos tipos se diferencian en subtipos como la I a y b, la III a y b y la IX A, B, y C.

Los tipos I, III, IV, VI y IX afectan la función hepática en forma importante y se benefician de tratamiento nutricional. Sus síntomas se inician

en la infancia temprana y se manifiesta con hipoglucemia precoz que puede causar convulsiones, retardo en el crecimiento y hepatomegalia, además de algunas alteraciones bioquímicas concomitantes, que varían en intensidad según el tipo de glucogenosis y esto depende de la clase de enzima deficiente (1,2). Tabla 1.

TABLA 1

Resumen de las principales manifestaciones clínicas que ocurren en las glucogenosis de interés para este artículo.

Tipo de glucogenosis	Enzima deficiente	Órganos afectados	Manifestaciones clínicas
Tipo I Enfermedad de Von Gierke	Glucosa 6 fosfatasa	Hígado, riñón e intestino	El mayor problema clínico es la hipoglucemia severa con cifras de glucemia inferiores a 15 mg/dL que producen convulsiones, retardo en el crecimiento con T/E (talla para la edad) por debajo del percentil 3, tejido adiposo excesivo y tejido muscular escaso, hepatomegalia masiva, hiper-calciuria inducida por acidosis que genera osteoporosis, trombocitosis con defecto en la agregación plaquetaria que produce epistaxis espontánea y hemorragias prolongadas, aumento del lactato y cetosis inducida por la hipoglucemia, que producen acidosis. El incremento del piruvato genera mayor síntesis de Acetil coA. La hipoglucemia produce elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos, VLDL y fosfolípidos y la producción excesiva de purinas, ligada a un aumento de su catabolismo, desencadena hiperuricemia.
Tipo III Enfermedad de Cori	Desramificante: a 1-6 glucosidasa	Hígado y músculo, el corazón puede estar clínicamente afectado	En general son las mismas manifestaciones de la tipo I pero menos severas, por lo que es difícil distinguirlas en la niñez; la sintomatología por la afección hepática es prácticamente igual a la tipo I pero en ésta no se afecta el riñón, sino el tejido muscular especialmente después de la adolescencia, con miopatía crónica progresiva que debilita el músculo. Se presenta hepatomegalia que tiende a desaparecer en la adolescencia, esplenomegalia, retardo en el crecimiento; hipoglucemia generalmente menos severa que en la tipo I; las aminotransferasas séricas están elevadas, los lípidos séricos son variables, el ácido úrico generalmente está normal y no hay disfunción plaquetaria. Los sustratos para la gluconeogénesis, como el lactato, el piruvato y la alanina, pueden estar por debajo de las concentraciones normales.

Tipo de glucogenosis	Enzima deficiente	Órganos afectados	Manifestaciones clínicas
Tipo IV Enfermedad de Anderson	Ramificante: a1-4,1-6 transgluco-sidasa	Probablemente sistémica: hígado, corazón, músculo, bazo, mucosa rectal, tejido nervioso	Los bebés se ven normales al nacer pero a los pocos meses de vida presentan hepatomegalia, esplenomegalia, atrofia muscular e hipotonía, hay bajo peso y falla para crecer. Rápidamente evoluciona a falla hepática por cirrosis. Las aminotransferasas séricas están elevadas, la curva de tolerancia a la glucosa puede estar normal o con hipoglucemia leve; los bebés generalmente mueren antes de los cuatro años de vida.
Tipo VI Enfermedad de Hers	Fosforilasa hepática	Hígado	Es una forma leve de glucogenosis con manifestaciones similares a la tipo III, se presenta hepatomegalia, muy pocas veces da cetosis, por ello se considera resistente al ayuno, hay retardo leve del crecimiento, puede existir hipoglucemia leve o no presentarse, las aminotransferasas aumentan, pero son normales el ácido úrico y la función plaquetaria; el lactato y la alanina son normales o levemente bajos por ser sustratos gluconeogénicos.
Tipo IX	Fosforilasa b quinasa	Hígado y músculo	Con manifestaciones clínicas muy similares a la tipo III y VI pero menos severas, generalmente las anomalías desaparecen después de la adolescencia y siguen con buena salud. Hay hepatomegalia, falla en el crecimiento, hipotonía muscular leve, aumento de las aminotransferasas y la bilirrubina, incremento leve de colesterol, triglicéridos y lípidos totales, la glucemia puede disminuir levemente en el ayuno o conservarse normal, no hay esplenomegalia ni disfunción plaquetaria, puede presentar cetosis pero es poco frecuente, las concentraciones de ácido úrico son normales y los valores de sustratos gluconeogénicos como el lactato y la alanina están por debajo de lo normal.

En la ciudad de Medellín (Colombia) en la consulta de gastroenterología infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, atendida por profesores de la Universidad de Antioquia, se tiene un grupo de 16 pacientes con diagnóstico de glucogenosis, este diagnóstico se hizo con base en las manifestaciones clínicas de cada uno, las alteraciones bioquímicas y los hallazgos histológicos en la biopsia de hígado y/o músculo, sin embargo, por falta de técnicas de laboratorio que permitan la medición de la enzima específica que se encuentra

deficiente en cada caso, no es posible establecer con certeza el tipo de glucogenosis específico de cada paciente.

Ante esta dificultad, el personal clínico ha tratado a los diferentes pacientes con un protocolo estricto, especialmente en lo referente a la alimentación, que adopta medidas de manejo para todos, con base en las recomendaciones dietéticas para la glucogenosis tipo I. Si bien este tratamiento nutricional es adecuado para los pacientes con el tipo I, no lo es para aquellos con

los tipos III, IV, VI y IX; sin embargo a estos se les implementan las mismas medidas nutricionales por la dificultad en la clasificación, buscando que logren por lo menos evitar la hipoglucemia, pero este tratamiento no potencia la vía gluconeogénica y es incapaz de detener el deterioro muscular común en ellos y responsable de su deterioro nutricional.

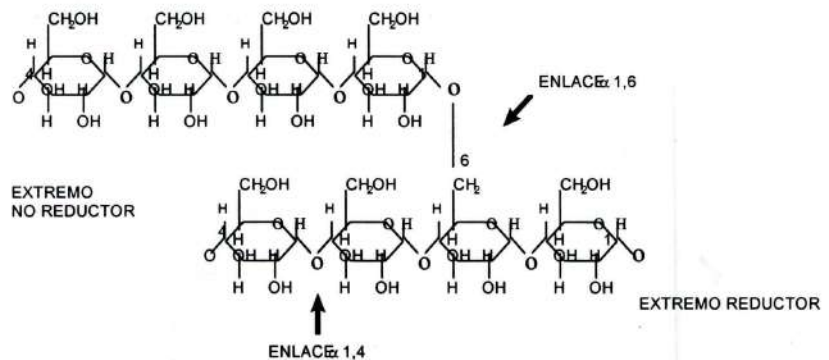
Estructura del glucógeno

El glucógeno se almacena en gránulos dentro de las células, principalmente del hígado y los músculos y sirve como fuente energética del tejido animal. El glucógeno es un homopolisacárido de la clase glucanos, que son los polímeros

de α D glucopiranososa, consta de hasta 60.000 moléculas de glucosa agrupadas en una cadena lineal de la cual se desprenden ramificaciones, la unión lineal entre dos moléculas de glucosa ocurre por la formación de enlaces glucosídicos α entre los átomos de carbono 1 y 4 (C_1 y C_4), las ramificaciones se forman por enlaces glucosídicos α entre los carbonos 1 y 6 (C_1 y C_6). Gráfica 1. Cerca de la mitad del volumen de la molécula corresponde a cadenas ramificadas que aparecen unidas a la cadena principal cada 4 a 6 unidades de glucosa, estas cadenas ramificadas le confieren al glucógeno muchos extremos no reductores que son objeto de hidrólisis por enzimas específicas.

GRÁFICA 1

Estructura molecular del glucógeno



Metabolismo del glucógeno.

Síntesis. La molécula de glucógeno tiene su origen en una proteína cebadora llamada

Glucogenina. Este cebador se forma en dos etapas, en la primera, la proteína *Glucogenina* se une, a

través de un residuo único de tirosina a una molécula de glucosa por el extremo reductor OH-1', en un enlace glucosídico. **Gráfica 2 segmento 2a.** En la segunda etapa, el cebador termina su conformación con la adición de otras siete moléculas de glucosa, donde la misma *glucogenina* actúa como catalizador de la reacción. **Gráfica 2 segmento 2b.**

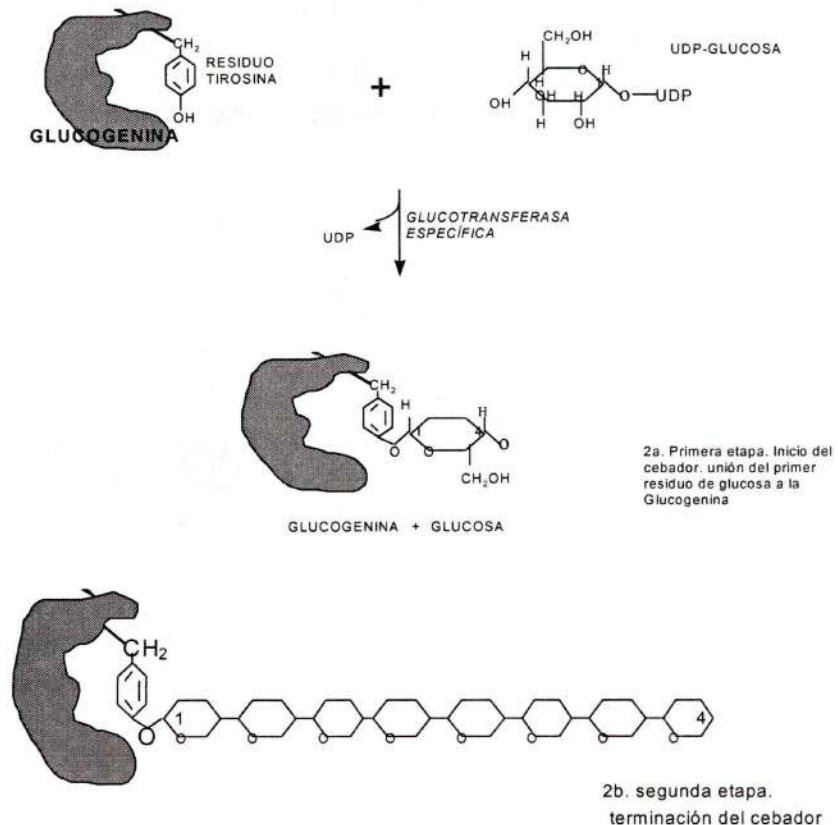
Por lo anterior, la proteína *glucogenina* no solo participa como armazón para la construcción del

glucógeno, sino como enzima, para terminar la conformación del cebador (3).

Almacenamiento. El almacenamiento del glucógeno se produce mediante la adición de unidades de glucosa al cebador de glucógeno preexistente. Primero se produce la extensión lineal del cebador y posteriormente las ramificaciones. Se necesitan tres reacciones para incorporar cada molécula de glucosa al glucógeno preexistente. En la primera, la glucosa

GRÁFICA 2

Conformación del cebador de glucógeno a partir de la *Glucogenina*, etapas de iniciación (2a) y terminación (2b).



sanguínea en la célula hepática o muscular, se fosforila a glucosa-6-fosfato por la *glucoquinasa* o la *hexoquinasa* respectivamente, y se convierte a la forma glucosa-1-fosfato, por la enzima *fosfoglucomutasa*.

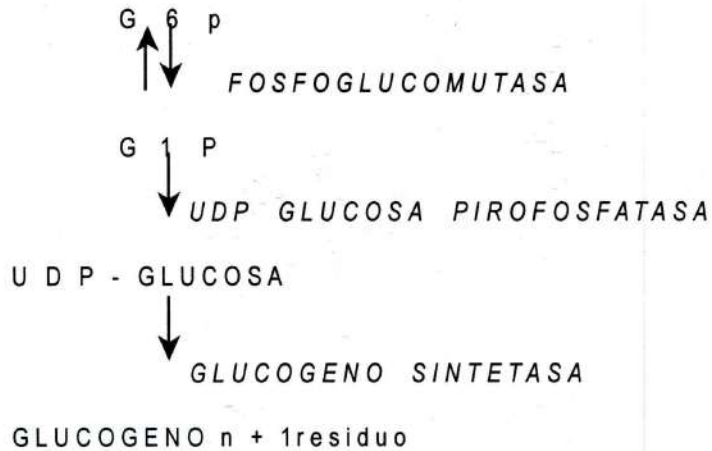
En la segunda reacción, la glucosa-1-fosfato es activada por la

uridina trifosfato para formar uridil-difosfo-glucosa (UDP-glucosa), esta reacción es catalizada por la enzima *uridildifosfogluco-pirofosforilasa* (UDPG). En la tercera reacción, la unidad glucosilo de la UDP-glucosa se transfiere, por la *glucógeno sintetasa*, al extremo no reductor de la cadena creciente mediante enlace glucosídico α 1,4.

GRÁFICA 3

Elongación lineal del cebador para el almacenamiento del glucógeno.

G6P: Glucosa 6 fosfato. G1P: Glucosa 1 fosfato.



La formación de las ramas ocurre posteriormente cuando la cadena lineal se ha elongado mínimo hasta 11 residuos de glucosa. Para esto, la enzima ramificante α 1,4: 1,6 *transglucosidasa*, transfiere segmentos de 5 a 9 residuos de glucosa al carbono 6 de otra glucosa en el interior del polímero y genera las ramificaciones con enlaces α 1,6.

Degradación. Cuando el organismo necesita glucosa, puede obtenerla mediante la degradación del

glucógeno almacenado en el hígado. La hidrólisis del glucógeno, (glucogenólisis) requiere la ruptura fosforolítica secuencial de los enlaces α 1,4 a partir de los extremos no reductores (C_4) de la cadena, reacción que es catalizada por la *glucógeno fosforilasa* que libera α D glucosa-1-fosfato. Esta enzima se detiene cuando está a cuatro residuos de glucosa del sitio de ramificación; en este punto continúa actuando la *enzima desramificante* (α 1,4-1,4 *glucantransferasa*) con actividad transferasa y glucosidasa.

La actividad transferasa traslada tres residuos de glucosa en enlace α 1,4 al extremo no reductor de una cadena ramificada próxima y expone el enlace α 1,6 a la acción de la glucosidasa (α 1,6 glucosidasa) produciendo glucosa libre.

El resultado final de la acción de estas dos enzimas es la degradación completa del glucógeno a glucosa-1-fosfato y glucosa libre. La glucosa-1-fosfato se convierte en glucosa-6-fosfato por una isomerización en la que interviene la *fosfoglucomutasa* y finalmente, a partir de la glucosa-6-fosfato generada en esta vía o en la vía de la gluconeogénesis, se obtie-

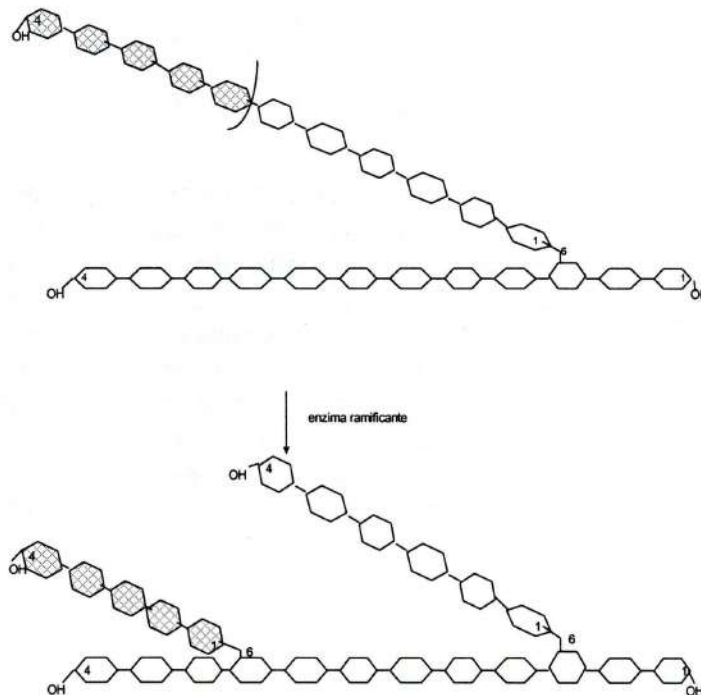
ne glucosa libre por acción de la *glucosa 6 fosfatasa*.

Alteraciones del metabolismo del glucógeno

Las enzimas deficientes en cada tipo de glucogenosis interrumpen el ciclo de la síntesis o el de la degradación del glucógeno generando la utilización de vías alternas y una serie de alteraciones metabólicas. En la gráfica 7 se aprecian las reacciones que catalizan cada una de las enzimas responsables de los tipos de glucogenosis que afectan el hígado.

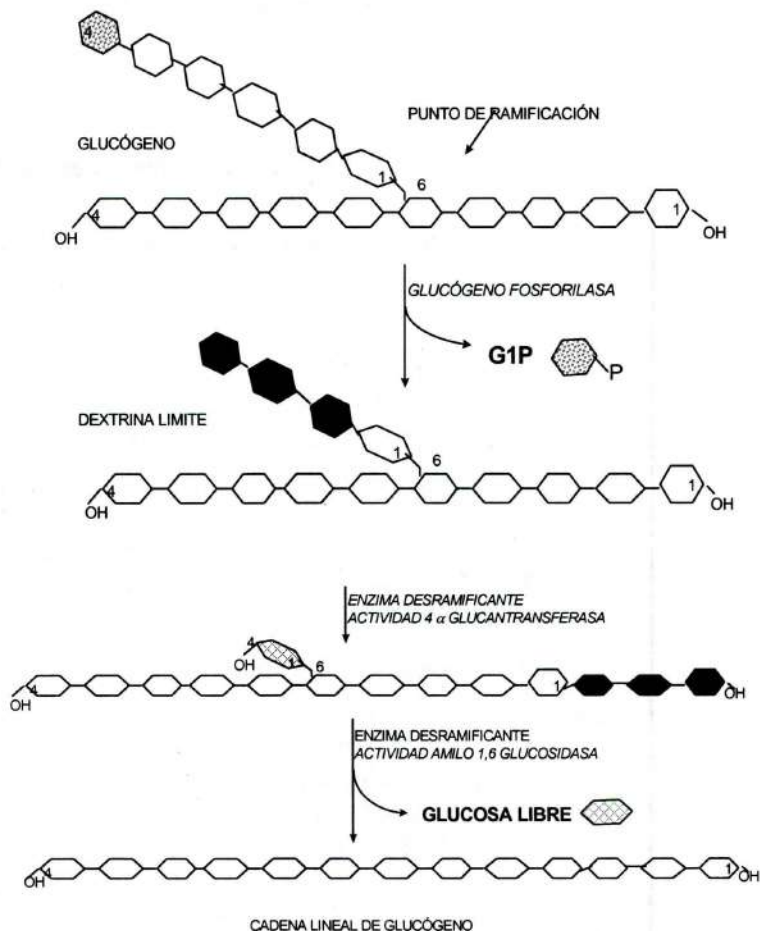
GRÁFICA 4

Formación de ramificaciones por la enzima ramificante (α 1,4-1,6 transglucosidasa).



GRÁFICA 5

Degradación del glucógeno (glucogenolisis). G1P: *Glucosa-1-fosfato*.
G6P: *Glucosa-6-fosfato*.



La glucogenosis tipo I se presenta por deficiencia de la enzima *glucosa 6 fosfatasa*, codificada por el gen G6P localizado en la región 17 del brazo largo del cromosoma 21. Se han reportado por lo menos 16 mutaciones que explican la inactividad de esta enzima (4,5,6,7,8), necesaria para liberar glucosa al torrente sanguíneo a partir de la glucosa 6 fosfato producida tanto

en la vía de la glucogenolisis como de la gluconeogénesis. Como la deficiencia de esta enzima afecta estas dos vías metabólicas se considera la forma más severa de glucogenosis.

En las formas III, IV, VI y IX de glucogenosis, que también afectan la función hepática, está alterado el metabolismo del glucógeno pero no la

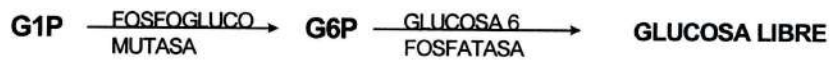
El paciente con sospecha clínica de glucogenosis es aquel niño que presenta hepatomegalia, facies angelical o de muñeca, hipotonía y a veces convulsiones

gluconeogénesis. En el tipo III hay deficiencia de la enzima *desramificante*, indispensable en la hidrólisis de los enlaces α 1-6 para producir glucosa. El gen AGL, que se localiza en el cromosoma 1, codifica no

sólo la forma hepática de la enzima sino también la muscular. La mutación puede afectar tanto la porción proteica con actividad transferasa como la porción proteica con actividad glucosidasa (9).

GRÁFICA 6

Conversión de la glucosa-1-fosfato en glucosa libre.



En el tipo IV hay deficiencia de la enzima ramificante (α 1,4-1,6 *transglucosidasa*) que actúa en la síntesis del glucógeno. Diferentes tipos de mutación alteran la expresión del gen GBE que codifica esta enzima (10,11).

La enzima deficiente en la glucogenosis tipo VI, es la *glucógeno fosforilasa hepática* que inicia la glucogenólisis para la liberación final de glucosa-1-fosfato. Esta enzima es codificada por dos genes estructurales diferentes, uno de ellos ligado al cromosoma X; varias mutaciones en el gen PYGL explican la deficiencia enzimática de estos pacientes (12,13).

La deficiencia de la enzima *fosforilasa b quinasa hepática*, que activa la *glucógeno fosforilasa* para iniciar la glucogenólisis, es la responsable de la acumulación del glucógeno en la tipo IX, cuyas manifestaciones clínicas son similares a las tipo III y VI pero menos severas.

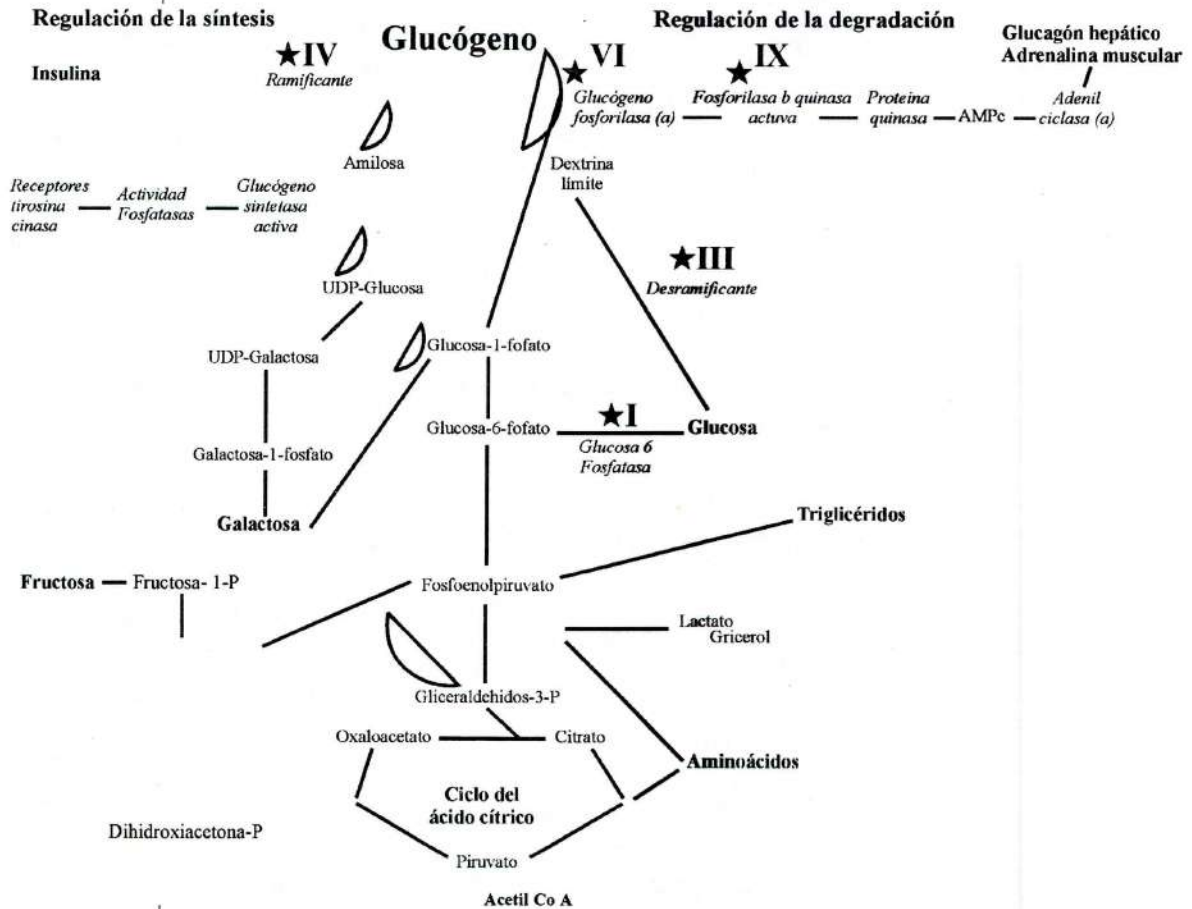
Diagnóstico

El paciente con sospecha clínica de glucogenosis es aquel niño que presenta hepatomegalia, facies angelical o de muñeca, hipotonía y a veces convulsiones. La ecografía abdominal demuestra la hepatomegalia y permite observar algunas características sugestivas de la alteración como son refringencia del tejido y cambios en su ecogenicidad, además los riñones se encuentran alterados en algunos tipos de glucogenosis.

Los exámenes o pruebas de laboratorio necesarias para establecer el diagnóstico son: glucemia en ayunas, pH y gases arteriales, pH urinario y citoquímico de orina, cuerpos cetónicos en sangre y orina después de seis horas de ayuno, ácido úrico en sangre, colesterol y triglicéridos séricos, aminotransferasas, electroforesis de proteínas, ácido láctico, y recuento de plaquetas. Las alteraciones en

GRÁFICA 7

Alteración de algunas vías metabólicas en glucogenosis



estas pruebas bioquímicas son frecuentes en los diferentes tipos de glucogenosis, y aunque presentan variación en su severidad, la relación con las manifestaciones clínicas permiten una aproximación al diagnóstico, mas no una clasificación específica.

Otras pruebas útiles para diagnosticar los tipos de glucogenosis que afectan el tejido muscular son la creatin fosfoquinasa y la velocidad

de conducción. Los resultados alterados indican la necesidad de hacer biopsia de tejido hepático y muscular para comprobar el grado de alteración de estos y de ser posible evaluar la actividad de las enzimas que se sospecha están alteradas.

La clasificación en tipos es de gran importancia porque determina las alteraciones metabólicas y orgánicas que se presentarán en el paciente,

explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad, define el tratamiento médico y nutricional, permite predecir la evolución, el tipo de complicación esperada y el pronóstico del paciente; por lo anterior, es fundamental hacer un diagnóstico temprano y preciso no sólo del evento general, la glucogenosis, sino del tipo específico con el fin de ofrecer el tratamiento oportuno y pertinente al paciente, que le permita controlar la sintomatología y retrasar o evitar la aparición de trastornos propios de la enfermedad.

La prueba con glucagón se utiliza como una aproximación a la clasificación entre los tipos I, II y IV, evalúa la respuesta metabólica al estímulo desencadenado por su aplicación vía intravenosa o intramuscular a dosis entre 30 y 100 µg/kg de peso; se determina el aumento en las cifras de glucemia a los 15, 30, 45 y 60 minutos, teniendo como punto de partida una determinación basal de glucemia después de ayuno de al menos tres o cuatro horas. En los individuos sanos este estímulo produce aumento de 3 a 4 mmol/L en la cifra de glucemia entre 10 a 20 minutos después del estímulo, sin producir aumento en la concentración de lactato; en los casos de glucogenosis se aumenta la producción de lactato y no se incrementa la concentración de la glucosa en sangre.

La biopsia hepática y muscular permite hacer una clasificación aproxi-

mada solamente en los tipos I, III, IV y VI. La presencia de tejido fibroso en la biopsia hepática ya sea en bandas o determinando la aparición de nódulos, sugiere glucogenosis III, IV ó VI. En la glucogenosis I se observan los hepatocitos con glucógeno y degeneración grasa o esteatosis en mayor o menor grado, sin fibrosis. La alteración histológica en el tejido muscular con acúmulo de glucógeno en los haces musculares y fibrosis, se observa con mayor frecuencia en los tipos III y IX; estos criterios histológicos se aplican para hacer una clasificación aproximada.

La clasificación definitiva se establece con certeza, mediante el estudio enzimático del tejido hepático y/o muscular que demuestra además de la acumulación del glucógeno, la deficiencia de la enzima específica, algunas de estas determinaciones se han hecho en Colombia, más concretamente en Bogotá (14).

El avance en las técnicas de ingeniería genética y el conocimiento de las bases genéticas de esta enfermedad permiten, hacer diagnósticos con técnicas moleculares seguras y no invasivas, que posibilitan la clasificación no solo por tipo sino por subtipo. Con estos métodos, actualmente es posible diferenciar por ejemplo, la Glucogenosis tipo IIIa de la IIIb y hacer diagnóstico prenatal de la tipo IV (15,16). Desafortunadamente en Colombia aún no se cuenta con estas técnicas de diagnóstico.

*dietas diferentes
según el tipo de
glucogenosis*

Tratamiento nutricional de la glucogenosis

Aunque desde 1929 Von Gierke E. describió la glucogenosis tipo 1 y en 1952 los esposos Cori describieron la glucogenosis tipo III sólo hasta la década de los 70, época en la cual se avanzó en la identificación de otros tipos de la enfermedad (17,18), se lograron adelantos significativos en el tratamiento sintomático, con la administración nocturna de nutrientes por medio de sonda intragástrica (19). Por esta misma época se recurrió al tratamiento quirúrgico, la derivación portal, para mejorar el aporte de glucosa al hígado y aumentar el flujo sanguíneo, pero los resultados no fueron satisfactorios, su beneficio no fue duradero, pues al cabo de tres o cuatro años perdía su efecto (20, 21), por ello se abandonó posteriormente.

En los años 80 se dieron los mayores avances en el conocimiento de otros tipos de glucogenosis (22) y se inició el estudio sistemático de un adecuado tratamiento nutricional para su control. El conocimiento de las diferentes rutas metabólicas, llevó a la utilización de dietas con alimentos de degradación lenta, (carbohidratos complejos como almidones), que facilitarían la hidrólisis lenta y la absorción paulatina de la glucosa, se enfatizó en la conveniencia de la suplementación con almidón crudo para los tipo I y III (23, 24, 25, 26, 27). En esta década se planteó por primera vez, la necesidad de dietas diferentes según el tipo de glucoge-

nosis, así algunos investigadores empezaron a sugerir la dieta hiperprotéica para los pacientes con el tipo III (28, 29, 30).

En los años 90 las investigaciones se orientaron a evaluar la efectividad de los tratamientos médicos y nutricionales hasta entonces propuestos (31). Así, se comprobó la eficacia de la suplementación con almidón crudo en la tipo I para niños mayores de ocho meses (32), acompañada de dieta hiperglúcida, libre de galactosa y fructosa (1); se ratificó la utilidad de la alimentación intragástrica nocturna, especialmente en menores de ocho meses y se evaluó la conveniencia de dieta hiperprotéica y fraccionada para los tipos III, IV, VI y IX (2, 28). Adicionalmente, se reconoció el trasplante hepático como alternativa terapéutica para pacientes con glucogenosis tipo IV, siempre y cuando no exista alteración cardíaca y para aquellos con los tipos I y III que no presentan mejoría con el tratamiento dietético. Cabe señalar que el trasplante hepático es hoy la única opción terapéutica cuando la enfermedad ha progresado a adenoma (33) y se sabe que para algunos tipos como la II, no hay hasta el momento tratamiento médico ni nutricional efectivo(1).

Actualmente se considera que el objetivo primordial del tratamiento nutricional es conservar la gluцемia en límites normales, garantizar sustratos capaces de mantener la homeostasis de la glucosa y su utilización en los diferentes órganos, para permitir el desarrollo físico y

*La alternativa
para evitar la
hipoglicemia
nocturna es la
terapia con dosis
orales de
almidón crudo*

neurológico normal (34, 35, 36, 37).

El manejo nutricional actual de las glucogenosis se fundamenta en las vías metabólicas que se alteran en los diferentes tipos, por ello se plantean fundamentalmente dos clases de dietas:

Dieta Hiperglúcida: Se recomienda para pacientes con glucogenosis tipo I, en ellos hay impedimento para obtener glucosa tanto por la vía de la glucogenólisis como de la gluconeogénesis. Con esta dieta se busca mantener la concentración de glucosa sanguínea lo más cerca a la normal, asegurando una fuente constante de glucosa exógena y evitando la acumulación de glucógeno en el órgano afectado.

En la glucogenosis tipo 1, se emplea para todas las edades, una dosis alta de carbohidratos, del 60 al 70% del valor calórico total (V.C.T.); el aporte de proteína es normal, entre el 10 y 15%; y la grasa del 20 al 25%. En este tipo de glucogenosis se deben suministrar carbohidratos complejos como maltodextrinas o polímeros de glucosa (almidón crudo o Maizena®), dieta fraccionada y libre de todos los nutrientes implicados en un mayor almacenamiento de glucógeno como fructosa y galactosa ya que estos azúcares son metabolizados a glucosa-6-fosfato y podrían acumularse como glucógeno por la deficiencia de glucosa 6 fosfatasa.

En los niños menores de un año se recomienda utilizar infusión continua por sonda intragástrica duran-

te la noche con una fórmula láctea libre de sacarosa y lactosa. Se puede empezar la terapia con sonda intragástrica en el hospital, con un flujo inicial de 7 a 9 mg/Kg/min y una vez alcanzada la normoglicemia continuar en casa con un flujo de 4 a 6 mg/Kg/min. Durante el día se debe ofrecer al niño una dieta fraccionada, cada 2 a 3 horas, la primera porción en la mañana inmediatamente se descontinúe la alimentación con sonda para evitar caídas súbitas de la glucemia.

En los niños mayores de un año se puede empezar el desmonte de la alimentación intragástrica nocturna con un estricto seguimiento que permita, constatar la habilidad para mantener la normoglicemia por la vía oral. La alternativa para evitar la hipoglicemia nocturna es la terapia con dosis orales de almidón crudo que, por ser lentamente hidrolizado, provee una reserva intestinal continua de glucosa. Las dosis de almidón recomendadas son de 2 g/kg de peso, 4 a 6 veces al día, con una de las dosis en la noche para reemplazar el uso de sonda, intragástrica nocturna, siempre y cuando se mantenga la glucemia por encima de 70 mg/dL.

La eliminación de galactosa implica suprimir el consumo de leche y sus derivados, la supresión de la fructosa conlleva la eliminación de las frutas y las verduras y la eliminación de la sacarosa restringe el consumo de azúcares y dulces. La supresión de estos grupos de alimentos puede hacer la dieta insuficiente en fibra y algunos micronutrientes

En niños menores de un año la necesidad de una alimentación frecuente implica el uso de fórmulas lácteas sin sacarosa

como el calcio, cinc, fósforo y vitaminas del complejo B y C que deben suplementarse.

Dieta hiperproteica: Tradicionalmente se ha usado la dieta hiperglúcida con el suplemento de almidón crudo para los pacientes con glucogenosis tipo III; con esta dieta los pacientes son capaces de mantener la normogluceemia, sin embargo no se mejoran la hepatomegalia, ni la falla del crecimiento, ni la debilidad muscular. El consumo excesivo de carbohidratos puede estar contraindicado en este tipo de enfermedad porque puede aumentar el depósito de glucógeno. Ante la deficiencia de enzima desramificante el glucógeno sólo puede degradarse parcialmente hasta fragmentos que actúan como irritantes del tejido, lo cual interfiere con la función celular normal.

Igual que en la glucogenosis tipo III, los tipos IV, VI, y IX sólo tienen afectada la vía de la glucogenólisis y la normogluceemia también depende de la vía gluconeogénica. Por lo anterior, estas patologías pueden beneficiarse de un tratamiento nutricional hiperprotéico como en el caso de la glucogenosis tipo III, lo que permite el consumo de una dieta con menos restricciones que la de la glucogenosis tipo I, con mejor aceptación y mayor adherencia por parte del paciente y su familia.

El objetivo con este tratamiento nutricional es proveer sustratos para la gluconeogénesis y compensar por esta vía la falta de liberación de glucosa por la inhibición de la glucogenólisis. Por lo anterior, estos tipos

de glucogenosis evolucionan mejor con una dieta rica en proteínas más que en carbohidratos. Esta terapia minimiza el desgaste muscular que se produce por el uso de aminoácidos endógenos para la gluconeogénesis, previene la acumulación de fragmentos de glucógeno, mejora la función hepática y disminuye la hipertrigliceridemia.

La dieta de estos pacientes debe cubrir los requerimientos energéticos para la edad, con una distribución del aporte calórico de 30% de grasa; moderadamente hipoglúcida, 40-45% del V.C.T.; y con un aporte de proteína del 25% del V.C.T.; sólo se elimina la sacarosa y con ella los dulces y postres, pero admite el consumo de frutas, verduras y lácteos.

En niños menores de un año la necesidad de una alimentación frecuente implica el uso de fórmulas lácteas sin sacarosa cada 2 a 3 horas durante el día y alimentación intragástrica nocturna rica en proteínas. Cuando el niño es capaz de mantener durante seis horas niveles de glucosa sanguínea postprandial mayores a 70 mg/dL, o cuando es imposible instalar sondas para alimentación nocturna, se recomienda una entrecomida alta en proteína durante la noche, que aunque no es tan efectiva como la infusión continua, puede lograr el control de la hipogluceemia; también se puede usar una dosis de almidón en la noche. Durante la primera hora de desmonte de la alimentación por sonda, se debe ofrecer una comida alta en proteína.

En los niños mayores de un año debe mantenerse la dieta fraccionada, con comidas ricas en alimentos fuente de proteínas como lácteos, carnes, quesos y leguminosas. En el día las entrecomidas con preparaciones de alta densidad proteica reemplazan el uso de almidón crudo (Maizena®), que también debe ofrecerse mínimo una vez durante la noche.

Conclusión

El manejo nutricional de los pacientes con enfermedades por almacenamiento del glucógeno se fundamenta en la alteración de las vías metabólicas que permiten el suministro adecuado y constante de glucosa al torrente sanguíneo. Su efectividad depende de la determinación precisa de la deficiencia enzimática que tenga cada uno, ya que esto permitiría seleccionar el tipo de dieta más benéfica para el paciente. Carecer de las técnicas de laboratorio necesarias para tales determinaciones perpetúa el uso de la dieta recomendada para

glucogenosis tipo I por parte de aquellos pacientes tipo III, IV, VI y IX, en los cuales la gluconeogénesis es fuente primaria de glucosa. Lo anterior implica que estos pacientes se priven de la terapia apropiada, que se sometan, en muchos casos sin necesidad, a suplementación con almidón crudo, que su alimentación sea muy restringida por la eliminación de nutrientes, como la galactosa y la fructosa que se encuentran principalmente en leche, quesos, yogur, kumis, frutas y verduras, que hacen de su dieta una fuente insuficiente de micronutrientes.

Suministrar la dieta hiperprotéica en las glucogenosis diferentes a la tipo I permite el retorno del paciente a un patrón alimentario más cercano a sus hábitos y costumbres. Además, el aumento del aporte de proteínas permite la preservación de la masa muscular esquelética, contribuye a mejorar el estado nutricional y posibilita la adquisición de mayor fuerza muscular y capacidad de trabajo físico con lo cual se logra una mejor calidad de vida.

Referencias

1. Hers HG. Glycogen storage diseases. En: Sugar in nutrition. *Nestle Nutr Works Ser.* New York. 1991; p. 25:249-259.
2. Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric clinical gastroenterology.* 4 ed. St Louis: Mosby, 1995. p.838-848.
3. Horton R, Moran L, Ochs R, Rawn D, Scrimgeour G. La síntesis del glucógeno y la degradación del glucógeno requieren vías diferentes. En: *Bioquímica.* México: Prentice-Hall Hispanoamericana, 1995. p.15,5-15,7.

4. Akanuma J, Nishigaki T, Fujii K, Matsubara Y, Inui K, Takahashi K et al. Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. *Am J Med Genet* 2000;91:107-112.
5. Chevalier-Porst F, Bozon D, Bonardot A-M, Bruni N, Mithieux G, Mathieu M et al. Mutation analysis in 24 French patients with glycogen storage disease type 1^a. *J Med Genet* 1996;33:358-360.
6. Lei KJ, Shelly LL, Lin B, Sidbury J B, Chen YT, Nordlie R C et al. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene are associated with glycogen storage disease types 1a and 1aSP but not 1b and 1c. *J Clin Invest* 1995;95:234-240.
7. Lei KJ, Shelly L L, Pan CJ, Sidbury J B, Chou JY et al. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science* 1993;262:580-283.
8. Seydewitz H H, Matern D. Molecular genetic analysis of 40 patients with glycogen storage disease type Ia: 100% mutation detection rate and 5 novel mutations. *Hum Mutat* 2000;15:115-116.
9. Shen J, Bao Y, Liu H M, Lee P, Leonard J V, Chen YT et al. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest* 1996;98:352-357.
10. Bao Y, Kishnani P, Wu JY, Chen YT. Hepatic and neuromuscular forms of glycogen storage disease type IV caused by mutations in the same glycogen-branching enzyme gene. *J Clin Invest* 1996;97:941-948.
11. Bruno C, DiRocco M, Lamba L D, Bado M, Marino C, Tsujino S, Shanske S. A novel missense mutation in the glycogen branching enzyme gene in a child with myopathy and hepatopathy. *Neuromusc Disord* 1999;9:403-407.
12. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI (Hers disease). *Am J Hum Genet* 1998;62:785-891.
13. Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, Francomano CA, Biesecker L G. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Molec Genet* 1998;7:865-870.
14. Barrera L, Algarín C, Rodríguez F, Bermúdez M, Sandoval H, Donados MI. Diagnóstico clínico-bioquímico de la enfermedad de Pompe. *Acta Méd Colomb* 1993;18:172-176.
15. Shen J, Liu HM, Bao Y, Chen YT. Polymorphic markers of the glycogen debranching enzyme gene allowing linkage analysis in families with glycogen storage disease type III. *J Med Genet* 1997;34: 4-8.
16. Brown BI, Brown DH. Branching enzyme activity of cultured amniocytes and chorionic villi: prenatal testing for type IV glycogen storage disease. *Am J Hum Genet* 1989,44:378-381.
17. Fernandez J, Koster JF, Grose FA, Sorgedraeger N. Hepatic phosphorylase deficiency, its differentiation from other hepatic glycogenoses. *Arch Dis Childh* 1974;49:186-191.
18. Rodney Howel, R. The glycogen storage diseases. En: Standbury, JB, Fredrickson, DS, Wyngaarden, JB. *The metabolic bases of inherited diseases*. New York: McGraw Hill Book Co, 1978. p.137-157.

19. Greene HL, Slonim AE, O'Neill J, Ajr Burr IM. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type 1 glycogen-storage disease. *New Engl J Med* 1976;294:423-425.
20. Borowitz SM, Greene HL, Gay JC, Neblette W. Comparison of dietary therapy and portacaval shunt in the management of a patient with type Ib glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;16:635-639.
21. Starzl, TE. Portal derivation in glycogen storage disease. *Surgery* 1969;65:504
22. Lerner A, Iancu T, Bashan N, Potashnik R, Moses S. A new variant of glycogen storage disease; type IX c. *Am J Dis Child* 1982;136:406-410.
23. Solomons N. Diet and glycogen storage diseases. *Clinical Nutrition*. 1985;4:97-102.
24. Borowitz SM, Greene HL. Cornstarch therapy in a patient with type III glycogen storage disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1987;6:631-634.
25. Ullrich K, Schmidt H, Teeffelen-Heithoff A. Glycogen storage disease type I and III and piruvate carboxilase deficiency: result of long-term treatment with uncooked cornstarch. *Acta Paediatr Scand* 1988; 7:531-535.
26. Schwenk F, Haymond MW. Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I. *New Engl J Med* 1986;314:682-685.
27. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *New Engl. J. Med* 1984;310:171-175.
28. Slonim AE, Coleman RA, Moses S. Myopathy and growth failure in debrancher enzyme deficiency: improvement with high-protein nocturnal enteral therapy. *J Pediatr* 1984;105:906-911.
29. Slonim A E, Coleman R A, Moses S. Amino acid disturbances in type III glycogenosis: differences from type I glycogenosis. *Metabolism* 1983; 32: 70-74.

**SEGUNDO COLOQUIO NACIONAL Y
PRIMERO INTERNACIONAL DE
INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y
NUTRICIÓN**

Medellín Agosto 8 y 9 del 2002

ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA
**ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**Informes: cian@pajos.udea.edu.co
Teléfono: 425-92-31**