

Colección **Ciencias de la salud**

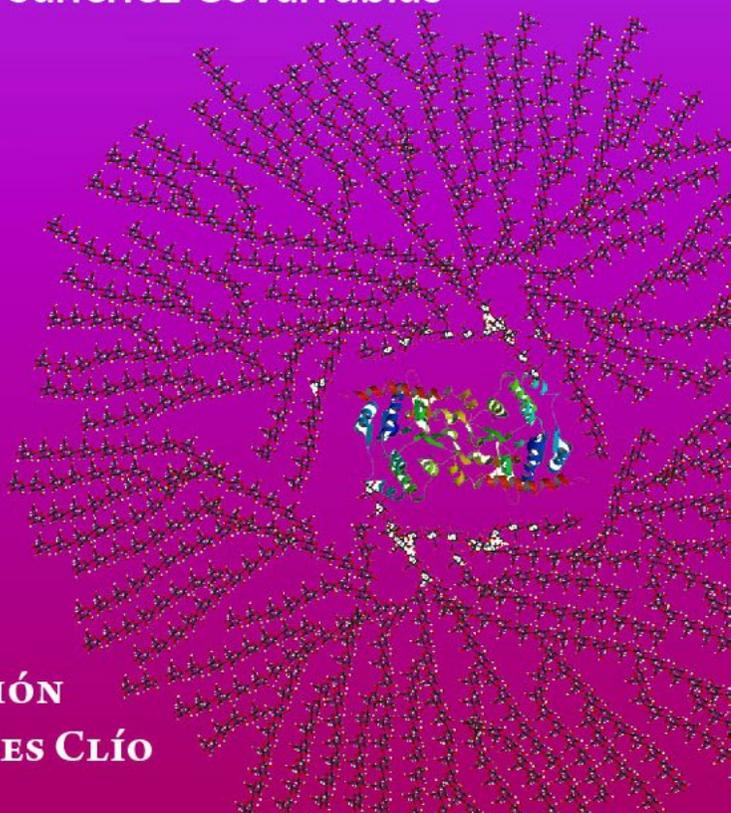
MANUAL CLÍNICO DE LAS GLUCOGENOSIS

Alberto **Molares-Vila**

Miguel **Carnero Gregorio**

Alberte **Corbalán Rivas**

Mariana **Sánchez Covarrubias**



**FUNDACIÓN
EDICIONES CLÍO**

MANUAL CLÍNICO DE LAS GLUCOGENOSIS

Alberto Molares-Vila

<https://orcid.org/0000-0003-2431-252X>

Miguel Carnero Gregorio

<https://orcid.org/0000-0001-8902-1024>

Alberte Corbalán Rivas

<https://orcid.org/0000-0002-4399-0337>

Mariana Sánchez Covarrubias

<https://orcid.org/0000-0001-6683-5121>

Fundación Ediciones Clío

Maracaibo – Venezuela 2023

MANUAL CLÍNICO DE LAS GLUCOGENOSIS

Alberto Molares-Vila, Miguel Carnero Gregorio, Alberte Corbalán Rivas, Mariana Sánchez Covarrubias (autores)

@Fundación Ediciones Clío

Febrero 2023

Provincia de Pontevedra, España - Maracaibo, Venezuela

1ª edición digital



ISBN: 978-980-7984-59-1

Registro general de la propiedad intelectual

Número de asiento registral: 03 / 2019 / 869

Diseño de portada: Julio César García Delgado

Esta obra está bajo licencia: [Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



Las opiniones y criterios emitidos en el presente libro son exclusiva responsabilidad de los autores

Manual clínico de las glucogenosis./ Alberto Molares-Vila, Miguel Carnero Gregorio, Alberte Corbalán Rivas, Mariana Sánchez Covarrubias (autores)

—1ª edición— Provincia de Pontevedra (España) - Maracaibo (Venezuela): Fundación Ediciones Clío. 2023.

136p.; 22 cm

ISBN: 978-980-7984-59-1

1. Glucógeno; 2. Glucogenosis; 3. Pompe; 4. Von Gierke; 5. McArdle..

La Fundación Ediciones Clío constituye una institución sin fines de lucro que procura la promoción de la ciencia, la cultura y la formación integral dirigida a grupos y colectivos de investigación. Nuestro principal objetivo es el de difundir contenido científico, humanístico, pedagógico y cultural con la intención de fomentar el desarrollo académico, mediante la creación de espacios adecuados que faciliten la promoción y divulgación de nuestros textos en formato digital. La Fundación, muy especialmente, se abocará a la vigilancia de la implementación de los beneficios sociales emanados de los entes públicos y privados, asimismo, podrá realizar cualquier tipo de consorciado, alianza, convenios y acuerdos con entes privados y públicos tanto de carácter local, municipal, regional e internacional.

Las glucogenosis (en inglés GSD o “glycogen storage diseases”) constan de 19 enfermedades hereditarias causadas por el mal funcionamiento de una o más enzimas involucradas en la síntesis o degradación del glucógeno y se caracterizan por depósitos o tipos anormales de glucógeno en los tejidos. De frecuencia muy baja, se consideran enfermedades raras. A excepción del tipo IX ligado al cromosoma X, se heredan con un patrón autosómico recesivo. Este manual es una compilación de la documentación científica que se conoce a nivel internacional, para las glucogenosis de mayor prevalencia, pero que pocas veces se encuentra traducida al español, por lo que está dirigida al mundo hispanohablante tanto de profesionales de la salud como a afectados y sus familias. Toda la información aquí recogida ha sido extraída de bibliografía científica generada por diversos grupos de investigación, de distinta procedencia, y también de la experiencia de pacientes expertos en dichas patologías.

Atentamente;

Dr. Jorge Fyrmark Vidovic López

<https://orcid.org/0000-0001-8148-4403>

Director Editorial

<https://www.edicionesclio.com/>

ÍNDICE

Preámbulo.....	9
Prólogo	11
Bioquímica y metabolismo del glucógeno.....	15
Bases fisiopatológicas	35
Sintomatología y diagnóstico.....	47
Aspectos nutricionales de las glucogenosis.....	79
Guía del espectro bio-psicosocial.....	99
Tratamiento farmacológico de las glucogenosis.....	111
Perspectivas futuras	119
Conclusiones	123
Agradecimientos	125
Bibliografía	127

PREÁMBULO

Este manual nace con la pretensión de aportar y resolver un grupo de carencias de conocimiento, compilando la documentación científica de la que se tiene actualmente conocimiento a nivel internacional para las glucogenosis de mayor prevalencia, que bajo nuestra experiencia clínico-investigadora y de contacto con pacientes, se han basado más en aportar un enfoque resolutivo de situaciones agudas, estabilización y seguimiento de sus parámetros analíticos, facilitando así al personal facultativo una guía para el seguimiento del paciente durante el desarrollo de cada evento clínico que le afecte. De este modo, se busca un tratamiento del paciente diferenciado, desde el punto de vista clínico, del resto de factores fundamentales e influyentes de su entorno, a lo largo de todo su desarrollo vital.

Los autores decidimos publicar este manual en español, para toda la comunidad internacional hispanohablante, orientado tanto para el personal sanitario como para los afectados y sus familias, pensando en la necesidad actual de una información completa y veraz, al alcance de quienes tienen más dificultades con otros idiomas.

Los autores de este manual clínico, así como sus colaboradores, pretenden promover un cambio de paradigma en el abordaje de las glucogenosis, remarcando la necesidad de que se creen equi-

pos multidisciplinares, en el que todos los profesionales que van a tener relación y/o contacto estrecho con el paciente afectado, durante sus diferentes fases de desarrollo a lo largo de su vida, posean unas directrices claras para un correcto abordaje, tanto del afectado como de su entorno social y familiar.

Sólo si se aplican los más altos estándares de asistencia integral, de innovación, investigación, divulgación y empoderamiento de las personas afectadas, se logrará fomentar su autonomía y una mejor calidad de vida como ejes principales. Además, la implementación de nuevas estrategias y la rotura de inercias ayudarán a alcanzar un claro objetivo común:

ATENDER Y ABORDAR DESDE UN PUNTO DE VISTA HOLÍSTICO LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES Y SU ENTONO A LO LARGO DE TODO SU CICLO VITAL.

Confiamos en que sea de su interés.

Los autores.

PRÓLOGO

Las enfermedades crónico-degenerativas hoy en día rebasan, sin duda, las expectativas de todo profesional dedicado al trabajo de la medicina.

Existe poca información que sea sencilla y práctica, tanto para el profesional, como para el paciente, que es quien más necesita saber de su padecimiento. Creemos sin duda, este será un manual que venga a romper con el velo que impide al doliente ver a través de las palabras de su profesional de elección, sobre la verdadera causa de su padecimiento; y más que otra cosa, éste sea informado de qué manera puede manejar mejor dicha desorganización metabólica.

Enhorabuena por el presente Manual Clínico de la Glucogenosis, que viene a atender problemas derivados de las mismas, favoreciendo el tratamiento nutricional en el área médica y aún más allá, apoyando a las personas que lo padecen, con explicaciones sencillas, inteligibles y capaces de dar esperanza.

Aunque las Glucogenosis son realmente unas enfermedades poco frecuentes, sus consecuencias justifican todos los esfuerzos que se lleven a cabo, para ofrecer a los pacientes un manejo de su enfermedad con resultados óptimos y oportunos, en cualquiera de sus TIPOS Y DIMENSIONES en que esta se manifieste.

Es por ello mi reconocimiento a los involucrados en este proyecto: mi entrañable, inquieta y talentosa hija, Licenciada en Nutrición, Dña. Mariana Sánchez Covarrubias, y sus compañeros de barco el Dr. Miguel Carnero Gregorio, el Dr. Alberto Molares-Vila y el Graduado en Enfermería, D. Alberte Corbalán Rivas. Todos ellos tuvieron a bien revisar investigaciones y, basados en su experiencia profesional, han dado a luz el presente manual, con la finalidad de que todo paciente con algún otro desorden metabólico que tenga relación con la síntesis de enzimas que contribuyan finalmente a la conversión y buena utilización de la glucosa como fuente de energía, tenga a la mano de una forma sencilla y practica un documento que le oriente sobre su problemática y dificultad para la conservación de la homeóstasis orgánica.

No ha sido nada sencillo dar forma y coherencia, de manera que el conocimiento que éste brinda, pueda ser legible e inteligible para cada caso en particular, atendiendo al desorden metabólico que se trate. Sobre manera porque, en la mayoría de las ocasiones, el paciente que llega a la consulta particular o institucional ya ha pasado por muchas manos de facultativos que ven solo la enfermedad y sintomatología y no ven al paciente de forma integral; olvidándose de la clínica tradicional y la buena anamnesis.

Por lo anterior me atrevo a decir que, todos aquellos que vivimos de la práctica médica, debemos anteponer la famosa frase que nos habla de “tener enfermos y no enfermedades” y con ello dejar de hacer sólo recetas de cocina a este tipo de pacientes, que lo que verdaderamente necesitan es una buena atención con conocimiento de causa. De forma muy particular, creemos necesario que cada responsable de dar atención médica dirigida a cualquier tipo de paciente con niveles elevados de glucosa en sangre, hiperlipidemia, hiperuricemia, neutropenia, problemas intestinales, etc., puede estar avisándonos de un desorden metabólico.

Por tal motivo, este manual viene a representar un agujijón para permanecer alerta y atentos, principalmente para que los facultativos nos demos cuenta que no todo lo que brilla es oro, así como que, no todo aquel que posee un desequilibrio metabólico rela-

cionado con hipoglicemia o hiperglicemia se trate como paciente diabético; entendiendo que cualquiera de ellos puede convertirse en crónico y degenerativo, con consecuencias desastrosas para su salud. La ciencia nunca ha sido estática, y aunada a ella, dos ramas importantísimas que forman el núcleo central de este Manual, la bioquímica, hermana cercana de la medicina y la nutrición, esta última íntimamente relacionada con cada caso en particular de los desórdenes metabólicos y tipo de Glucogenosis que se trate.

De ahí la necesidad anamnésica aunada a un buen escrutinio físico-clínico en cada paciente que nos llega a la consulta. Solo de esta manera estaremos en condiciones de ofrecerle la mejor opción médica y/o nutricional, con la certeza que hemos hecho un diagnóstico correcto a su desorden metabólico y ofreciendo ventajas a nuestro paciente para superar su padecimiento de forma sencilla y segura.

Entendiendo con ello, que muy probablemente nuestro paciente nos llegue con daños irreversibles, pero que nos percatemos que no todo se alivia con medicina alopática, que existen otras alternativas que la nutrición recomienda en este caso para detener y por qué no decirlo, aliviar cada caso en lo particular.

Para terminar, hacer una atenta invitación a toda persona involucrada o no con la práctica médica, que aparte de lo medular, el presente Manual lo conforma lo esencial, y esto significa que la triada paciente-médico-nutricionista deben alinearse correctamente haciendo equipo para, de esta manera, estar en condiciones de serle pertinente a cada paciente que nos llega con su dolencia.

DR. RAMÓN SÁNCHEZ DÍAZ

Médico Cirujano

Especialidad en Medicina Forense

Egresado de La Universidad de Guadalajara, Jalisco (México)

Maestría en: Educación Tecnológica Educativa

Doctorado en Innovación Tecnológica Educativa

BIOQUÍMICA Y METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

El cuerpo humano obtiene energía fundamentalmente a través de los glúcidos y de las grasas que incluye la dieta. Uno de los glúcidos más importantes es la glucosa. El metabolismo de esta molécula está considerado como el eje central de las rutas bioquímicas del organismo, y de las que depende la supervivencia de la célula, los tejidos y los órganos. El principal órgano consumidor de glucosa es el cerebro; la glucosa restante es utilizada de forma mayoritaria por los eritrocitos, el músculo esquelético, y el músculo cardíaco. Las células también pueden sintetizar glucosa a partir de algunos aminoácidos o del lactato a través de una ruta metabólica llamada gluconeogénesis.

La glucosa permanece en forma soluble en los fluidos corporales¹ o es almacenada para ser usada en los momentos en los que se necesite. El almacenamiento de la glucosa se produce en forma de gránulos de glucógeno² (figura 1), que se distribuyen en el citoplasma de las células de varios tejidos y órganos.

1 La energía en forma de glucosa presente en los fluidos corporales es de aproximadamente 40 kcal. en una persona de 70 kg.

2 Suelen tener un diámetro entre 10-40 nm.

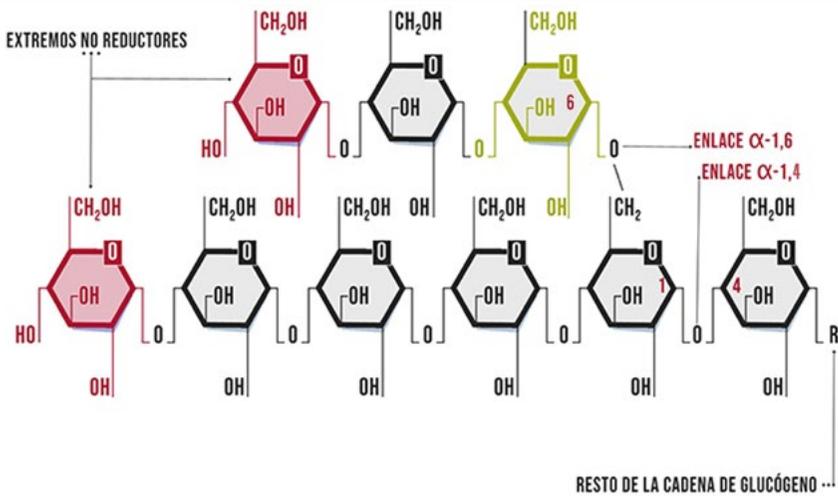


Figura 1. Esquema simplificado de la molécula de glucógeno.

El glucógeno es un polímero ramificado constituido por múltiples unidades de glucosa³ unidas por medio de 2 tipos de enlace: α-1,4 (une las moléculas de glucosa de forma lineal) y α-1,6⁴ (forma las ramificaciones en la molécula de glucógeno).

Las moléculas de glucosa resultantes de la degradación del glucógeno se movilizan más fácilmente que los productos de degradación de las grasas (triglicéridos y ácidos grasos). Es por este motivo que el organismo utiliza el glucógeno preferentemente a las grasas, a pesar del menor rendimiento energético que ofrece⁵, y de la limitada capacidad de almacenamiento de este (tabla 1).

3 Una molécula de glucógeno contiene aprox. 100.000 residuos de glucosa, un diámetro de unos 21 nm. y una masa entre 600-700 g/mol.

4 Este tipo de enlaces se producen aproximadamente cada 10 residuos de glucosa.

5 El rendimiento energético de 1 g. de glúcidos es de 4 kcal., mientras que el rendimiento energético de 1 g. de lípidos es de 9 kcal.

VENTAJAS DE LA MOLÉCULA DE GLUCÓGENO Y SU ALMACENAMIENTO
Permite mantener los niveles de glucosa en sangre.
Permite obtener glucosa rápidamente para ser usada como fuente de energía en condiciones anaerobias (ejercicio físico vigoroso).
Permite acumular glucosa sin subir demasiado la presión osmótica.
Permite procesar un sustrato oxidable aún en forma anaeróbica o microaeróbica.

Tabla 1. Ventajas de la molécula de glucógeno y su almacenamiento.

Los 2 órganos principales en los que se almacena glucógeno son el hígado (el 10% de su peso es glucógeno) y el músculo esquelético (el 2% de su peso es glucógeno), aunque se acumula mucho más glucógeno en este último dado que tiene una masa total mucho mayor que la del hígado. Los riñones y el intestino son órganos de almacenamiento secundarios, y su contenido total en glucógeno es muy bajo en comparación. La energía almacenada en forma de glucógeno total es de aproximadamente 600kcal.

El glucógeno hepático es el principal “amortiguador” de los niveles de glucosa de la sangre, ya que su degradación aumenta la cantidad de glucosa disponible inmediatamente entre las comidas y durante la actividad muscular⁶. En el hígado los procesos de síntesis y degradación de glucógeno tienen como misión principal el mantener la glucemia⁷ en unos niveles estables normalizados, para satisfacer las necesidades de este monosacárido en el organismo (figura 2). Sin embargo, en el músculo, las vías de síntesis y degradación de glucógeno sirven a las necesidades de glucosa de este tejido, no pudiendo ser exportada a otras partes del cuerpo, y siendo utilizado en exclusiva.

6 . Después de 1 h. de ejercicio intenso puede llegar a agotarse el glucógeno muscular

7 . Niveles de glucosa sanguíneos.

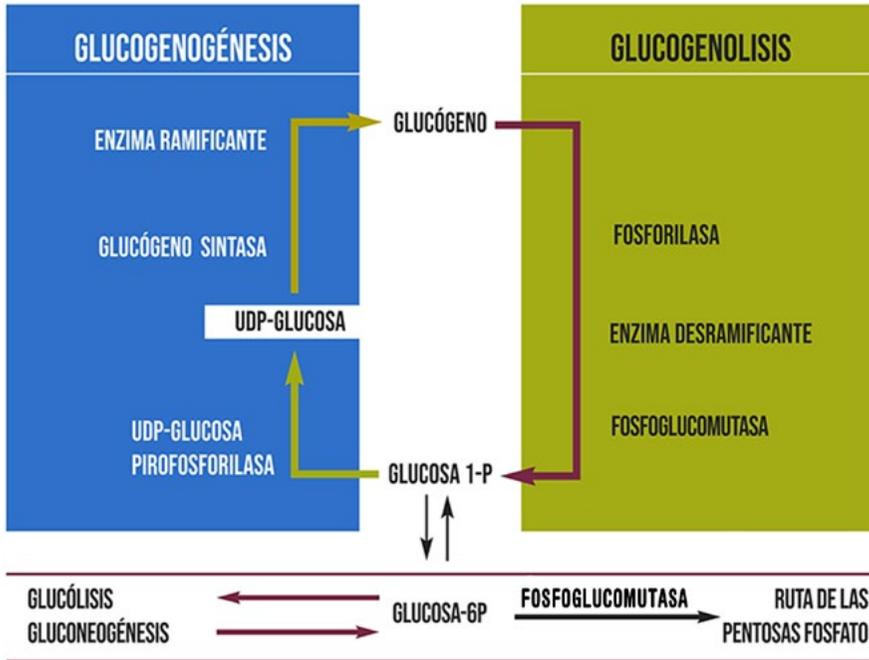


Figura 2. Vías metabólicas de síntesis y degradación del glucógeno.

Las vías de síntesis y degradación de glucógeno son procesos bioquímicos relativamente simples; no son llevados a cabo por las mismas reacciones metabólicas, sino que cambian algunas enzimas clave que sirven para regular estas 2 vías. La regulación de las rutas de síntesis y degradación del glucógeno sí que son procesos más complejos, que dependen de 2 tipos de mecanismos:

- Regulación alostérica: control de las actividades enzimáticas para ajustar el metabolismo del glucógeno a las necesidades de la célula.
- Regulación hormonal: ajustar el metabolismo del glucógeno a las necesidades del organismo entero.

BIOSÍNTESIS DE GLUCÓGENO

El proceso de biosíntesis de glucógeno se conoce como gluco-genogénesis, y precisa de 3 actividades enzimáticas:

1. UDP-glucosa pirofosforilasa: para la activación de la molécula de glucosa (figura 3).
2. Glucógeno sintasa: para añadir la molécula de glucosa activada al extremo de la molécula de glucógeno (figura 4).
3. Enzima ramificante: para generar las ramificaciones en la molécula de glucógeno (figuras 5, 6 y 7).

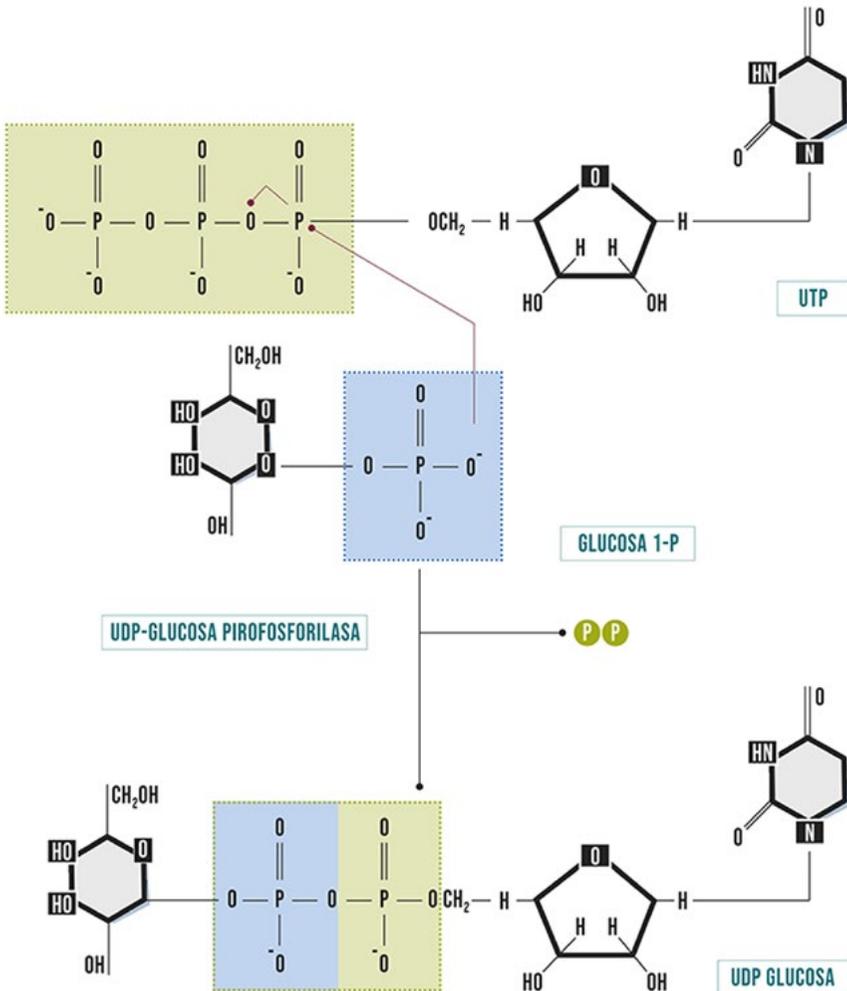


Figura 3. Activación de la molécula de glucosa mediante el enzima UDP-glucosa pirofosforilasa.

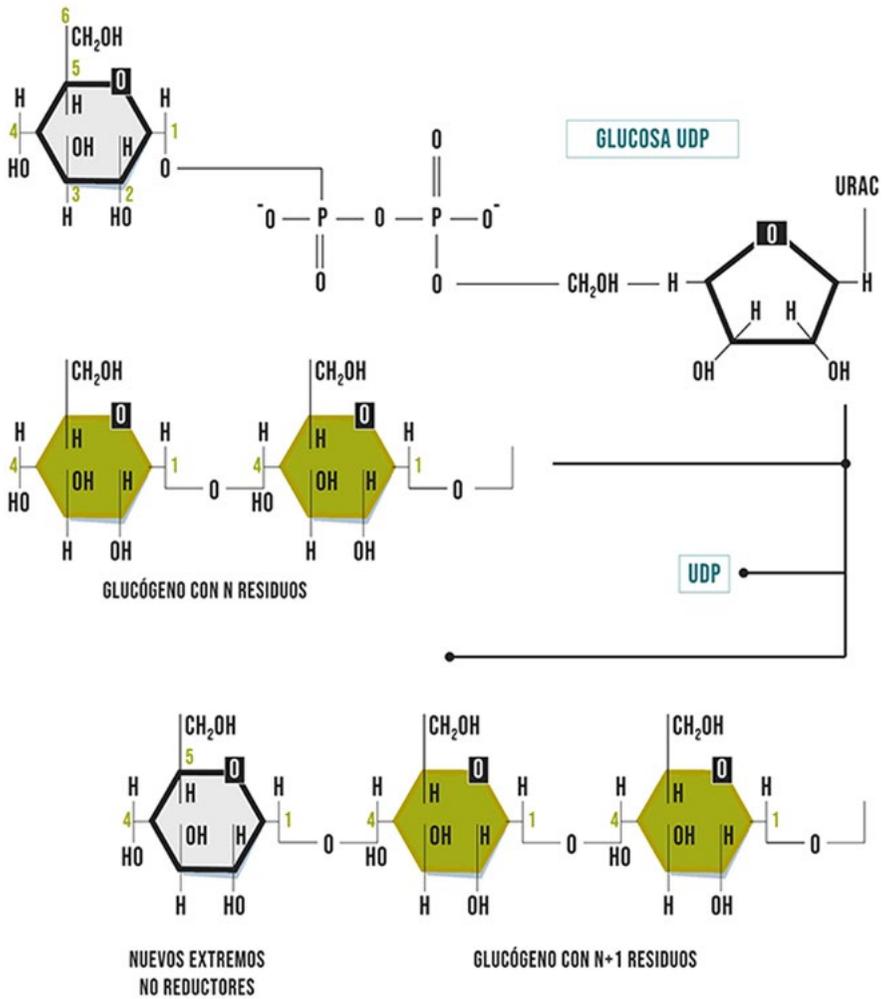


Figura 4. Adición de una nueva molécula de glucosa activada a la molécula de glucógeno.

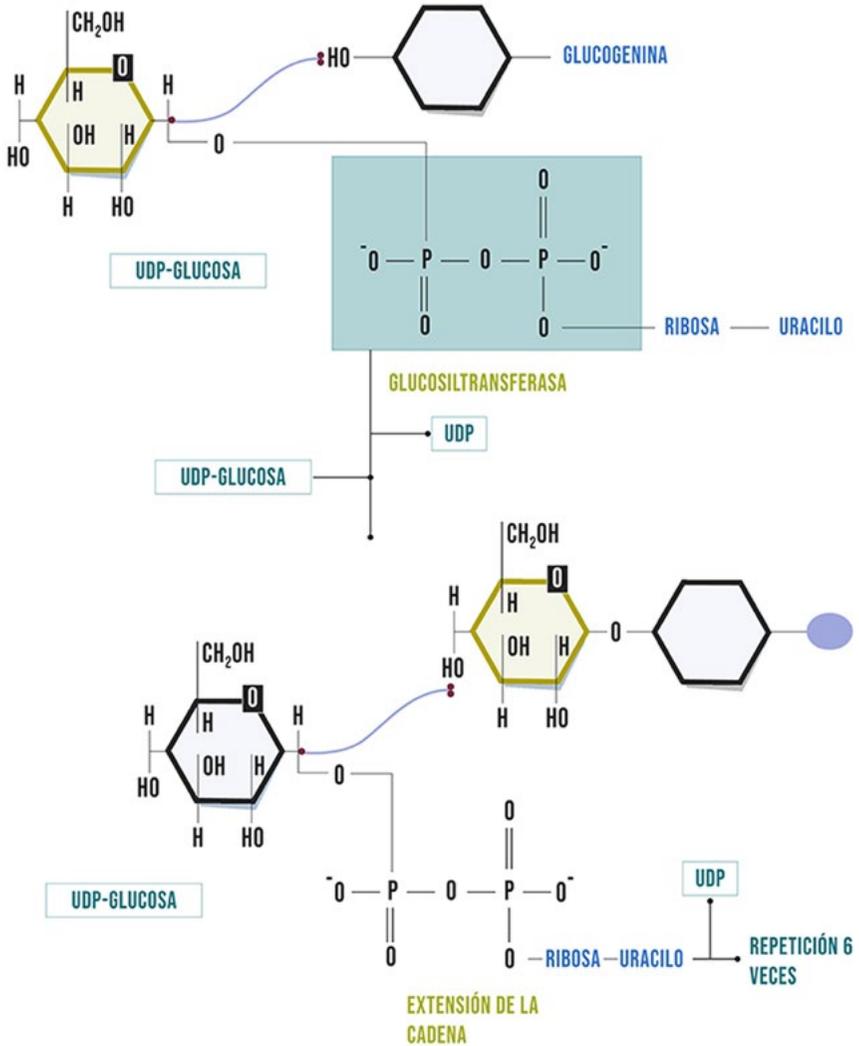


Figura 5. Formación de ramificaciones en la molécula de glucógeno mediante el enzima ramificante.

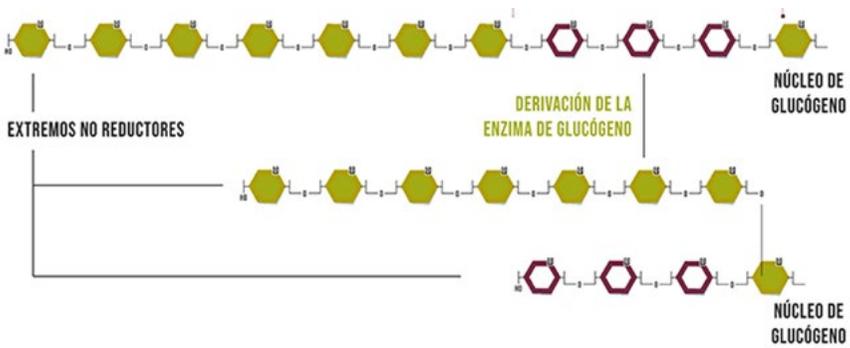
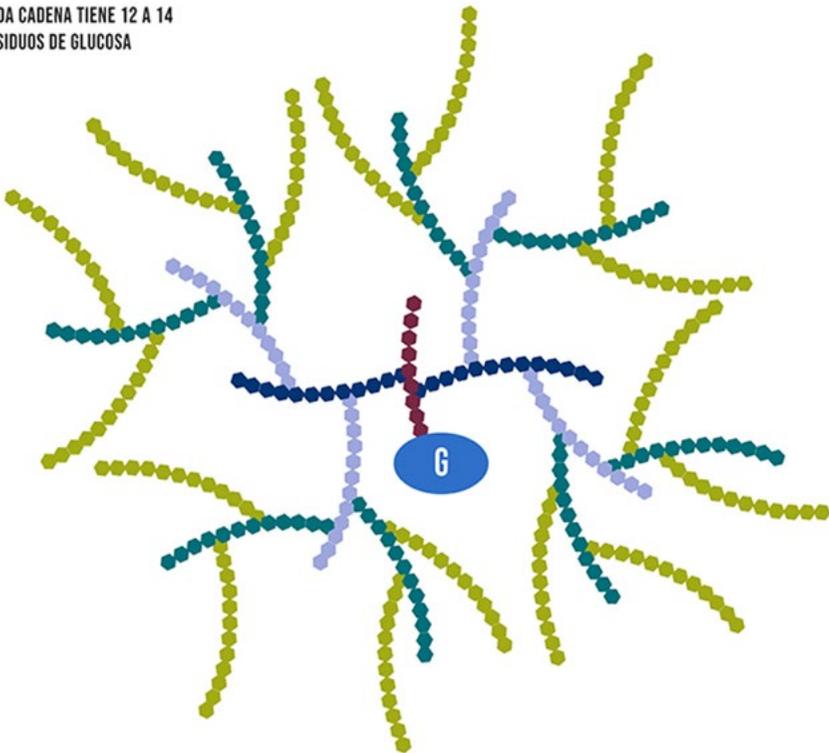


Figura 6. Detalle de la estructura de la molécula de glucógeno ramificada.

CADA CADENA TIENE 12 A 14 RESIDUOS DE GLUCOSA



G GLUCOGENINA **■** PRIMER NIVEL **■** SEGUNDO NIVEL **■** TERCER NIVEL **■** CUARTO NIVEL **■** NIVEL EXTERIOR

Figura 7. Estructura de la molécula de glucógeno ramificada ampliada.

En el proceso se van añadiendo unidades de glucosa mediante la UDP-glucosa. Esta molécula es sintetizada a partir de una molécula de glucosa-1-fosfato (G1P) y una molécula de UTP (Uridín tri-fosfato), mediante una reacción catalizada por la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa. La reacción es reversible.

Las moléculas de UDP-glucosa son transferidas posteriormente a los extremos no reductores del glucógeno para alargar la cadena, formándose un enlace α -1,4-glicosídico. Esta reacción está catalizada por la glucógeno sintasa, que es un enzima regulador clave en la síntesis del glucógeno.

El enzima glucógeno sintasa solamente añade residuos de UDP-glucosa si la cadena de glucógeno tiene más de 4 residuos, por lo que, para la formación inicial de esa cadena de 4 residuos, es necesaria la acción de un cebador o iniciador. En la síntesis de este cebador interviene una proteína llamada glucogenina. Una vez añadidos los 4 residuos de glucosa a la glucogenina, el enzima glucógeno sintasa se activa para alargar la molécula de glucógeno.

Hemos visto como la molécula de glucógeno posee 2 tipos de enlace glucosídicos: α -1,4 y α -1,6. La glucógeno sintasa solamente cataliza la formación de enlaces α -1,4, por lo que es necesaria la acción de otro enzima (enzima ramificante) para formar los enlaces α -1,6 glucosídicos. El enzima ramificante tiene una serie de características:

- Transfiere bloques de 7 residuos de glucosa hacia una nueva ramificación.
- Es altamente específico, ya que el bloque de 7 glucosas que transfiere debe incluir el extremo no reductor y proceder de una cadena de al menos 11 residuos.
- El nuevo punto de ramificación que se genera debe distar de otro preexistente al menos en 4 residuos.

Las ramificaciones en la molécula de glucógeno permiten aumentar su solubilidad. Además, presentan en sus extremos un gran número de residuos terminales no reductores que son los lugares de acción de los enzimas glucógeno fosforilasa y glucógeno

sintasa, lo que incrementa la velocidad de síntesis y degradación del glucógeno.

La actividad del enzima glucógeno sintasa es regulada por modificación covalente (fosforilación/desfosforilación) en respuesta a la acción hormonal⁸. La glucógeno sintasa A, es la forma activa (desfosforilada) y la glucógeno sintasa B es la forma inactiva (fosforilada). El paso de glucógeno sintasa A a glucógeno sintasa B se produce por la fosforilación en un residuo específico de serina.

DEGRADACIÓN DE GLUCÓGENO

El proceso de movilización del glucógeno en los tejidos para su degradación se conoce con el nombre de glucogenolisis, y ocurre en el citosol de las células. En este proceso se van obteniendo moléculas de glucosa-1-fosfato (G1P) que pueden ser convertidas a glucosa-6-fosfato (G6P). La vía catabólica de la glucogenolisis requiere de la participación de 3 enzimas:

1. **Glucógeno fosforilasa:** rompe los enlaces α -1,4 de la molécula de glucógeno (figura 8 y 9).
2. **Enzima desramificante:** rompe los enlaces α -1,6 de la molécula de glucógeno (figura 8).
3. **Fosfoglucomutasa:** transforma la G1P en G6P (figura 10). El enzima clave para la ruptura del glucógeno es la glucógeno fosforilasa. Cataliza la reacción de escisión de un residuo de glucosa de uno de los extremos no reductores del glucógeno mediante la adición de una molécula de ortofosfato (Pi), para producir G1P.

Aunque la reacción que cataliza la glucógeno fosforilasa es fácilmente reversible *in vitro*, *in vivo* la reacción transcurre en el sentido de la degradación del glucógeno, ya que la proporción [Pi]/[G1P] es generalmente superior a 100, lo que favorece la fosforolisis.

8 . Adrenalina en músculo y glucagón en hígado

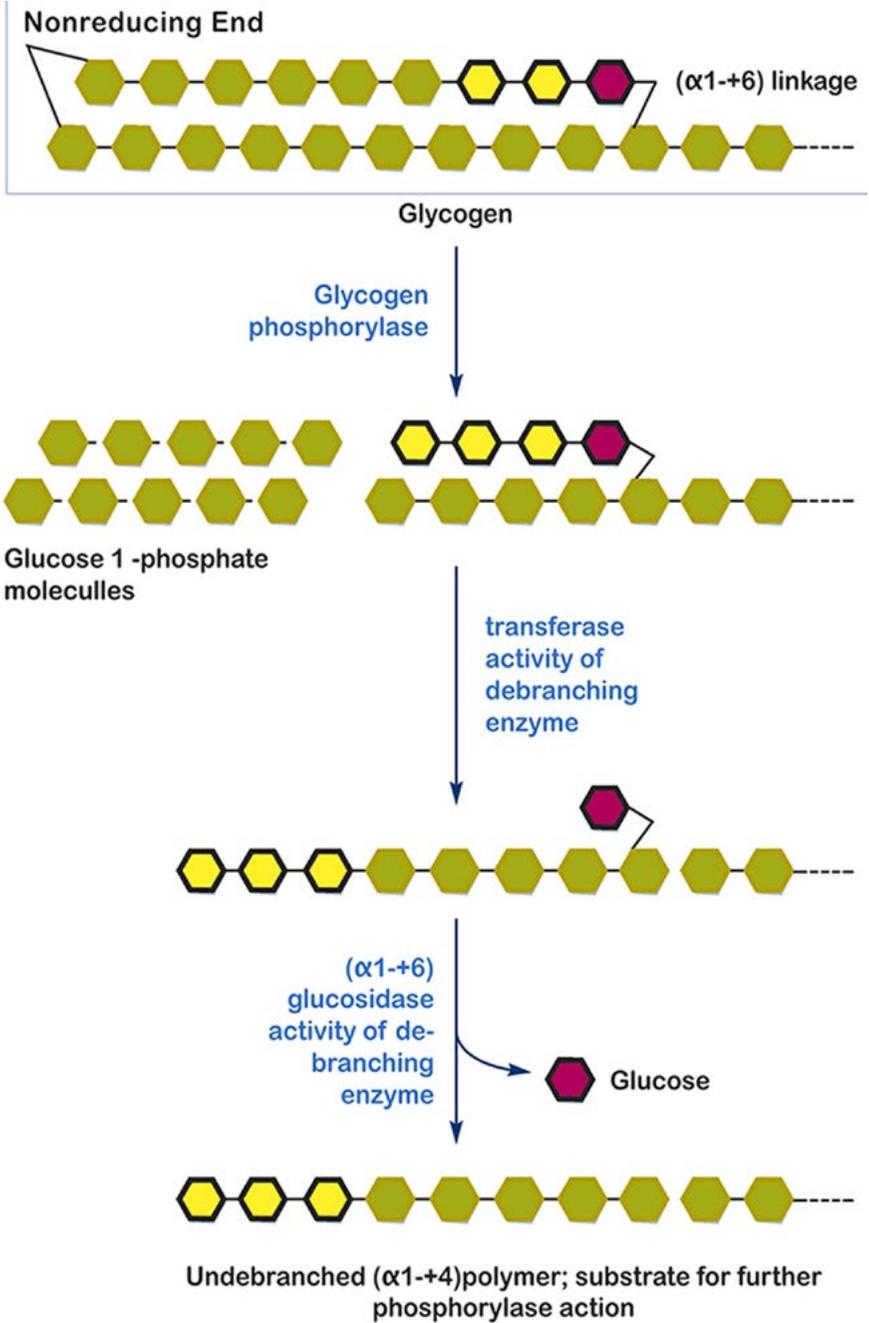


Figura 8. Proceso por etapas de la glucogenólisis

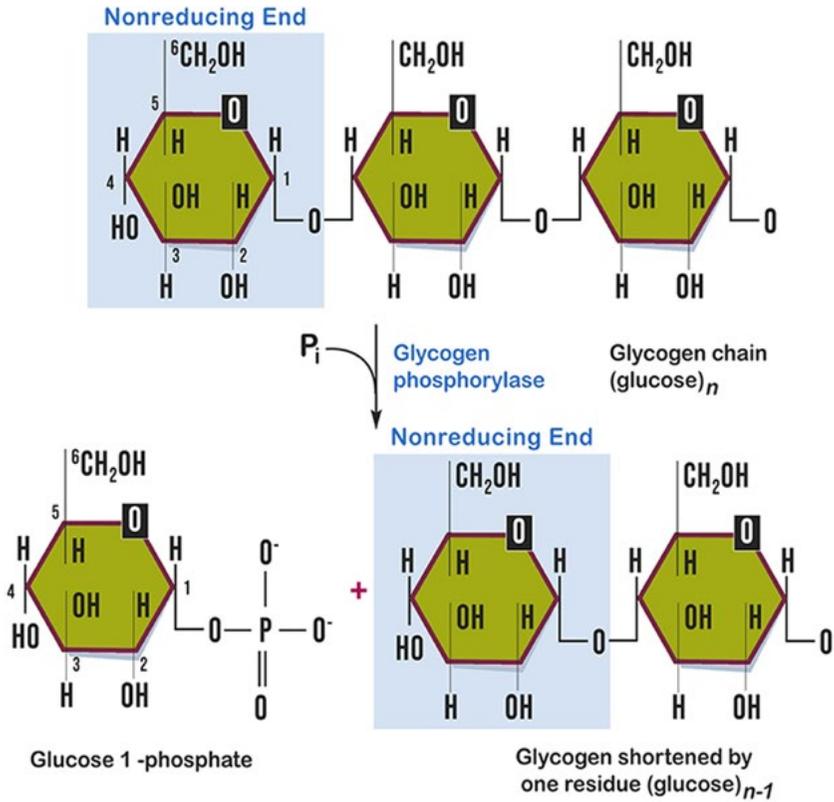


Figura 9. Detalle de la etapa de rotura del enlace α -1,4 mediante el enzima glucógeno fosforilasa.

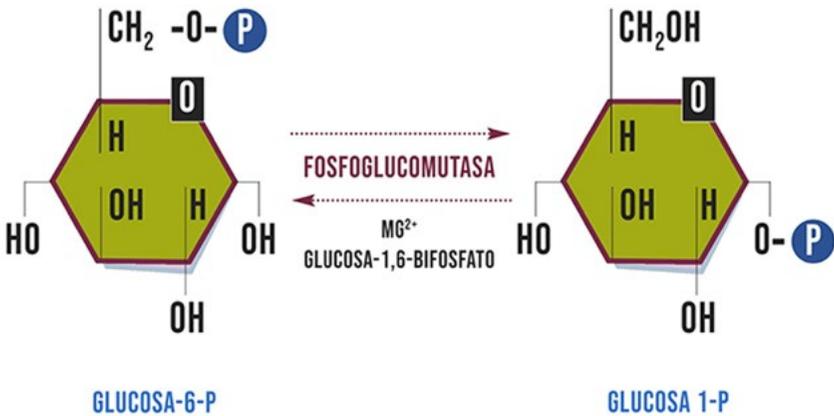


Figura 10. Formación de la glucosa-6-P.

El enzima glucógeno fosforilasa va liberando moléculas de G1P hasta llegar a una distancia de 4 residuos de un punto de ramificación. En este punto, interviene el enzima desramificante, que posee dos actividades enzimáticas:

- Transferasa: traslada un bloque de tres residuos de glucosa desde la ramificación a la cadena principal.
- α -1,6-glucosidasa: rompe el enlace α -1,6 y libera el residuo restante de la ramificación.

Una vez actúa la enzima desramificante, continúa la actividad del enzima glucógeno fosforilasa hasta que aparezca otra ramificación.

La G1P liberada por la acción de la glucógeno fosforilasa debe ser convertida a G6P para poder ser metabolizada. Este desplazamiento del grupo fosforilo está catalizado por la enzima fosfoglucomutasa.

La G6P resultante del proceso de degradación del glucógeno puede seguir varios destinos metabólicos:

- Utilizarse como sustrato energético en el metabolismo aerobio o anaerobio.
- Convertirse en glucosa en el hígado.
- Procesarse por la vía de las pentosas fosfato para producir ribosa-5-P y/o NADPH.

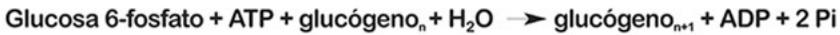
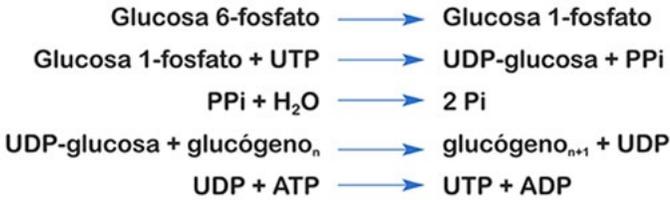
La conversión de G6P a glucosa ocurre en hígado, riñones e intestino por acción de la glucosa-6-fosfatasa. Esto permite que en estos órganos se genere glucosa libre que puede exportarse a otros tejidos y órganos que la necesiten o puede liberarse al torrente sanguíneo para el mantenimiento de la glucemia⁹. El cerebro y el músculo esquelético carecen de esta enzima, por lo que las moléculas de G6P liberadas desde el glucógeno no pueden salir de estos órganos, utilizándose en éstos para obtener energía o servir de sustrato para la síntesis de otras moléculas.

La glucogenolisis es un proceso energéticamente ventajoso, ya que la molécula de glucosa que se libera en el proceso ya está fosforilada como G1P (figura 11). Esto ahorra el proceso de fos-

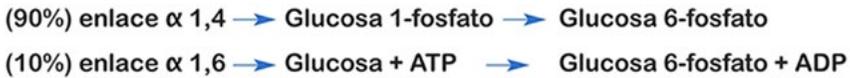
⁹ Los valores de concentración de glucosa en sangre en ayunas oscilan entre los 70 y los 100 mg/dl (3.9 y 5.6 mmol/l) en personas sanas.

forilación que necesita una molécula de glucosa cuando entra en la célula y que consume energía en forma de ATP¹⁰ y evita que difunda fuera de la célula, ya que la G1P se encuentra cargada negativamente en condiciones fisiológicas.

BALANCE ENERGÉTICO DE LA GLUCOGENOGÉNESIS



BALANCE ENERGÉTICO DE LA GLUCOGENOLISIS



Si consideramos que una molécula de glucosa puede dar 30-32 moléculas de ATP, tomando 31 como media, el rendimiento de la glucosa liberada desde el glucógeno sería:

$$\left[\frac{30}{31} \cdot 0,9 + \frac{29}{31} \cdot 0,1 \right] = 96,4\%$$

(se consume 1 ATP en almacenar la glucosa) (se consume 1 ATP en almacenar y 1 ATP en convertirla a Glucosa 6-fosfato)

Se recuperará un 96,4% de la energía almacenada en forma de glucógeno

Figura 11. Balance energético de la glucogenogénesis y de la glucogenolisis.

La glucógeno fosforilasa puede encontrarse en 2 formas: fosforilada (forma a) y desfosforilada (forma b), como se puede observar en la figura 12. A su vez, cada una de las formas puede estar activa (estado relajado o R) o inactiva (estado inactivo o T).

¹⁰ Una molécula de ATP por cada molécula de glucosa que entra en la célula.

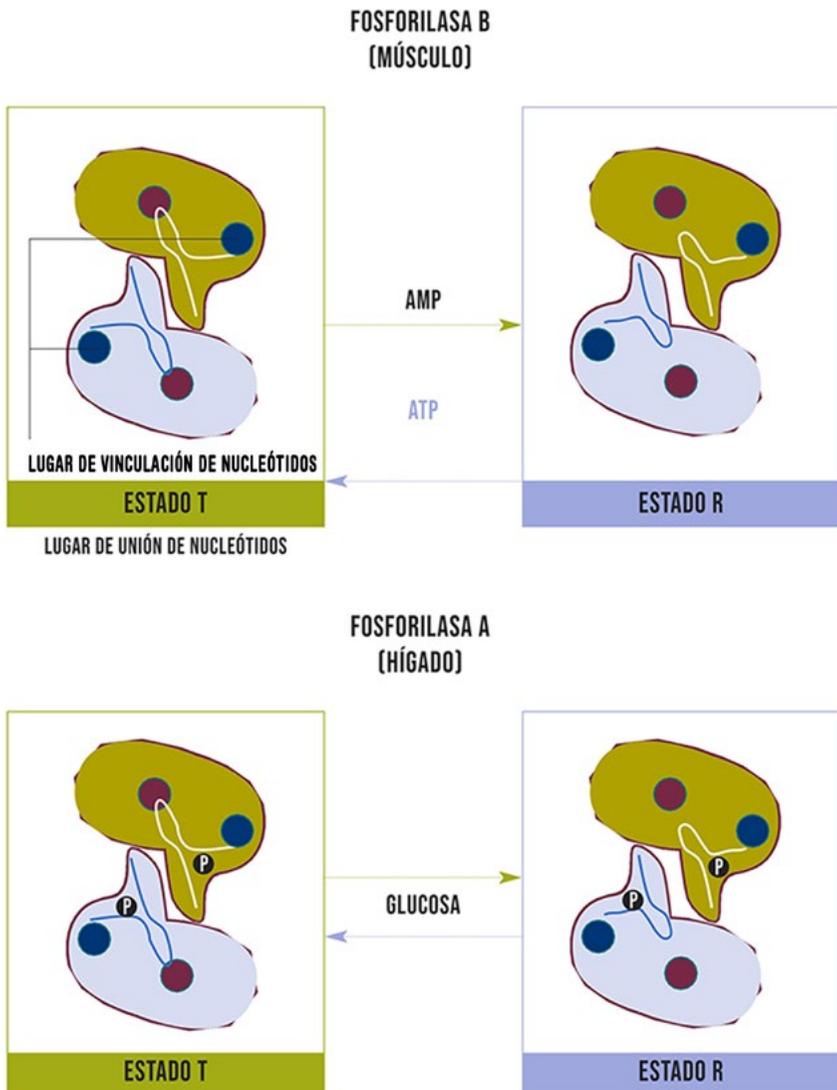


Figura 12. Formas moleculares del enzima glucógeno fosforilasa.

La glucógeno fosforilasa es la enzima reguladora y está regulada mediante dos mecanismos:

1. **Regulación alostérica** por metabolitos (AMP en músculo y glucosa en hígado).
2. **Modificación covalente** reversible, por fosforilación/desfosforilación, como respuesta a la acción hormonal (adrenalina y glucagón).

Efecto de AMP en músculo: el AMP es un efector alostérico positivo o activador de la forma b de la glucógeno fosforilasa del músculo, ya que favorece la conformación R (activa). El ATP puede revertir este efecto activador, puesto que compite por el sitio de unión del AMP. Así pues, la carga energética regula la actividad de la enzima.

Efecto de la glucosa en hígado: el aumento en la concentración de glucosa en sangre desplaza el equilibrio de la forma a de la glucógeno fosforilasa hacia la forma T (inactiva); esto es lógico, ya que, si hay un exceso de glucosa, no es necesario producir más. El enzima glucógeno fosforilasa hepático no es sensible a AMP dado que en el hígado no se producen los cambios drásticos en la carga energética como ocurre en la contracción muscular. La glucógeno fosforilasa a del hígado es un sensor del nivel de glucosa en sangre (figura 13).

El ejercicio muscular provoca un aumento en los niveles de adrenalina, que a su vez activa a la glucógeno fosforilasa. En el hígado, además de por la acción de la adrenalina, la glucógeno fosforilasa se activa también por la elevación de los niveles de la hormona glucagón, principalmente en situaciones de ayuno.

La regulación del metabolismo glucídico es muy diferente en músculo y en hígado. En el músculo el objetivo de esta vía es la degradación de glucosa para la producción de ATP necesaria en el proceso de contracción. En el hígado el objetivo de la glucogenolisis es la de mantener el nivel de glucosa constante en sangre, para lo cual la moviliza desde el glucógeno y la exporta.

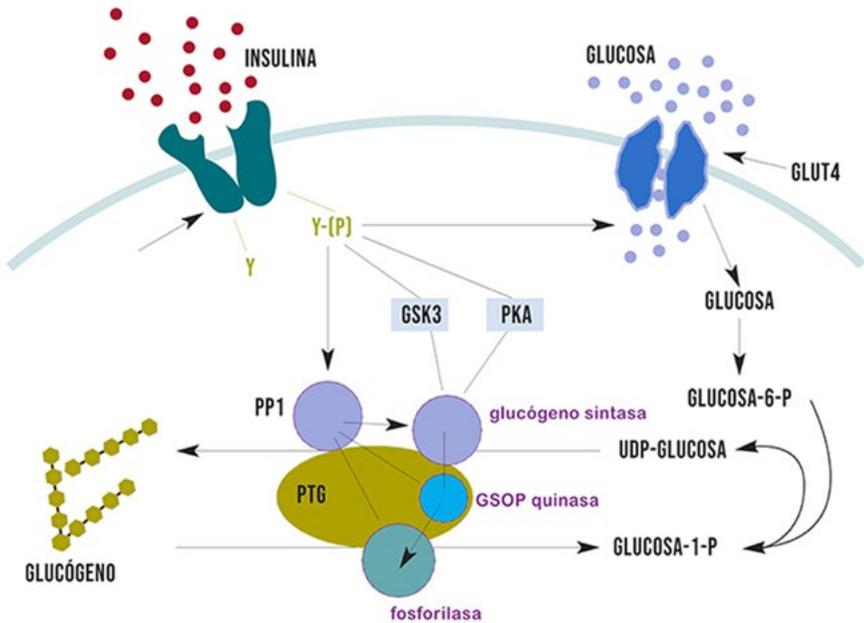


Figura 13. Regulación del metabolismo del glucógeno hepático por glucosa.

REGULACIÓN CONJUNTA DE LAS 2 VÍAS

De forma coordinada, la acción hormonal promueve las cascadas de fosforilaciones que afectan a las enzimas reguladoras que catalizan la degradación (glucógeno fosforilasa) y la síntesis del glucógeno (glucógeno sintasa).

El AMP cíclico (AMPC) controla, mediante la activación de la proteína quinasa y una cascada de fosforilaciones, la síntesis y la degradación del glucógeno de forma coordinada, en respuesta a la acción hormonal, promoviendo la activación de la glucogenólisis y la inhibición de la glucogenogénesis de forma simultánea (figura 14).

La adrenalina y el glucagón se unen a su receptor y provocan la activación de la adenilato ciclasa, que cataliza la formación de AMPc a partir de ATP. El AMPc activa la proteína quinasa y se desencadena la cascada de fosforilaciones. La proteína quinasa fosforila a la glucógeno fosforilasa, promoviendo su activación, lo que

desencadena la degradación del glucógeno. La proteína quinasa cataliza también la fosforilación de la glucógeno sintasa, en este caso inactivándola, lo que detiene la síntesis del glucógeno.

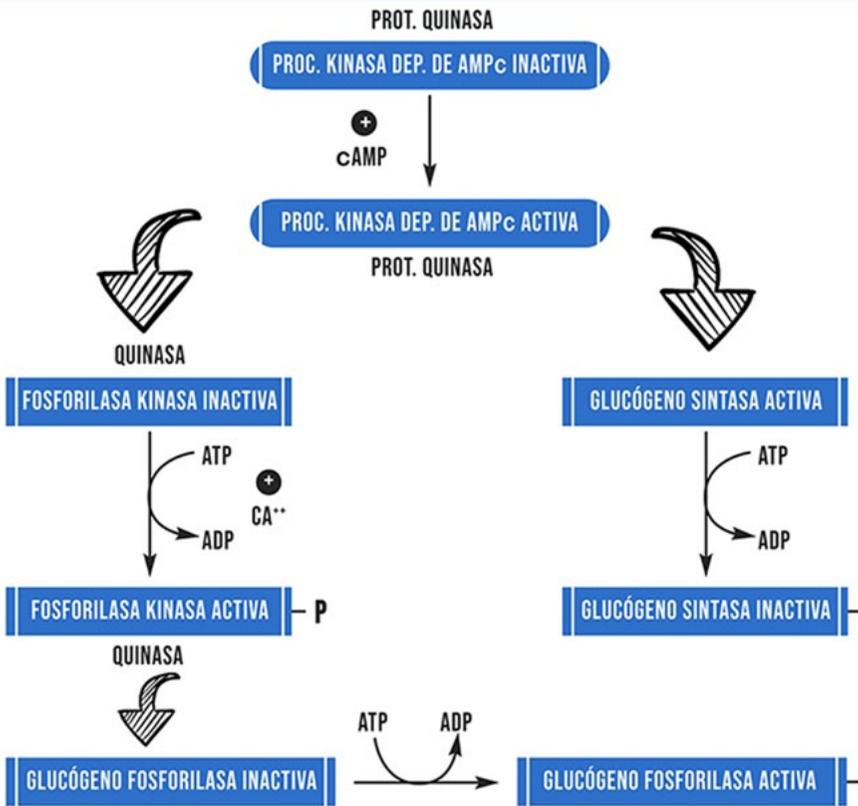


Figura 14. Regulación recíproca de las vías de síntesis y degradación del glucógeno.

La concentración de AMPc en el interior de la célula no es constante. El AMPc se degrada por la acción de la fosfodiesterasa hasta AMP. La caída del nivel de AMPc desencadena las desfosforilaciones de la glucógeno fosforilasa y de la glucógeno sintasa por acción de la proteína fosfatasa, lo que provoca la disminución de la velocidad de degradación del glucógeno y acelera su síntesis.

Después de una comida rica en hidratos de carbono, aumenta

la concentración de glucosa en sangre y aumenta la síntesis de glucógeno en el hígado.

La insulina es la primera señal para la activación de receptores en la membrana de los hepatocitos que facilitan el paso de glucosa hacia el interior celular y para la síntesis de glucógeno en el hígado, pero existen también otros mecanismos no hormonales. Uno de estos mecanismos no hormonales es la concentración de glucosa en sangre. El hígado es capaz de detectar la concentración de glucosa sanguínea y, en consecuencia, retirar o liberar este monosacárido.

BASES FISIOPATOLÓGICAS

Las enfermedades de almacenamiento de glucógeno se dividen en dos categorías principales: las que se deben a defectos en la homeostasis del glucógeno hepático y las que se deben a defectos en la homeostasis del glucógeno muscular. Las enfermedades de almacenamiento de glucógeno que afectan al hígado producen en general hepatomegalia y/o cirrosis e hipoglucemia, mientras que las enfermedades de almacenamiento de glucógeno muscular causan miopatías en el músculo esquelético y cardíaco e insuficiencia energética.

A pesar de que las enfermedades relacionadas con el almacenamiento del glucógeno son poco frecuentes, sus efectos pueden llegar a ser muy graves. Los efectos secundarios que provocan dependen de la mutación que se produzca en las enzimas y otras proteínas que controlan el metabolismo de este polisacárido.

GLUCOGENOSIS TIPO I (ENFERMEDAD DE VON GIERKE)

Está causada por la imposibilidad de transformar la glucosa-6-fosfato (G6P), formada a partir de la glucosa-1-fosfato (G1P) liberada del glucógeno, en glucosa. Esto provoca que los hepatocitos no puedan liberar glucosa al torrente sanguíneo para mantener la glucemia. El exceso de G6P que se produce en el interior de los hepatocitos, provoca que esta molécula se derive hacia otras

rutas metabólicas, produciendo desajustes metabólicos que son los responsables de las comorbilidades de este tipo de glucogenosis. Dentro de la GSD tipo I se distinguen 4 subtipos: Ia, Ib, Ic y Id. La GSD tipo Ia es la más frecuente, seguida de la Ib; los subtipos Ic y Id son menos habituales.

En condiciones normales, la G6P producto de la degradación del glucógeno, viaja desde el citosol de la célula al interior del RE. Este transporte se produce por una proteína translocasa presente en la membrana del RE (G6PT1). Una vez dentro del RE, la G6P se transforma en glucosa gracias a una enzima que está adherida a la pared interna del RE. Finalmente la glucosa sale del RE por medio de otra proteína translocasa de la membrana del RE diferente de la anterior (GLUT2). El ortofosfato también sale del interior del RE al citosol por otro transportador (NPT4), donde será usado en otras reacciones metabólicas (figura 15).

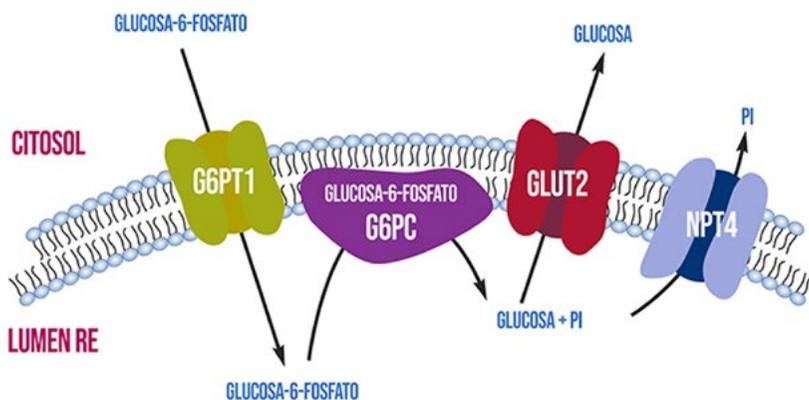


Figura 15. Mecanismo de conversión de G6P a glucosa libre.

Alteraciones en cualquiera de las proteínas que participan en este proceso o de mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas, provocan los diferentes subtipos de glucogenosis tipo I:

- Subtipo Ia → deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfatasa (G6PC)
- Subtipo Ib → deficiencia en la translocasa de G6P (G6PT1).

- Subtipo Ic → deficiencia en el transportador del fosfato inorgánico (NPT4).
- Subtipo Id → deficiencia en la translocasa de glucosa (GLUT2).

La consecuencia metabólica principal de la GSD tipo I es la hipoglucemia. Además, la célula para evitar la acumulación de G6P, la deriva hacia la ruta de la glucólisis y hacia la ruta de las pentosas fosfato, lo que origina otros problemas. La G6P derivada hacia la glucólisis provoca un aumento en las concentraciones intracelulares de piruvato, que se deriva hacia otras rutas, ocasionando diferentes consecuencias en la célula (figura 16):

- 1) Producción de acetil-CoA, que entra en el ciclo de Krebs para ser oxidado. Al verse sobrepasado la tasa de oxidación del ciclo de Krebs para la AcetilCoA, por saturación, ésta se empieza a acumular en el citoplasma de la célula. Allí servirá como sustrato para la síntesis de colesterol y de triglicéridos. Esto provoca una hiperlipidemia.
- 2) Producción de lactato, que se acumula y acaba produciendo una lactacidemia¹¹.
- 3) Transformación en el aminoácido alanina por transaminación.
- 4) La G6P derivada hacia la ruta de las pentosas fosfato produce ribosa-5-fosfato (R5P), que activa la síntesis de purinas (adenina y guanina). Al producirse un incremento en la síntesis de estos nucleótidos, se catabolizan y producen ácido úrico, lo que conduce a una situación de hiperuricemia y gota en los casos más graves.

Otra consecuencia de esta patología es la hepatomegalia¹².

En estos pacientes se produce una mayor dependencia del metabolismo lipídico, y es por ello que se debe vigilar especialmente su alimentación.

11 Aumento de la concentración de ácido láctico en sangre, cuyos valores normales suelen oscilar entre 1 y 1,70 mmol/l.

12 Aumento del tamaño del hígado.

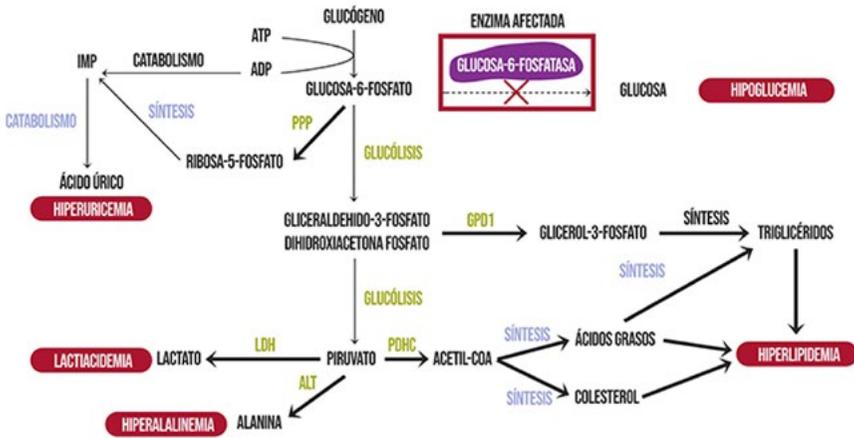


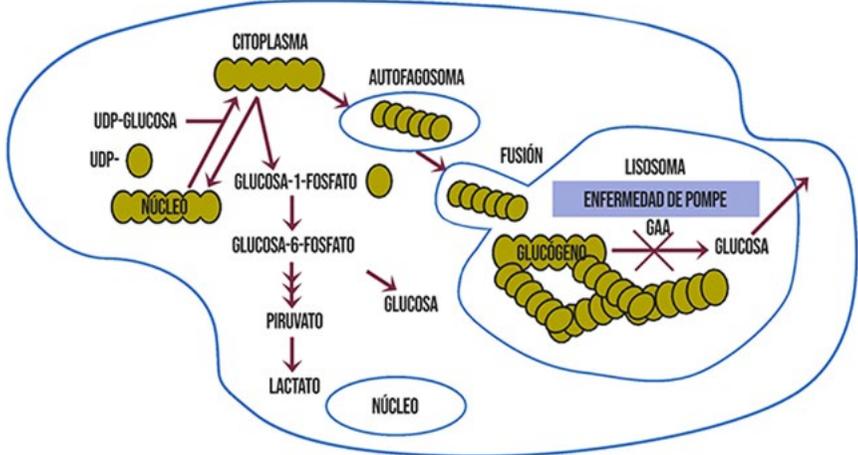
Figura 16. Interrelaciones de la interrupción en la vía metabólica de la enfermedad de Von Gierke (GSD Ib).

GLUCOGENOSIS TIPO II (ENFERMEDAD DE POMPE)

Está causada por un defecto genético en la enzima α -1,4-glucosidasa¹³. Esta enzima, codificada por el gen GAA, se encuentra en los lisosomas, y es imprescindible para la degradación del glucógeno en estos orgánulos celulares. La actividad de esta enzima impide que se acumule glucógeno de forma excesiva en las células. La α -1,4-glucosidasa también interviene en la hidrólisis del almidón junto a la enzima α -amilasa y β -amilasa. En las personas afectadas por esta deficiencia enzimática, los lisosomas agrandados, cargados de glucógeno, se acumulan en múltiples tejidos, aunque las principales manifestaciones clínicas se observan en el músculo cardiaco y esquelético. Se creía que la principal causa del daño muscular observado en pacientes con enfermedad de Pompe era la ruptura de los lisosomas llenos de glucógeno, sin embargo, se ha visto que fallos en el proceso de autofagia en el tejido muscular contribuyen a la patología de la glucogenosis tipo II. La acumulación progresiva de vesículas autofágicas interrumpe el aparato contráctil en las fibras musculares de tipo II e incluso interfiere

13 Se le conoce también con el nombre de maltasa ácida.

con la terapia enzimática sustitutiva al actuar como sumidero de la enzima recombinante e impedir su administración eficiente a los lisosomas. El patrón de herencia del gen que codifica para esta enzima es autosómico recesivo.



Los pacientes con la enfermedad de Pompe presentan una diferente actividad de la enzima alfa-glucosidasa (GAA) lisosomal, que cataliza la degradación de glucógeno a glucosa en el lisosoma. Sin una actividad suficiente de GAA, se pueden acumular grandes cantidades de glucógeno en el lisosoma lo que causa una dilatación de la organela.

Figura 17. Alteración de la vía lisosomal de degradación de glucógeno en la enfermedad de Pompe.

GLUCOGENOSIS TIPO III (ENFERMEDAD DE CORI-FORBES)

En la glucogenolisis participan 2 enzimas, una encargada de liberar los residuos de glucosa de los extremos no reductores, y otra encargada de eliminar las ramificaciones. Las 2 son necesarias para la total degradación del glucógeno. La enfermedad de Cori-Forbes se produce por una deficiencia en la enzima desramificante α -1,6-glicosidasa, de tal manera que no se produce la liberación del residuo que forma la ramificación, y por tanto se detiene la glucogenolisis, dando como resultado un glucógeno con una estructura anormal, con ramas externas muy cortas (ver figura 18).

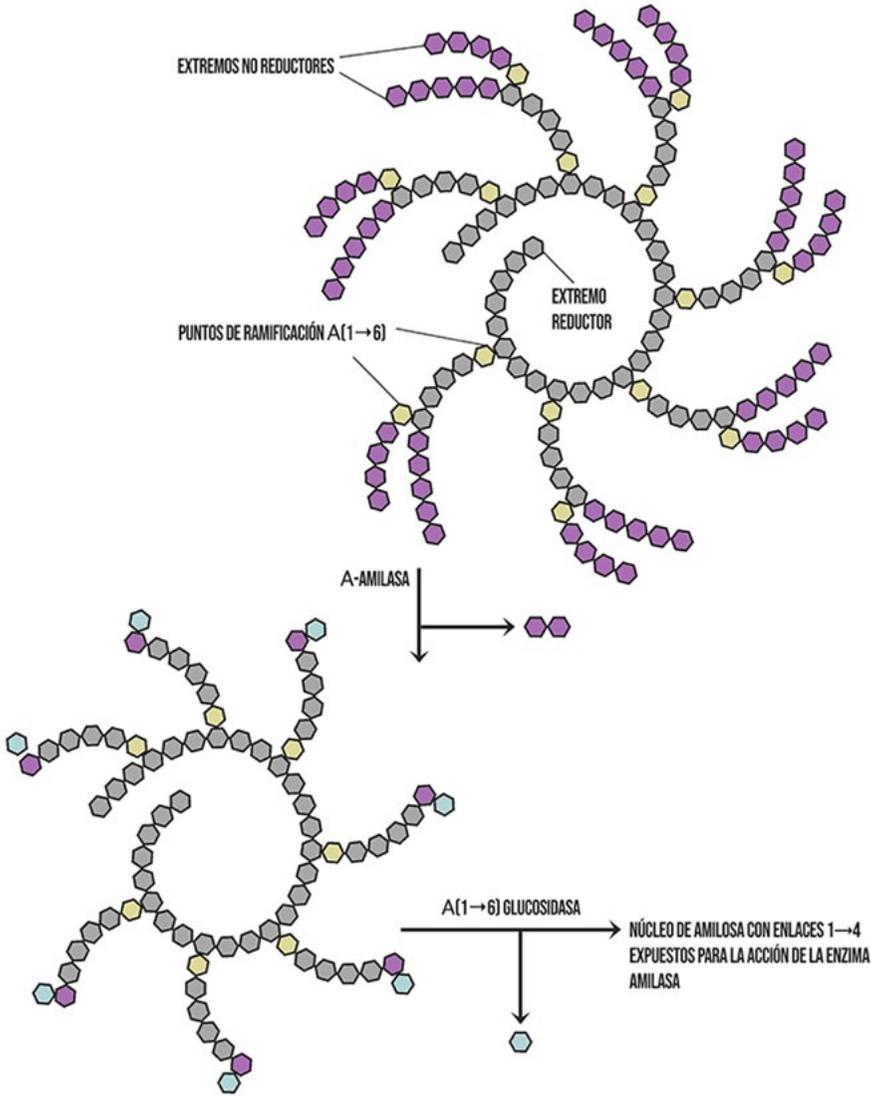


Figura 18. Mecanismo de degradación del glucógeno, interrumpido por la deficiencia de la enzima desramificante α -1,6-glicosidasa.

La molécula de glucógeno no llega a degradarse totalmente, por lo que se producen síntomas de hipoglucemia e intolerancia al ejercicio. El glucógeno acumulado tiene una estructura anómala, con cadenas externas muy cortas, y provoca un deterioro en la función de ciertos órganos y tejidos, especialmente el hígado y los músculos. Hay 4 subtipos de glucogenosis tipo III que se diferencian por los signos y síntomas. Los subtipos IIIa y IIIc afectan principalmente al hígado y los músculos, y los subtipos IIIb y IIId en general sólo afectan al hígado. Los subtipos IIIa y IIIb son las formas más comunes de esta enfermedad.

GLUCOGENOSIS TIPO IV (ENFERMEDAD DE ANDERSEN)

La glucogenosis tipo IV se produce por la deficiencia en la enzima ramificante del glucógeno, que añade enlaces α -1,6 en el proceso de glucogenogénesis. Es un desorden metabólico caracterizado por la acumulación de glucógeno con una estructura anormal con menor número de ramificaciones y más largas de lo normal. La estructura de este glucógeno hace que sea más soluble y que la célula lo reconozca como extraño, produciendo tejido fibroso. Esto deteriora la función de ciertos órganos y tejidos, especialmente el hígado (aumento de las transaminasas AST y ALT), el bazo y los músculos. Se han descrito cinco tipos de glucogenosis tipo IV, que se diferencian por su gravedad, signos y síntomas. Por lo general los niños afectados mueren antes de los 2 años de vida.

GLUCOGENOSIS TIPO V (ENFERMEDAD DE McARDLE)

Se produce por un déficit de la enzima glucógeno fosforilasa muscular, manteniéndose intacta la actividad de esta enzima en el hígado. Las personas afectadas presentan dolor muscular y fatiga en los primeros minutos de ejercicio ya que este déficit impide que se pueda degradar el glucógeno y por tanto no se pueda producir glucosa para generar ATP en el momento inicial del esfuerzo muscular. Tras un pequeño lapso, los músculos empiezan a utilizar la glucosa procedente del hígado y los ácidos grasos para obtener energía en forma de ATP a través de la ruta de la glucólisis y la β -oxidación respectivamente.

En las personas afectadas se produce una intolerancia al ejercicio, siendo el síntoma principal en este tipo de glucogenosis. Se puede producir daño en el tejido muscular durante el ejercicio que libera una proteína llamada mioglobina, que se filtra a través de los riñones y se libera a través de la orina (mioglobinuria). La mioglobina puede producir daño en los riñones, y se estima que aproximadamente el 50% de las personas con la glucogenosis tipo V que tienen mioglobinuria acabarán desarrollando insuficiencia renal.

GLUCOGENOSIS TIPO VI (ENFERMEDAD DE HERS)

Se produce por un déficit de la enzima glucógeno fosforilasa del hígado. Esto provoca que se acumule glucógeno en el hígado y que se produzca hipoglucemia. Si se prolonga la hipoglucemia, puede aparecer un estado de cetosis. Síntomas parecidos a la glucogenosis tipo I, pero con un curso clínico más leve.

GLUCOGENOSIS TIPO IX (DEFICIENCIA DE FOSFORILASA QUINASA)

Se produce por deficiencia o alteraciones en la enzima fosforilasa quinasa (PHK). Esa enzima fosforila a su vez a la enzima glucógeno fosforilasa, activándola, lo que permite que se inicie el proceso de la glucogenolisis. La PHK está formada por 16 subunidades (4α , 4β , 4γ y 4δ). Hay al menos dos versiones diferentes de la PHK, una más abundante en las células del hígado y otra en las células musculares.

La reducción en la función de la enzima altera la degradación del glucógeno. Como consecuencia, el glucógeno se acumula en las células, y la glucosa no está disponible para obtener energía. La acumulación de glucógeno en el hígado produce hepatomegalia, hipoglucemia y cetosis. En algunos casos raros, se puede producir fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis. La reducción de la producción de energía en las células del músculo produce debilidad muscular, dolor y calambres.

Suele ser una enfermedad con un curso más leve que otras glucogenosis hepáticas y cuyos síntomas mejoran en la vida adulta, pasando a ser una enfermedad prácticamente asintomática.

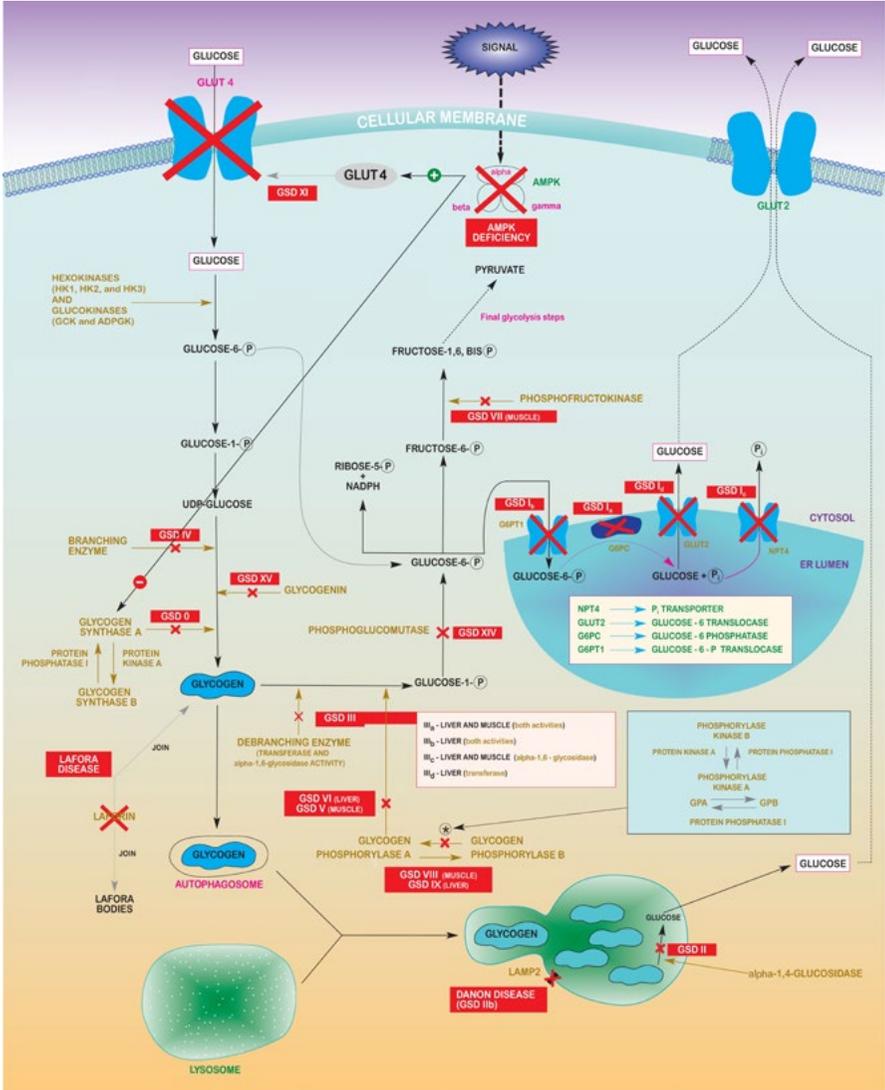


Figura 19. Rutas metabólicas de formación y degradación del glucógeno, en donde se indican los pasos alterados para cada tipo de glucogenosis debido al mal funcionamiento de las enzimas correspondientes.

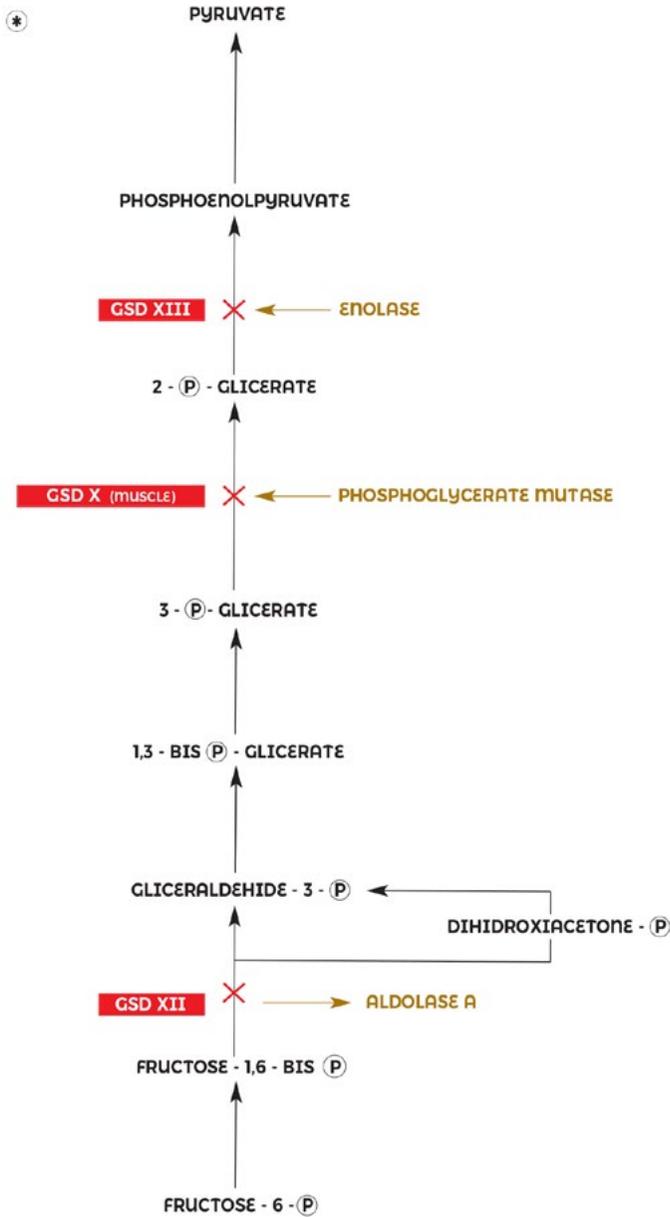


Figura 19 (Cont.). Ampliación de las rutas metabólicas de formación y degradación del glucógeno, en donde se indican los pasos alterados para cada tipo de glucogenosis debido al mal funcionamiento de las enzimas correspondientes.

SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

GLUCOGENOSIS TIPO I (ENFERMEDAD DE VON GIERKE)

Sintomatología

En la mayoría de las ocasiones, la enfermedad de Von Gierke suele manifestarse en los primeros meses de vida, o bien, en los casos menos graves, hacia finales del primer año. Los síntomas de presentación más frecuentes son:

- **Hipoglucemia.**
- **Hiperlactacidemia y acidosis metabólica.**
- **Hepatomegalia sin esplenomegalia,** debida al depósito de glucógeno y una significativa infiltración grasa. Las transaminasas están levemente elevadas. La enfermedad no progresa a cirrosis o fallo hepático. Son frecuentes los adenomas en la edad adulta, aunque se han descrito en pacientes pediátricos, pudiendo aumentar en tamaño y en número, y malignizarse ocasionalmente. La ecografía hepática es la técnica de elección para identificación y seguimiento de estas lesiones, indicándose otras técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) cuando se sospecha malignización.

- **Afectación renal:** nefromegalia bilateral y, de forma progresiva, proteinuria, hipertensión arterial, litiasis renal, hipofosforemia, nefrocalcinosis, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial progresiva; todo ello puede ocasionar una insuficiencia renal, susceptible de diálisis e incluso trasplante.
- **Retraso en el crecimiento** con facies redondeada, con aspecto de muñeca y, en ocasiones, una obesidad troncular.
- Tardíamente pueden aparecer **xantomas**.
- Es habitual el retraso de la edad ósea con **osteopenia u osteoporosis**.
- Existe un **retraso en la maduración sexual**.
- Los pacientes con el subtipo Ib asocian **neutropenia**, constante o cíclica.
- En el subtipo Ib, **enfermedad inflamatoria intestinal**, similar a la enfermedad de Crohn.
- **Otras alteraciones metabólicas:** microalbuminuria e hiperuricemia que puede complicarse con gota, artropatía o nefropatía. Es frecuente la hipertensión arterial. La hiperlipidemia es un hallazgo habitual con cifras de triglicéridos que pueden alcanzar los 4000 a 6000mg/dL y de colesterol de 400 a 600mg/dL. Hay una alteración de la función plaquetaria, tanto de la adhesividad como de la agregación, lo que facilita el sangrado. También se han observado quistes ováricos en niñas y mujeres afectadas.

Diagnóstico

Cribado

Ante la sospecha de la presencia de glucogenosis tipo I debe ponerse en marcha un proceso de diagnóstico que incluirá siempre análisis sanguíneos (ver tabla 2), así como radiografías de hígado y riñones y pruebas de ultrasonido del hígado con el objeto de detectar posibles anomalías en dichos órganos.

GLUCOGENOSIS	I	III	IX
Hipoglucemia (en ayuno máximo tolerado o ayuno nocturno)	Sí	Sí	No
Ácido láctico	Alto	Moderado	No
Hiperlipidemia	Sí	Sí	Moderada
Colesterol	Alto	Alto	Moderado o normal
Triglicéridos	Muy alto	Moderado o normal	Normal
Ácido úrico	Moderado	Normal	Normal
Cetosis	No	Sí	Sí o moderado
Cetonuria	No	Sí	Sí o moderado
Transaminasas (GOT/AST, GPT/ALT)	Moderadas	Altas	Moderadas
CPK	Normal	Moderado	Normal o moderado
Afectación muscular	No	Sí	Sí/No
Afectación renal	Sí	No	No
Afectación cardíaca	No	Sí	No

Tabla 2. Características bioquímicas de las glucogenosis con afectación hepática

En lo referente a los análisis sanguíneos debe resaltarse que la hipoglucemia en ayunas con hiperlipidemia, acidosis láctica y una respuesta disminuida o nula de la glucemia a la adrenalina y al glucagón sugieren fuertemente el diagnóstico, particularmente si se está ante la presencia de hepatomegalia (ver tabla 3). Por otra parte, la perfusión intravenosa de galactosa aumenta más el nivel de lactato en sangre que el de glucosa.

Tipo	Con hipoglucemia			Respuesta a glucosa oral		Respuesta postprandial al glucagón		Respuesta en ayunas al glucagón	
	Triglicéridos	Ácido úrico	Lactato	Glucosa	Lactato	Glucosa	Lactato	Glucosa	Lactato
I	Muy altos	Alto	Muy alto	Moderada	Baja	Nula	Alta	Nula	Muy alta
III	Moderados	Normal	Normal	Moderada	Moderada	Moderada	Nula	Nula	Nula
IX	Normal o moderados	Normal	Normal	Moderada	Moderada	Nula o moderada	Nula	Nula o moderada	Nula

Tabla 3. Respuesta a pruebas funcionales: sobrecarga de glucosa y test del glucagón

Confirmación

Es posible diagnosticar la enfermedad en nuevos afectados de una forma rápida, precisa y no invasiva, mediante un análisis de ADN a partir de una muestra sanguínea, que confirmará la enfermedad si se advierte la presencia de mutaciones. Sólo cuando el estudio genético no sea posible, el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Von Gierke se lleva a cabo mediante la determinación de los niveles de la enzima glucosa-6-fosfatasa (G6PC, EC 3.1.3.9) y la presencia de depósitos de glucógeno en el hígado a partir del análisis bioquímico y microscópico de una biopsia hepática. Se deberá proceder de forma urgente con la extracción de la biopsia si los síntomas, los análisis de laboratorio y el examen de los órganos afectados sugieren la presencia de la glucogenosis tipo I.

Para el diagnóstico prenatal, el estudio enzimático de las vellosidades coriónicas o del líquido amniótico no sirven para detectar el déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Para los diferentes subtipos de la enfermedad de Von Gierke, es más factible utilizar

un análisis genético del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas, a través de la identificación del gen responsable de la síntesis de la glucosa-6-fosfatasa, el cual se encuentra localizado en el locus cromosómico 17q21, para el subtipo Ia, o el del transportador de la glucosa-6-fosfato (G6PT1), que se encuentra localizado en el locus cromosómico 11q23, para el subtipo Ib.

En la actualidad se han descrito numerosas mutaciones genéticas que originan la enfermedad de Von Gierke en sus subtipos Ia y Ib, lo cual denota cierta heterogeneidad genética en esta patología. Estos avances abren, por tanto, la puerta a múltiples aplicaciones, tanto en el ámbito prenatal como postnatal.

GLUCOGENOSIS TIPO II (ENFERMEDAD DE POMPE)

Sintomatología

Existen tres presentaciones clínicas de la enfermedad de Pompe: la infantil, la juvenil y la adulta. Cada una de ellas se define según la edad de aparición de los síntomas y la velocidad de progresión de la enfermedad, estando ambos parámetros determinados por el grado de actividad enzimática del paciente (inferior al 1% de los valores normales en la variedad infantil, entre el 1% y el 10% en la juvenil, y entre el 10% y el 20% en la adulta).

Los pacientes con la variedad infantil presentan la sintomatología más severa. Aunque, generalmente, los afectados parecen sanos al nacer, los primeros síntomas graves suelen detectarse a partir del segundo mes de vida, en ocasiones incluso antes. La enfermedad progresa rápidamente al depositarse el glucógeno en el músculo esquelético y en el corazón, principalmente. En ausencia de tratamiento mediante la administración endovenosa de medicación que permita la sustitución enzimática, es muy raro que estos niños superen el año de vida, estando la esperanza media de vida en torno a los ocho meses para el curso natural de la enfermedad.

Aunque cada afectado puede presentar peculiaridades propias, los síntomas más característicos de esta variedad son:

- **Miocardopatía hipertrófica.** Desde el nacimiento. Normalmente sigue un patrón obstructivo progresivo que puede provocar el fallo cardiaco antes de los ocho meses de vida.

- **Leve cianosis y sudoración profusa,** principalmente en manos y pies. Desde el nacimiento.

- **Macroglosia.** Aunque en el periodo neonatal la macroglosia puede ser moderada, ésta suele progresar hasta un tamaño considerable, lo cual, junto con una debilidad progresiva de la musculatura facial, les da a los afectados unas características faciales propias sólo de la enfermedad.

- **Hepatomegalia** moderada. Puede presentarse desde el primer mes de vida.

- **Dificultades para ingerir alimento.** Desde el primer mes de vida pueden aparecer signos de agotamiento al alimentarse. Los niños afectados suelen presentar una curva de ganancia ponderal plana desde el segundo mes de vida. Finalmente, puede ser necesario el uso de una gastrostomía para prolongar la vida.

- **Hipotonía** severa y progresiva. Suele aparecer a partir del segundo mes de vida, como consecuencia de la degeneración del tejido muscular y nervioso, aunque puede presentarse antes. Los afectados mueven brazos y piernas con dificultad. La inmovilidad de las piernas aparece primero, y estas permanecen en posición de libro abierto con una consistencia firme al tacto (pseudo-hipertrofia). Desde el segundo mes de vida no se alcanzan las habilidades motoras propias de la edad. En estadios posteriores de la enfermedad se observa que estos niños no tienen sostén cefálico y son incapaces de girar sobre sí mismos, de reptar, de sentarse sin ayuda, de gatear, de ponerse de pie y de caminar.

- **Dificultad respiratoria** aguda y progresiva. Desde el segundo mes de vida, como consecuencia de la acumulación de glucógeno en los músculos encargados de la respiración.

En las formas tardías de la enfermedad los pacientes tienen una actividad enzimática residual que, normalmente, es suficiente para que no se produzca una afectación cardiaca. Sin embargo, el

glucógeno sí se acumula en el músculo esquelético y, en los casos más severos, en el hígado. Aunque el depósito de glucógeno no se almacena tan rápidamente como en la variedad infantil, la enfermedad es progresiva, con efectos devastadores sobre la calidad y la esperanza de vida de los afectados.

Diagnóstico

Cribado

Debido a la proliferación del uso de Myozyme®, una proporción creciente de los afectados está accediendo a la Terapia de Sustitución Enzimática (TSE), consistente en la administración endovenosa de una versión de la α -1,4 glucosidasa ácida (EC 3.2.1.3) producida mediante técnicas de ingeniería genética. En consecuencia, el diagnóstico precoz de la enfermedad resulta esencial para que no se desarrollen secuelas irreversibles como ocurría con anterioridad al acceso a la TSE. Esto adquiere especial relevancia para la variedad infantil de la enfermedad, donde un retraso en el diagnóstico de tan sólo unas semanas puede condicionar de forma definitiva la evolución futura del paciente.

El diagnóstico de la enfermedad implicaría la realización de las siguientes pruebas, en el orden que a continuación se presenta:

- **Análisis de laboratorio.** Los análisis sanguíneos pondrán de relieve niveles de CPK elevados y niveles por encima de lo normal de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST/GOT), alanina aminotransferasa (ALT/GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y/o lactato deshidrogenasa (LDH). En la variedad infantil de la enfermedad los análisis de orina pueden resultar en niveles elevados de glucosa tetrasacáridos. En cualquier caso, si la sospecha de enfermedad de Pompe es consistente el método de cribado más concluyente sería el estudio enzimático en sangre seca recogida sobre papel (ver tabla 4).
- **Pruebas cardiacas.** En la variedad infantil debe procederse con la realización de una **radiografía** que, si detecta la presencia de cardiomegalia, debe completarse con una

ecocardiografía con el objeto de identificar la presencia de una miocardiopatía hipertrófica, obstructiva o no obstructiva, así como con un **electrocardiograma** que presentará un patrón característico, definido por acortamientos del intervalo PR y por complejos QRS gigantes.

Análisis de laboratorio	Pruebas cardiacas (sólo forma infantil)	Electromiograma	Patología del músculo
CPK elevados	Presencia de cardiomegalia mediante radiografía	Patrón miopático con descargas pseudo-miotónicas (descargas miotónicas sin miotonía clínica), con potencial de fibrilación, ondas positivas y un exceso de irritabilidad eléctrica	Biopsia muscular para confirmar la presencia de glucógeno en el músculo (detectará una miopatía vacuolar por acumulación de glucógeno)
GOT/AST, GPT/ALT, GGT y/o LDH por encima de lo normal	Posteriormente, presencia de miocardiopatía hipertrófica, obstructiva o no obstructiva mediante ecocardiografía		
Forma infantil: glucosa tetrasacárido en orina elevada	Electrocardiograma que detecte si existen acortamientos del intervalo PR y por complejos QRS gigantes		
Estudio enzimático en sangre seca recogida sobre papel			

Tabla 4. Resumen de métodos de cribado para glucogenosis tipo II.

- **Electromiograma.** Presenta un patrón característico de la enfermedad de Pompe definido por un patrón miopático con descargas pseudo-miotónicas (descargas miotónicas sin miotonía clínica), con potencial de fibrilación, ondas positivas y un exceso de irritabilidad eléctrica.

- **Patología del músculo.** Hasta hace pocos años, si las pruebas anteriores eran positivas, el siguiente paso normalmente consistía en tratar de confirmar la presencia de glucógeno en el músculo mediante una **biopsia muscular**. Presenta la desventaja de ser un procedimiento invasivo, implicando una intervención quirúrgica que, aunque de carácter menor, siempre supone un riesgo añadido para este tipo de afectados. Además, al no tratarse de una prueba por sí sola concluyente, no es considerada, en la actualidad, como un paso imprescindible en el proceso de diagnóstico de la enfermedad. En cualquier caso, si se opta por la biopsia muscular, es recomendable que la muestra se tinte con ácido peryódico de Schiff (PAS), aunque también están prescritas las tinturas con hematoxilina-eosina (HE) y fosfatasa ácida. El análisis microscópico de la biopsia detectará una miopatía vacuolar por acumulación de glucógeno, característica únicamente de la enfermedad de Pompe.

Confirmación

En la actualidad, existen dos posibilidades:

- **Análisis enzimático.** Hasta hace pocos años consistía en la determinación del grado de actividad enzimática en fibroblastos cultivados a partir de una biopsia de piel, que, normalmente, era tomada en el momento de la extracción de la biopsia muscular. Hoy en día, se hace necesario apoyarse en vías alternativas de diagnóstico, más rápidas y eficaces, y no sujetas al riesgo del deterioro de la muestra. Tradicionalmente, se ha recomendado que, como prueba complementaria al cultivo de fibroblastos, se realice una medición de la actividad enzimática en los linfocitos, incluso con anterioridad a la toma de la biopsia muscular, pues dicho análisis únicamente requiere una extracción sanguínea y los resultados estarían disponibles en un breve plazo de tiempo. Este tipo de análisis tiene la ventaja de una mayor rapidez, una alta fiabilidad y, aunque en

algunos casos puede resultar no concluyente, es una opción que debe considerarse para dar luz verde a la TSE, al menos en los casos de Pompe infantil. En cualquier caso, las recientes mejoras en la rapidez y fiabilidad en las técnicas de análisis enzimático mediante la opción de **gota seca**, la han convertido en el mecanismo preferente para el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad (en caso, claro está, de que no se hubiera empleado en los procesos de cribado descritos en el apartado anterior), ya que los resultados son altamente fiables y pueden estar disponibles en pocos días. Esto da lugar también a la posibilidad del cribado neonatal para toda la población a través de la espectrometría de masas.

- **Estudio genético.** Es muy recomendable, incluso una vez iniciado el tratamiento, confirmar la presencia de la enfermedad de manera definitiva mediante un estudio genético. Para las variedades más tardías de la enfermedad, en las que el acceso al tratamiento de los pacientes no es tan urgente, lo más prudente puede ser esperar a que estén disponibles los resultados del estudio genético, que puede ser relativamente rápido si se es portador de alguna de las 470 mutaciones identificadas hasta la fecha (la totalidad de las mutaciones identificadas para el Pompe pueden encontrarse en la siguiente base de datos: <http://www.pompecenter.nl>). Por otra parte, se han descrito los fenotipos asociados a muchas de las mutaciones identificadas, por lo que la caracterización genética puede proporcionar una indicación relativamente exacta sobre cuál puede ser la evolución futura del paciente. Además, la identificación de las mutaciones que sufre el paciente puede condicionar el tratamiento futuro de su dolencia, pues algunas de las opciones terapéuticas que se encuentran actualmente en fase de investigación, dependen, en gran medida, del tipo de mutaciones que se porten.

GLUCOGENOSIS TIPO III (ENFERMEDAD DE CORI-FORBES)

Sintomatología

Los pacientes afectados tienen un cuadro clínico similar, pero más leve que los afectados por glucogenosis tipo I, y son capaces de tolerar períodos de ayuno más prolongados, sobre todo al aumentar la edad. Sin embargo, en el lactante y en el niño pequeño el cuadro clínico de ambas glucogenosis es similar: hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas con cetosis, hiperlipidemia y retraso del crecimiento.

Las transaminasas (GOT/AST, GPT/ALT y GGT) están discretamente elevadas a no ser que la enfermedad hepática esté muy avanzada. La función hepática tiende a normalizarse con la edad al tiempo que disminuye el tamaño hepático. La hepatomegalia depende de los depósitos de glucógeno y la infiltración grasa es mínima o nula. La fibrosis periportal o septal está siempre presente, aunque excepcionalmente progresa a cirrosis. La esplenomegalia sólo aparece en caso de hepatopatía fibrosante progresiva. En el 25% de los pacientes se ha descrito la aparición de adenomas hepáticos, ninguno de los cuales ha sufrido malignización.

Los pacientes con glucogenosis tipo III pueden tener afectación muscular que se manifiesta en la tercera o cuarta década de la vida como debilidad muscular, empeorando con los años, así como atrofia de la masa muscular (glucogenosis tipo IIIa). Los niveles plasmáticos de creatina fosfoquinasa (CPK) están elevados.

Otras complicaciones a largo plazo incluyen: osteoporosis, cardiomegalia, cardiomiopatía hipertrófica dilatada con disfunción ventricular y fallo renal secundario a mioglobinuria (raramente).

Diagnóstico

Cribado

La hipoglucemia es menos intensa que en la glucogenosis tipo I y los pacientes toleran períodos de ayuno más prolongados. El ayuno se acompaña de una importante cetonemia. Tras el ayuno nocturno no hay aumento de la glucemia ni del lactato tras administración de glucagón (ver tabla 3). La glucemia sí aumenta tras una comida rica en carbohidratos. Las curvas de galactosa y fruc-

tosa son normales. Los niveles de lactato y ácido úrico son normales o están moderadamente elevados. La hiperlipidemia no es tan pronunciada como en la glucogenosis tipo I.

El examen inicial de laboratorio debe incluir las medidas de los niveles de glucemia en sangre, correlacionados con el tiempo transcurrido desde la última ingesta. Debido a que la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta en pacientes con glucogenosis tipo III, éstos pueden mantener, generalmente, sus concentraciones de glucosa en sangre en valores aceptables durante varias horas después de una comida. No se aconseja ningún estudio de ayuno prolongado, porque los valores de glucosa sanguínea pueden disminuir rápidamente y sin previo aviso.

Es esencial un estudio completo de la función hepática, incluyendo el tiempo de protrombina. Las transaminasas, que habitualmente son más altas en lactantes y niños, disminuyen generalmente durante la pubertad y llegan frecuentemente a situarse dentro del rango de referencia normal. Las alteraciones en el tiempo de protrombina ocurren únicamente en pacientes con fibrosis y/o cirrosis significativas. Las pruebas de laboratorio deberían incluir GOT/AST, GPT/ALT, tiempo de protrombina, bilirrubina y albúmina en suero cada 6 meses o anualmente para monitorizar la extensión del daño hepático y delinear si existiera alguna evolución hacia una cirrosis hepática o una complicación mayor.

También se debe obtener un perfil lipídico. A veces pueden darse elevaciones modestas en los valores de colesterol, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos.

Se deben evaluar los cuerpos cetónicos en sangre y orina, especialmente después de un ayuno breve (hipercetonemia). La cetosis en ayunas se destaca claramente.

Es conveniente medir los niveles de lactato y ácido úrico en sangre después de un ayuno breve. Estos valores también se encuentran elevados en algunas ocasiones, aunque raramente por encima de unos niveles moderados.

Se debe determinar la concentración de creatinina quinasa sérica,

incluso en lactantes y niños, pero teniendo en cuenta que los pacientes con glucogenosis tipo IIIb no tienen ninguna implicación a nivel muscular, por lo que sus valores de creatinina quinasa están dentro de los límites de referencia. Aun así, debido a que la lesión significativa del músculo no comienza generalmente hasta la segunda o tercera década de vida, un valor dentro de los límites de referencia de creatinina quinasa no excluye la deficiencia de la actividad desramificante en el músculo, incluso en pacientes con glucogenosis tipo IIIa. No obstante, la mayoría de los pacientes con el subtipo IIIa tienen elevados sus niveles de creatinina quinasa de manera perceptible.

Las ecografías abdominales pueden proporcionar buenas estimaciones acerca del tamaño del hígado. Éste es un aspecto importante porque el hígado de este tipo de pacientes llega a reducirse, generalmente, con la edad. También ayuda a detectar adenomas y carcinomas hepatocelulares. Un factor a tener en cuenta es la ausencia de nefromegalia en este tipo de pacientes, a diferencia de los afectados por glucogenosis tipo I.

En el caso de las mujeres es recomendable realizar una ecografía pélvica, para detectar ovarios poliquísticos. Éstos son comunes en todos los subtipos de glucogenosis tipo III, aunque no parece afectar a la fertilidad de las afectadas.

Se debe realizar un TAC abdominal o RM en pacientes adolescentes y adultos cada 6-12 meses ante sospecha de cirrosis hepática (contorno hepático nodular y manifestaciones de hipertensión venosa portal tales como la esplenomegalia), presencia de adenomas y evidencia de carcinoma hepatocelular.

La electromiografía es esencial para la detección precoz de cambios miopáticos y permite supervisar el índice de progresión de la miopatía.

Debido a que la hipertrofia ventricular, a veces asociada con cardiomiopatía y síntomas clínicos, ha sido suficientemente documentada en casos con glucogenosis tipo III, se recomienda evaluaciones periódicas del ritmo cardiaco mediante electrocardiogramas y para la hipertrofia ventricular mediante ecocardiografías.

Confirmación

El diagnóstico de la enfermedad implicaría la realización de las siguientes pruebas:

- La actividad de la amilo-1,6-glucosidasa (AGL, EC 3.2.1.33) puede ser deficiente en el hígado y en el músculo en el subtipo IIIa o sólo en el hígado en el subtipo IIIb. Para el diagnóstico se pueden utilizar biopsias de ambos tejidos y también los eritrocitos. Si al medir la actividad en estas células, no es deficiente y el cuadro clínico así lo sugiere no se excluye que el déficit se exprese sólo en hígado o músculo. En los dos tejidos se acumula un polisacárido que, cuando se caracteriza por el espectro del complejo iodado, tiene una estructura parecida a la dextrina límite que produce la fosforilasa.
- El glucógeno acumulado en el hígado de pacientes con glucogenosis tipo III causa una extensa distensión de los hepatocitos. Los ácidos grasos raramente se acumulan en el hígado; esto distingue, desde el aspecto histológico hepático, a la glucogenosis tipo III de la tipo I. Además, las paredes fibrosas se forman generalmente en el hígado de pacientes con el tipo III, pero no en el hígado de pacientes con tipo I. El grado de fibrosis se extiende de fibrosis periportal mínima a cirrosis micronodular. Esta fibrosis no es generalmente progresiva en la mayoría de los pacientes, aunque, en casos puntuales, sí puede evolucionar hacia una cirrosis severa.
- Es recomendable el análisis molecular del gen de la enzima desramificante, a partir del ADN aislado de sangre periférica, en un laboratorio de referencia. Este estudio, además, confirmaría el diagnóstico.
- Son frecuentes los adenomas hepáticos, aunque se dan pocos casos de transformación maligna a carcinoma hepatocelular.
- El diagnóstico prenatal y la detección del portador es realizado, comunmente, por análisis mutacional del ADN, o bien sobre muestras de vellosidades coriónicas cultivadas, o bien sobre amniocitos, idealmente sobre los sujetos en los

que previamente se identificasen mutaciones del gen de la enzima amilo-1,6-glucosidasa.

GLUCOGENOSIS TIPO V (ENFERMEDAD DE McARDLE)

Sintomatología

Los síntomas, en la mayoría de los casos, suelen aparecer en la adolescencia o juventud, siendo menos frecuentes en la infancia. En el curso de sus vidas, aproximadamente la mitad de los enfermos acaban por presentar crisis de mioglobinuria tras el desarrollo de un ejercicio intenso. En dichas ocasiones, la orina presenta un color rojizo característico (rabdmiolisis aguda) como consecuencia de la presencia de mioglobina procedente de la degradación muscular. Esta situación debe interpretarse como un aviso de que existe riesgo de que pueda desencadenarse un fracaso renal agudo. Es típico también el llamado “fenómeno del segundo aliento” (*second wind*), o recuperación parcial de intolerancia al ejercicio; es decir, si el paciente descansa brevemente cuando comienza la mialgia y la rigidez (fase de adaptación) éste puede continuar el ejercicio durante más tiempo (fase del segundo aliento).

Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas desde aquellos afectados que son asintomáticos (diagnosticados por tener algún familiar afecto) hasta aquellos que muestran una intolerancia extrema al ejercicio. Es común que la aparición tardía de la enfermedad se interprete erróneamente como un signo de envejecimiento prematuro. En los casos más precoces, la miopatía resultante puede limitar seriamente la vida del paciente, reduciendo su motilidad, hasta el punto de que surjan dificultades para caminar y de que se tenga que recurrir a la ayuda de una tercera persona para los quehaceres elementales diarios. Las mialgias pueden localizarse en cualquier región muscular del cuerpo y suelen ir acompañadas de intensas contracturas. Algunos factores externos como la ansiedad, el frío o la ingestión de alcohol pueden empeorar ostensiblemente los síntomas.

Aunque son menos comunes, se han descrito también contracturas dolorosas constantes de la musculatura perioral y faríngea

al hablar y comer, que incluso pueden dificultar o impedir estas funciones durante unos días. Suele ser frecuente la aparición de problemas de columna, como escoliosis o cifosis. Los pacientes también pueden padecer crisis gotosas debido a hiperuricemia miógena. Se ha observado, por último, una mayor incidencia de episodios epilépticos en los enfermos de McArdle en comparación con la población normal, probablemente por la combinación de hipoglucemia transitoria e hiperventilación.

Diagnóstico

Cribado

Las pruebas que pueden discriminar un diagnóstico de enfermedad de McArdle son las siguientes:

- **Análisis de laboratorio.** Ante la presencia de síntomas tales como intolerancia al ejercicio, mialgias, calambres musculares, rigidez muscular y/o mioglobinuria, debe procederse con los análisis de laboratorio pertinentes. Los análisis sanguíneos suelen poner de relieve niveles de CPK/CK elevados (moderadamente elevados en periodos intercríticos y muy elevados tras las crisis) y niveles por encima de lo normal de aldolasa, creatina y fosfatasa alcalina, así como de las enzimas hepáticas GPT/ALT, GOT/AST, GGT y/o LDH.
- **Contraste de isquemia en el antebrazo.** Con un manguito en el brazo, a fin de que no circule sangre venosa, se invita al paciente a que efectúe movimientos sucesivos de flexión y extensión con la mano, con extracción de muestras seriadas en sangre venosa. En sujetos normales se produce un incremento de los niveles de ácido láctico de tres a cinco veces superior a los valores de referencia normales durante el primer minuto, que gradualmente declina hacia los valores basales. En pacientes con la enfermedad de McArdle hay un mínimo o nulo aumento a lo largo de la serie, debido a su incapacidad para la degradación efectiva de glucógeno en lactato. La curva plana para el ácido láctico propia de los afectados por la glucogenosis tipo V suele ir acompañada de un aumento

de los niveles de amonio que puede ser moderado o incluso llegar a estar hasta diez veces por encima de los valores normales. Si prosigue el movimiento de presión el dolor aparece más tarde, al mismo tiempo que disminuye la fuerza, de tal manera que acaba por resultar imposible la extensión y flexión de la mano. El tiempo de aparición de estos síntomas varía según el grado de afectación del paciente.

- **Electromiograma (EMG).** En reposo, el EMG puede ser normal o mostrar un trazado característico de las miopatías. Durante los periodos de calambre aparecidos con el ejercicio físico o provocados mediante isquemia, es característico encontrar una falta de actividad eléctrica, o silencio eléctrico, fisiopatológicamente definitorio de una contractura.

Confirmación

Si las pruebas anteriores son positivas debe confirmarse la enfermedad de McArdle mediante:

- **Biopsia muscular.** En los afectados por la enfermedad, el análisis microscópico de la biopsia del músculo puede poner de relieve algunas alteraciones, aunque no todas tienen por qué estar presentes en todos los pacientes. Entre las alteraciones más frecuentes destacan la variabilidad en el tamaño de las fibras musculares (con atrofia de unas fibras e hipertrofia de otras), la tinción positiva de los acúmulos subsarcolemales de glucógeno con PAS y la tinción histoquímica específica de miofosforilasa (PYGM, EC 2.4.1.1), que confirma el diagnóstico. Sin embargo, la ausencia aparente de acúmulos de glucógeno con la tinción PAS no descarta completamente la enfermedad de McArdle.
- Como alternativa no invasiva a la extracción recurrente de biopsias musculares para la evaluación del curso de la enfermedad a lo largo de la vida del paciente, existe la posibilidad de medir los niveles de glucógeno acumulado en el músculo mediante la aplicación de técnicas de resonancia

magnética nuclear. Esta técnica puede ser de utilidad para monitorizar la progresión de la enfermedad o la efectividad de nuevos tratamientos que aparezcan en el futuro.

- **Actividad bioquímica de miofosforilasa.** Todos los pacientes con la enfermedad de McArdle presentan un déficit enzimático mediante una actividad indetectable confirmando así el diagnóstico definitivo de la enfermedad.
- **Prueba en cicloergómetro.** Esta es una prueba fisiológica, en la que se monotoriza el ritmo cardiaco durante el pedaleo en un cicloergómetro cuando se ejerce una resistencia constante al mismo, con el fin de detectar la aparición del fenómeno del “segundo aliento”, ya que se considera patognomónico de esta enfermedad. Se considera una prueba de diagnóstico simple, sensible y específico. El segundo aliento se manifiesta por una marcada disminución de la taquicardia al principio del esfuerzo (por ejemplo, una disminución de ≈ 140 a 150 latidos/min a ≈ 120 latidos/min), alrededor de los 7 minutos de ejercicio; no se produce en pacientes con otros trastornos que se asocian con intolerancia al ejercicio, como glucogenosis tipo VII, VIII y X, miopatías mitocondriales o trastornos del metabolismo de los lípidos (déficit de carnitinapalmitoiltransferasa II o acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga).
- **Estudios moleculares.** El análisis molecular de ADN sanguíneo es el método de elección por su mínima invasividad. El protocolo consta de dos fases:
 - I) determinar la presencia de las mutaciones más frecuentes.
 - II) secuenciación completa de los exones 1, 14, 17 y 18 del gen PYGM, que presentan mayor incidencia de mutaciones. De esta manera es posible establecer el diagnóstico definitivo en el 75% de los pacientes, evitándose en los mismos una intervención invasiva como es la biopsia muscular.

GLUCOGENOSIS TIPO VIII Y IX

Sintomatología

La clínica para la glucogenosis tipo IX, habitualmente más leve que en otras glucogenosis, suele ser hepatomegalia, distensión abdominal y retraso del desarrollo, manifestándose en la lactancia o infancia. La hipoglucemia sintomática es excepcional, excepto en los períodos de ayuno muy prolongados, los cuales provocan cetonemia, aunque en menor grado que en la glucogenosis III. No suele haber acidosis metabólica y los niveles de ácido láctico y ácido úrico son normales. La hiperlipidemia es moderada con aumento de los triglicéridos y del colesterol. Las transaminasas pueden estar moderadamente elevadas (ver tabla 2). El curso clínico es benigno y las alteraciones clínicas y bioquímicas, así como la hepatomegalia, disminuyen con la edad; muchos adultos están asintomáticos. Algunas mutaciones en los genes FBKA2 y FBKG2 se han asociado con fenotipos clínicos más graves, describiéndose algún caso con progresión a cirrosis en la infancia. Puede haber retraso motor por hipotonía muscular en la forma autosómica recesiva con afectación muscular y hepática (FBKB, EC 2.7.11.19).

En el caso de la deficiencia de FBK muscular, o glucogenosis tipo VIII, se debe sospechar en cualquier persona con edades desde la infancia hasta la edad adulta, con cualquiera de las siguientes manifestaciones: intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular progresiva y/o mioglobinuria.

Diagnóstico

Cribado

Para la glucogenosis tipo IX, tras el ayuno nocturno, la curva de glucagón se caracteriza por aumento de la glucemia sin aumento de los niveles sanguíneos de lactato (ver tabla 3). Esta curva no diferencia entre el déficit de fosforilasa quinasa y el de fosforilasa.

En lo referente a los análisis sanguíneos debe resaltarse que la hiperlipidemia, la hiperlactacidemia en ayuno y/o la elevación de las transaminasas sugieren el diagnóstico de deficiencia de fosforilasa quinasa, particularmente si se está ante la presencia de hepatomegalia.

En el caso de la deficiencia de FBK muscular, o glucogenosis tipo VIII, la concentración sérica de la creatina quinasa puede estar por encima de los límites superiores de la normalidad. La prueba de ejercicio isquémico del antebrazo es normal (ver el apartado referido a la glucogenosis tipo V, para obtener más información acerca de esta prueba) lo que indica que la glucogenolisis es normal en el ejercicio máximo (anaerobio). Por el contrario, las condiciones de ejercicio submáximo (prueba de ciclo) dio lugar a la degradación del glucógeno acumulado. Esto sugiere que la FBK juega un papel más importante en la activación de la glucógeno fosforilasa b muscular durante el ejercicio submáximo que durante el esfuerzo máximo. Durante el ejercicio máximo, metabolitos como AMP, inosina monofosfato y fosfato inorgánico pueden ser suficientes para la activación de la miofosforilasa b. La electromiografía es generalmente normal.

Confirmación

Para todos los afectados y para sus familiares más directos siempre debe llevarse a cabo un estudio genético. La disponibilidad en la literatura científica de un espectro cada vez más amplio de mutaciones genéticas causantes de la enfermedad hace que hoy en día sea cada vez más factible esta opción de confirmación del diagnóstico. La identificación de las mutaciones genéticas abre también la puerta al diagnóstico prenatal de una posible futura descendencia.

Cuando no se cuente con un estudio genético previo, el diagnóstico de la glucogenosis tipo IX deberá incluir una medición de la actividad de la enzima fosforilasa b quinasa (FBK) en leucocitos y/o en el tejido hepático, siempre que los síntomas, análisis sanguíneos y estudios ecográficos sugieran una posible deficiencia de dicha proteína. Es recomendable llevar a cabo una medición de la actividad de la FBK en los leucocitos, pues dicho análisis únicamente requiere una extracción sanguínea y los resultados estarían disponibles en poco tiempo. Este tipo de estudio tiene una alta fiabilidad, aunque en algunos casos puede resultar no con-

cluyente, por lo que para todos los pacientes resulta conveniente confirmar un diagnóstico definitivo de la enfermedad mediante la determinación exacta de los niveles de actividad enzimática a partir del análisis bioquímico de una biopsia hepática.

En los casos con afectación muscular (glucogenosis tipo VIII) es conveniente llevar a cabo este mismo proceso de análisis en una biopsia del músculo esquelético. La histología muscular muestra una cantidad excesiva de glucógeno subsarcolemal acumulado. La cantidad de glucógeno muscular es siempre elevada, aunque con estructura normal.

La actividad glucógeno fosforilasa en el hígado puede estar disminuida, tanto en la deficiencia primaria de este enzima o como consecuencia del déficit de la glucógeno fosforilasa quinasa. Por lo tanto, para poder llegar al diagnóstico fiable de uno u otro déficit habrá que medir ambas enzimas. La actividad enzimática de la fosforilasa quinasa b (EC 2.7.11.19) se reduce notablemente en el músculo, pero es normal en el hígado, células sanguíneas y fibroblastos. Debido a que la enzima FBK activa a la enzima glucógeno fosforilasa b muscular, la actividad de la glucógeno fosforilasa a se puede reducir en el músculo en los individuos con deficiencia de FBK muscular. Es por ello que la actividad puede hallarse en valores normales cuando el ensayo se hace en condiciones en que se miden ambas formas (glucógeno fosforilasa a+b).

GLUCOGENOSIS TIPO 0

La deficiencia de glucógeno sintetasa hepática (GYS2; EC 2.4.1.11) incluye presentaciones severas (clásicas) y leves (no clásicas). El trastorno se caracteriza por hipoglucemia hipercetónica en ayunas sin hiperalaninemia, o bien, hiperlactacidemia e hiperglucemia posprandial. La enfermedad se evidencia clínicamente sólo cuando el lactante deja de alimentarse por la noche y desarrolla hipoglucemia en ayunas por la mañana. Los niños pueden tener somnolencia, palidez, vómitos y fatiga a primera hora de la mañana. Las convulsiones asociadas con niveles bajos de glucosa en sangre también pueden ocurrir. En general, esta patología no tiene impacto en

el desarrollo físico o mental, solo algunos niños pueden tener un retraso de crecimiento leve. En el pasado, el diagnóstico definitivo dependía de la biopsia hepática que demostraba una marcada deficiencia de la actividad de la glucógeno sintetasa hepática. Desde el descubrimiento del gen GYS2 que codifica la enzima específica del hígado, el diagnóstico se confirma mediante el análisis genético de este gen. El manejo clínico se basa en comidas frecuentes compuestas por una alta ingesta de proteínas durante el día y la adición de almidón de maíz crudo durante la noche.

GLUCOGENOSIS TIPO IV (ENFERMEDAD DE ANDERSEN)

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de enzima ramificante de glucógeno (GBE1, EC 2.4.1.18) abarcan a diferentes subtipos con edades variables de inicio, gravedad y características clínicas. Los hallazgos clínicos varían ampliamente tanto dentro como entre las familias:

- El subtipo neuromuscular perinatal fatal se presenta en el útero con una secuencia de deformación de aquinesia fetal (FADS) con movimientos fetales disminuidos, polihidramnios e hidropesía fetal. La muerte generalmente ocurre en el período neonatal.
- El subtipo neuromuscular congénito se presenta en el período neonatal con hipotonía profunda, dificultad respiratoria y miocardiopatía dilatada. La muerte generalmente ocurre en la primera infancia (a los 2-3 meses de vida).
- Los lactantes con el subtipo hepático clásico (progresivo) pueden parecer normales al nacer, pero desarrollan rápidamente un déficit en el desarrollo; hepatomegalia, disfunción hepática y cirrosis progresiva del hígado; hipotonía; y cardiomiopatía. Sin trasplante de hígado, la muerte por insuficiencia hepática generalmente ocurre a la edad de cinco años.
- Los niños con el subtipo hepático no progresivo tienden a presentar hepatomegalia, disfunción hepática, miopatía

e hipotonía; sin embargo, es probable que sobrevivan sin progresión de la enfermedad hepática y pueden no mostrar afectación cardíaca, del músculo esquelético o neurológica.

- El subtipo neuromuscular infantil es muy poco frecuente y el curso es variable, desde el inicio en la segunda década con un curso leve de la enfermedad hasta un curso más severo y progresivo que resulta en la muerte en la tercera década.

El diagnóstico se sospecha en función de la presentación clínica y el hallazgo de acumulación de glucógeno anormalmente ramificado en tejido muscular o hepático. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de la deficiencia de la enzima ramificadora de glucógeno (GBE) en fibroblastos hepáticos, musculares o cutáneos, y/o la identificación de mutaciones bialélicas en GBE1.

El manejo de esta patología debe involucrar a un equipo multidisciplinar que incluya especialistas en hepatología, neurología, nutrición, biología molecular, anatomía patológica y pediatría. El trasplante de hígado es la única opción de tratamiento para individuos con el subtipo hepático progresivo que desarrollan insuficiencia hepática; sin embargo, el riesgo de morbilidad y mortalidad es alto, en parte debido a las manifestaciones extrahepáticas, especialmente cardiomiopatía. Los niños con miopatía esquelética y/o hipotonía justifican la evaluación durante el desarrollo y la fisioterapia según sea necesario. Aquellos con miocardiopatía requieren seguimiento por una unidad de Cardiología. El trasplante de corazón puede ser una opción en pacientes con afectación cardíaca severa.

Conviene prevenir las deficiencias nutricionales (por ejemplo, de vitaminas liposolubles) garantizando una ingesta dietética adecuada; prevenir el sangrado perioperatorio mediante la evaluación de un perfil de coagulación y el uso de plasma fresco congelado según sea necesario.

ENFERMEDAD CON CUERPOS DE POLIGLUCOSANO DEL ADULTO

La enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto se caracteriza por vejiga neurogénica progresiva de inicio en el adulto, dificultad para caminar (espasticidad y debilidad) por afectación mixta de motoneuronas superior e inferior, pérdida sensorial predominantemente en las extremidades inferiores distales y dificultades cognitivas leves (a menudo con disfunción ejecutiva).

El diagnóstico se basa en el examen clínico, la resonancia magnética del cerebro y la médula espinal, la biopsia del nervio sural que muestra poliglucosanos característicos dentro de los tubos nerviosos, el ensayo de la actividad de la enzima ramificante del glucógeno (GBE) en fibroblastos cutáneos o tejido muscular y las pruebas genéticas moleculares de GBE1.

Para el tratamiento óptimo de las manifestaciones, conviene una atención proporcionada por un equipo que incluye especialistas en rehabilitación de medicina física, urología y neurología conductual o psicología. El manejo se enfoca en el uso de dispositivos de seguridad de la marcha, medicamentos para la vejiga antiespasmódica y cateterismo vesical dentro y fuera o una modificación del comportamiento del catéter vesical permanente y ayudas cognitivas, según sea necesario.

Sobre la prevención de complicaciones secundarias se recomiendan ayudas para caminar para prevenir caídas y manejo urológico para prevenir la urosepsis.

GLUCOGENOSIS TIPO VI (ENFERMEDAD DE HERS)

Es un trastorno causado por la deficiencia de glucógeno fosforilasa hepática (PYGL, EC 2.4.1.1). Afecta en la primera infancia y se caracteriza por hepatomegalia, retraso del crecimiento, hipoglucemia cetónica después de un ayuno nocturno e hipoglucemia leve después de un ayuno prolongado. Por lo general, es un trastorno relativamente leve que se presenta en la lactancia y la infancia; sin embargo, se han descrito casos de hipoglucemia grave y recurrente, hepatomegalia grave y acidosis láctica posprandial. El

riesgo de formación de adenoma hepático en la infancia tardía y la edad adulta es teóricamente mayor. Las anormalidades clínicas y bioquímicas pueden resolverse con la edad; la mayoría de los adultos son asintomáticos. La hipoglucemia puede ocurrir durante el embarazo.

Aunque el ensayo de la actividad de la enzima glucógeno fosforilasa hepática se puede realizar en eritrocitos, leucocitos y células hepáticas, los resultados falsos negativos son comunes. Por esta razón, las pruebas genéticas moleculares del gen de la enzima glucógeno fosforilasa hepática son ahora el método preferido de diagnóstico.

Algunas personas no requieren ningún tratamiento. Para la hipoglucemia, las comidas pequeñas frecuentes y el almidón de maíz crudo de una a tres veces al día pueden normalizar la concentración de glucosa en sangre y evitar la cetosis. Para quienes no tienen episodios de hipoglucemia, una dosis de almidón de maíz crudo antes de acostarse puede mejorar la energía y el bienestar. La hepatomegalia y la hipoglucemia se pueden prevenir con la administración de almidón de maíz crudo una o tres veces al día. La estatura corta, la pubertad retrasada y la osteoporosis mejoran con un mejor control metabólico.

GLUCOGENOSIS TIPO VII (ENFERMEDAD DE TARUI)

Se debe a la deficiencia de fosfofructoquinasa 1 muscular (PFKM, EC 2.7.1.11), un trastorno poco frecuente del metabolismo del glucógeno. Una clasificación clínica divide a los pacientes con glucogenosis tipo VII en cuatro subclases clínicas diferentes: forma clásica, forma de inicio tardío, forma infantil y forma hemolítica.

1. La forma clásica se caracteriza por intolerancia al ejercicio, calambres musculares, dolor y, a veces después de esfuerzos físicos intensos, náuseas y vómitos. También es posible observar ictericia acompañada de niveles elevados de creatina quinasa (CK), hiperuricemia, reticulocitosis e incremento de la bilirrubina sérica.

2. La forma de inicio tardío se presenta con calambres y mialgias en etapas posteriores de la vida, aunque la capacidad de ejercicio es baja ya en la infancia; una debilidad muscular leve puede aparecer en la quinta década que conduce a una discapacidad grave.
3. Los pacientes con la forma infantil pueden manifestarse como “bebés flácidos” y fallecen dentro del primer año de vida. También pueden mostrar evidencia de artrogriposis y retraso mental.
4. La forma hemolítica se presenta con anemia hemolítica hereditaria no esferocítica, pero sin síntomas musculares.

Los hallazgos clínicos confirman que la glucogenosis tipo VII generalmente es un trastorno benigno, pero pueden ocurrir episodios raros de rabdomiolisis potencialmente mortales.

GLUCOGENOSIS TIPO X (ENFERMEDAD DE DI MAURO)

Se trata de una glucogenosis muscular benigna que ocurre debido a un bloqueo parcial de la glucólisis terminal. Los pacientes son asintomáticos excepto cuando realizan esfuerzos intensos breves. El inicio de la deficiencia de la fosfoglicerato mutasa (PGAM2, EC 5.4.2.1) se caracteriza por mialgias, calambres y, con frecuencia, necrosis muscular, mioglobinuria y rabdomiólisis después del ejercicio muscular extenuante. También existe una asociación frecuente con la aparición de agregados tubulares, relacionados con la existencia de concentraciones de calcio y aumento de trifosfato de adenosina (ATP) en el músculo. La biopsia muscular puede mostrar un almacenamiento leve de glucógeno, pero también puede ser no específico.

Las respuestas glicolíticas al ejercicio en pacientes con deficiencia de la fosfoglicerato mutasa son sorprendentemente diferentes de las obtenidas en pacientes con enfermedad de McArdle, en quienes la glucólisis está casi completamente bloqueada. La actividad residual de la fosfoglicerato mutasa es suficiente para permitir una capacidad oxidativa máxima casi normal, para permitir la producción casi nor-

mal de lactato durante el ejercicio dinámico, y para evitar la aparición del “segundo aliento”, característico en la enfermedad de McArdle. La espectroscopía de resonancia magnética de fósforo muestra la acumulación de intermedios de carbohidratos monofosforilados, también conocidos como fosfomonoésteres, solo a alta intensidad de trabajo, pero no durante el ejercicio moderado, dando lugar a los calambres y mioglobinuria característicos de esta patología.

GLUCOGENOSIS TIPO XI (SÍNDROME DE FANCONI-BICKEL)

Esta glucogenosis está causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas dentro de GLUT2 (también denominada SLC2A2), el gen que codifica el transportador de glucosa más importante en hepatocitos, células β pancreáticas, enterocitos y células tubulares renales. Los pacientes generalmente manifiestan los primeros síntomas en edades comprendidas entre los 3 y 10 meses. La mayoría de los pacientes tienen la combinación típica de síntomas clínicos: hepatomegalia secundaria a la acumulación de glucógeno, intolerancia a la glucosa y galactosa, hipoglucemia en ayunas, una nefropatía tubular característica y un crecimiento muy atrofiado. En una etapa temprana, sin embargo, pueden tener fiebre, vómitos, retraso en el crecimiento y diarrea crónica. La hepatomegalia no es una condición *sine qua non*. En una etapa posterior, los pacientes suelen desarrollar un abdomen muy protuberante, una cara en forma de luna y depósitos de grasa en hombros y abdomen. Existe un marcado retraso en el crecimiento y el inicio de la pubertad. Los signos de raquitismo hipofosfatémico como hinchazón de las articulaciones, arqueamiento de las piernas, fracturas patológicas y problemas dentales con propensión a desarrollar caries severas son hallazgos frecuentes. Las cataratas, consecuencia de la hipergalactosemia documentada con frecuencia, sólo se observan en algunos casos. Los riñones de la mayoría de los pacientes son relativamente grandes. Aunque los pacientes muestran signos de una disfunción tubular generalizada (hiperminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalciuria, hiperuricosuria, acidosis tubular renal, proteinuria tubular leve y poliuria).

Una característica distintiva del diagnóstico es la pérdida excesiva de glucosa tanto en momentos en que la concentración de glucosa plasmática es alta como baja. Se han descrito pacientes con ausencia aparentemente completa de reabsorción tubular de glucosa. El tamaño del hígado es normal al nacer y generalmente aumenta durante la infancia. La acumulación de glucógeno puede demostrarse en una biopsia hepática mediante métodos histológicos o microscopía electrónica. Con frecuencia, se observa que los pacientes desarrollan hiperglucemia posprandial. A algunos pacientes se les ha diagnosticado diabetes mellitus y se los ha tratado con insulina. Esto puede exagerar la propensión a desarrollar hipoglucemia en estados de ayuno, que es una característica de esta enfermedad. La hipoglucemia sintomática, sin embargo, parece ser la excepción, probablemente debido a que otros sustratos para el cerebro, como los cuerpos cetónicos y el lactato, están elevados en sangre. El pronóstico a largo plazo parece ser favorable en la mayoría de los casos.

El tratamiento sintomático está dirigido hacia la estabilización de la homeostasis de la glucosa y la compensación de las pérdidas renales de varios solutos: solución de Shohl o soluciones de bicarbonato para compensar la acidosis tubular renal, suplementación de fosfato y vitamina D para el raquitismo hipofosfatémico, dieta con una ingesta calórica adecuada para controlar las enormes pérdidas de glucosa renal, y la alimentación frecuente con carbohidratos de absorción lenta (habitualmente mediante almidón de maíz crudo) para evitar la acumulación hepática de glucógeno y la propensión a desarrollar hiper e hipoglucemia. A diferencia de la glucogenosis tipo I, la fructosa se tolera cuando se administra por vía oral.

GLUCOGENOSIS TIPO XII

La deficiencia de aldolasa A (ALDOA, EC 4.1.2.13) es una causa poco frecuente de mioglobinuria grave en la infancia temprana, como consecuencia de la generación de ATP defectuoso para estimular el metabolismo muscular. Se sugiere el papel crucial de la fiebre como desencadenante de la rabdomiólisis en este tipo de pacientes. La alta temperatura y una combinación de citocinas pro-

inflamatorias, utilizadas para imitar las condiciones inflamatorias, conducen a una disminución de la actividad de la aldolasa A y la acumulación de gotas de lípidos, respectivamente, tanto en los mioblastos del paciente como, en menor medida, en los mioblastos de control. Las manifestaciones clínicas más observadas son anemia hemolítica, ocasionalmente asociada con miopatía, intolerancia al ejercicio, debilidad muscular e hipercalemia. La biopsia muscular no es destacable. Se propone tratamiento con arginina, que puede ser una terapia útil que mejora la actividad enzimática en células de pacientes, mientras que las condiciones inflamatorias aumentan la acumulación de gotas de lípidos y, por lo tanto, la lipotoxicidad.

GLUCOGENOSIS TIPO XIII

Comi y col. detectaron una deficiencia grave de β -enolasa muscular (ENO3, EC 4.2.1.11), con un 5% de actividad residual, en un hombre adulto con intolerancia al ejercicio y mialgias. No observaron elevación del lactato sérico con el ejercicio del antebrazo isquémico. El análisis ultraestructural mostró una acumulación sarcoplásmica focal de partículas β de glucógeno. Los niveles de la proteína β -enolasa se redujeron drásticamente en el músculo del paciente estudiado, mientras que los niveles de la proteína α -enolasa se mantuvieron dentro del rango normal. Los autores del estudio sugieren que las mutaciones de ENO3 dan como resultado una estabilidad disminuida de la beta-enolasa mutada, y proponen que la deficiencia de β -enolasa muscular se debe considerar en el diagnóstico diferencial de miopatías metabólicas debido a defectos heredados de la glucólisis distal.

GLUCOGENOSIS TIPO XIV

La deficiencia de fosfoglucomutasa 1 (PGM1, EC 5.4.2.2) puede manifestarse con calambres musculares inducidos por el ejercicio y episodios de rabdomiolisis. Se observa una acumulación anormal de glucógeno en los músculos; el nivel de actividad de fosfoglucomutasa 1 puede ser de hasta un 1% del nivel normal, debido a múltiples mutaciones identificadas en la proteína afectada. En contraste con muchos otros trastornos congénitos de la glicosilación, en los

que los pacientes tienen retraso psicomotor, los cerebros de estos pacientes no se vieron afectados. Esto probablemente se explica por el hecho de que otras isoenzimas sustituyen a la fosfoglucomutasa 1 en el cerebro. También se observa estatura baja, aunque el nivel de la hormona de crecimiento (somatotropina) puede ser normal o alto. Sin embargo, los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la proteína de unión a IGF 3 fueron bajos. Otras evidencias que pueden ser observadas: hipertermia maligna, miopatía, hipogonadismo hipogonadotrópico, sin manifestaciones clínicas en la pubertad, y miocardiopatía dilatada. La hipoglucemia, la acidosis láctica y la intolerancia al ejercicio son presumiblemente consecuencias del metabolismo desordenado de la glucosa.

Después de una carga de glucosa en la dieta, se generan grandes cantidades de glucosa-6-fosfato, que no pueden convertirse en glucógeno. Por lo tanto, una porción sustancial se desvía a la producción de lactato y ácido graso. De forma similar a lo que ocurre en la glucogenosis tipo Ia, durante el ayuno, el glucógeno hepático no se puede convertir en glucosa a través de la glucosa-6-fosfato, y puede producirse hipoglucemia. La incapacidad de los músculos esqueléticos para usar rápidamente el glucógeno para la producción anaeróbica de energía conduce a la intolerancia al ejercicio y, posiblemente, a la rhabdomiolisis. La estabilización de la homeostasis de la glucosa por medio de la ingesta dietética de carbohidratos complejos y la restricción del ejercicio a un nivel por debajo del umbral aeróbico podría ser beneficioso. También se sugiere que la suplementación con galactosa puede mejorar la glicosilación tanto en el cultivo de fibroblastos como en pacientes.

Se diseñó una prueba clínica para el diagnóstico de la deficiencia de fosfoglucomutasa 1, que se basó en la prueba de Beutler para galactosemia, aunque se recomienda como prueba diagnóstica definitiva el análisis genético de la fosfoglucomutasa.

GLUCOGENOSIS TIPO XV

Los pacientes generalmente tienen un inicio tardío de la enfermedad entre los 20 y 50 años, con debilidad muscular progresiva y generalizada y atrofia. La afectación cardíaca solo se ha informado en 4 pacientes y, curiosamente, estos pacientes no mostraron afectación del músculo esquelético. Por el contrario, los pacientes con afectación del músculo esquelético no tenían enfermedad cardíaca. La creatina quinasa suele ser normal o levemente elevada, y la histología generalmente no demuestra degeneración, lo que sugiere que el trastorno tiene poco impacto en la estructura y la función de las fibras musculares. Los cuerpos de poliglucosano (PG), que consisten en glucógeno/polisacáridos, son una marca histopatológica de esta enfermedad y se tiñen intensamente en la tinción de Schiff con ácido peryódico.

ASPECTOS NUTRICIONALES DE LAS GLUCOGENOSIS

La nutrición es el único tratamiento efectivo que consigue mantener la homeostasis en los afectados, ya que las hipoglucemias son algo frecuente y pueden derivar en problemas más graves que pueden llevar al fallecimiento de la persona. Es por ello por lo que, en general, se debe prestar especial vigilancia al estado nutricional y a la alimentación en las glucogenosis.

Son múltiples las razones por las que las personas con enfermedad hepática pueden llegar a desarrollar malnutrición, pero una de las más importantes es la de las ingestas dietéticas pobres desde el punto de vista nutricional. Hay varios métodos para determinar la desnutrición en los pacientes y para calcular el volumen calórico total que deberían tomar al día para mantenerse nutricionalmente sanos. Será el especialista en la consulta el que pueda realizar estas valoraciones para determinar una posible desnutrición que se deba corregir. También disponemos de aplicaciones en el mercado que nos permiten hacer estos cálculos de forma automática por varios métodos.

El hígado es uno de los órganos más importantes de nuestro cuerpo. Es el centro metabólico por excelencia y proporciona al resto de órganos y tejidos la energía que necesitan para cumplir con sus funciones vitales. Es por ello que tanto el hígado como el sistema muscular deben ser vigilados y cuidados para evitar, en la

medida de lo posible, los problemas y comorbilidades que causan las enfermedades de almacenamiento del glucógeno.

GLUCOGENOSIS TIPO I (ENFERMEDAD DE VON GIERKE)

En la glucogenosis tipo I, y debido a la recomendación de una dieta muy baja o carente de hidratos de carbono simples (monosacáridos), determinados alimentos deben evitarse. Entre éstos están las frutas y las verduras, lo que puede conducir a un estado carencial o a una desnutrición, al restringirse los aportes vitamínicos y minerales de este tipo de alimentos. Además, se suma el hecho de los múltiples y frecuentes episodios de dolor e inflamación intestinal, especialmente en los pacientes con glucogenosis tipo Ib, por lo que la absorción también se ve alterada. La malabsorción también contribuye a que se produzca una desnutrición en este tipo de pacientes.

El objetivo nutricional en la glucogenosis tipo I es mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de unos valores aceptables (ideal 80-120mg/dL; normalidad 70-130mg/dL; hipoglucemia clínica <65mg/dL o hiperglucemia clínica >135 mg/dL) y minimizar y/o evitar el incremento en los niveles sanguíneos de ácido úrico, ácido láctico y lípidos. En los niños se debe prestar especial vigilancia al retraso o deterioro en el crecimiento.

La dieta debe estar compuesta fundamentalmente por:

- Un 60-70% de hidratos de carbono complejos de absorción lenta (bajo índice glucémico): pasta, arroz, pan, trigo, almidón de maíz, cuscús, legumbres, avena, cebada...
- Un 20-25% de grasa, preferiblemente procedente del aceite de oliva, del pescado azul y del aceite de pescado.
- Un 10-15% de proteínas que podemos encontrar en alimentos como: carnes, pescados, huevos y lácteos sin lactosa.

En la figura 20 se puede ver la distribución de hidratos de carbono, proteínas y grasa mencionadas anteriormente.

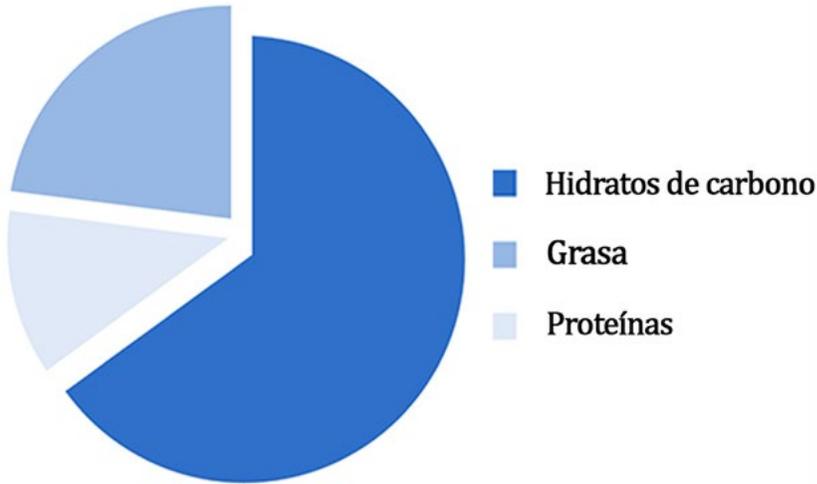


Figura 20. Composición nutricional de la dieta adecuada para afectados con Glucogenosis tipo I.

A continuación, se comentan algunas recomendaciones que ayudarán a mejorar el estado nutricional y a evitar el mayor número de complicaciones posible:

1) Realizar comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono de absorción lenta durante el día, con alimentos ricos en almidones con bajas concentraciones de galactosa y fructosa. Es recomendable realizar ingestas cada 2-4h. Con ello se intentan prevenir las hipoglucemias y mantener los niveles de glucosa constantes a lo largo del día. Durante la infancia, suelen ser recomendables las fórmulas infantiles de soja, pero prestando especial atención a su composición, para evitar aquellas que hayan sido enriquecidas con azúcares simples.

2) Vigilar el etiquetado de los productos con hidratos de carbono complejos, ya que en algunos casos pueden contener azúcares simples, como los cereales del desayuno con azúcares añadidos. Comprar productos sin azúcares añadidos o que contengan la menor cantidad posible de ellos en su composición (menos de 5g por ración). En la tabla 5 se muestran los hidratos de carbono permi-

tidos y los que no son recomendables para poder controlar adecuadamente los etiquetados de los productos:

HC PERMITIDOS	HC NO RECOMENDADOS
Glucosa	Fructosa
Dextrosa	Galactosa
Dextrina	Miel
Maltodextrina	Azúcar
Dextrinomaltosa	Azúcar moreno
Jarabe de maíz	Azúcar de caña
Aspartame	Melazas
Acesulfame K	Sorbitol
Sacarina	Sacarosa
Estevia	
Sucralosa	
Manitol	
Xylitol	

Tabla 5. Recomendaciones de tipos de hidratos de carbono a incorporar, o no, a la dieta.

3) Restringir la ingesta de lactosa. La lactosa es un hidrato de carbono simple compuesto de galactosa y glucosa. Los productos lácteos frescos suelen tener un alto contenido en lactosa; no así los productos fermentados como los quesos y yogures. Aquellos quesos que han sufrido un proceso de fermentación largo (quesos semicurados o curados, por ejemplo) son productos sin lactosa, ya que ésta se consume en el proceso de fermentación y maduración, por lo que se pueden consumir. Evitar los yogures en caso de no tolerarlos, y se recomienda además no consumir leche sin lactosa, ya que las que hay disponibles en el mercado, en el proceso de elaboración, sufren un proceso de descomposición de la lactosa y contienen los productos de su hidrólisis, que son la glucosa y la galactosa. La galactosa es un azúcar simple que se debe evitar. Sí es muy recomendable la ingesta de bebida de arroz, que carece de azúcares simples en su composición. Comparada con la leche de vaca, la bebida de arroz contiene más carbohidratos, pero

no contiene cantidades significativas de calcio ni de proteína. No contiene lactosa ni colesterol, por lo que su valor nutritivo es menor. Por ello la bebida vegetal de arroz comercial se suele complementar con vitaminas y minerales (calcio, vitamina B12, vitamina B3, y hierro). Las bebidas vegetales como la de soja, almendra o avena también puede ser una alternativa, pero debemos vigilar su composición para evitar aquellas que hayan sido enriquecidas con azúcares simples.

4) Restringir los hidratos de carbono de absorción rápida (galactosa, fructosa y sacarosa) evitando aquellos alimentos o bebidas dulces. Evitar en la medida de lo posible los dulces y los productos de repostería. También evitar el uso de salsas dulces o de salsas con tomate (kétchup, tomate frito...) para preparar las comidas.

5) Limitar la ingesta de frutas. Las frutas contienen fructosa, y en caso de que se desee consumir, deberá ser en pequeñas cantidades y siempre en comidas que no contengan galactosa. Se recomienda en estos casos consumir las frutas lo más verdes posibles, ya que su contenido en fructosa será menor y mantendrá una concentración de vitaminas y minerales similar. Entre las frutas con menor contenido en azúcares tenemos las siguientes: naranja, mandarina, pera, manzana, sandía, ciruela y kiwi.

En el caso de las verduras, como son bajas en azúcares, se podrían consumir, pero vigilando también las cantidades. Debemos prestar atención al tomate, ya que tiene un elevado contenido en fructosa (pertenece al grupo de las frutas y no de las verduras).

6) Los edulcorantes artificiales son aptos para el consumo, como el aspartame, el acesulfame K, la sacarina o incluso los polialcoholes como el manitol o el xylitol. Sin embargo, deberemos evitar el sorbitol, ya que se transforma en fructosa durante el proceso de digestión.

7) La ingesta de almidón de maíz crudo antes de acostarse puede prevenir la aparición de hipoglucemias nocturnas, ya que es un hidrato de carbono de absorción lenta. La cantidad media suele ser de entre 2 y 4g/Kg. En niños se recomienda una can-

tividad de almidón en torno a 1,75-2,5g/Kg, que proporciona una tasa de carbohidratos de unos 5-8mg/kg/min, lo que les ayuda a mantener unas glucemias superiores a 70mg/dL durante la noche. Consultar con los especialistas las dosis ajustadas a cada caso particular en función de su actividad enzimática.

El almidón de maíz se debe administrar en una proporción de 1:2 con agua a temperatura ambiente o un poco atemperada, pero en ningún caso se debe cocinar o hervir. Una cucharada de almidón de maíz tiene en torno a 8-8,5g de hidratos de carbono.

8) Se debe prestar atención a la correcta administración de vitaminas y minerales. Es frecuente en algunos casos un déficit de vitaminas y minerales al limitar la ingesta de frutas y leche. Debemos prestar especial importancia a 2 minerales en concreto:

a) Hierro: Se debe tener especial precaución con la suplementación, ya que un exceso del aporte de hierro puede favorecer la aparición de adenomas. Los adenomas hepáticos son tumores benignos, que pueden tener un riesgo de rotura y por tanto de hemorragia, lo que puede llevar a un cuadro de shock con hipotensión, taquicardia y sudoración, e incluso progresar a una dolencia maligna.

b) Calcio: Es importante conseguir un buen aporte dietético diario (soja, bebida vegetal de soja y de arroz, cereales enriquecidos, quesos curados, espinacas, brécol, alubias blancas, almendras, higos secos...) para evitar la pérdida de masa ósea. Siempre se aconseja vigilar los niveles de calcio por un especialista, ya que el calcio tomado en exceso puede formar cristales de oxalato cálcico y derivar en una litiasis renal (piedras en el riñón). La vitamina D estimula la absorción de calcio, mientras que el hierro dificulta su absorción en el intestino.

9) En caso de necesitar algún complejo vitamínico o de calcio, siempre bajo supervisión médica, se deberían tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

a) Para mejorar la absorción de vitaminas se deberían realizar la toma de éstas con alimentos.

- b) No tomar más de 500mg de calcio al mismo tiempo. Si son necesarios más de 500mg al día, se deben separar las dosis y tomarlas con las comidas.
- c) No se recomienda tomar el multivitamínico al mismo tiempo que el suplemento de calcio.
- d) No se debería tomar el suplemento de calcio junto con un suplemento de hierro, ya que el hierro inhibe la absorción de calcio.
- e) Para recuperar mejor un déficit de hierro, se puede cocinar en ollas y sartenes de hierro fundido, ya que se produce cierta transferencia de hierro al alimento.
- f) El hierro se absorbe mejor si es acompañado de vitamina C, por lo que es aconsejable una toma con algún zumo de cítrico por la mañana.

10) En los pacientes con glucogenosis tipo Ib se puede valorar la suplementación con vitamina E, siempre bajo supervisión médica, ya que, aunque no se conoce evidencia demostrable en este tipo de afectados, podría ser de ayuda en algunos pacientes. Fuentes naturales de vitamina E son los frutos secos o el aceite de oliva.

11) Evitar el consumo de esteroides. Dichas sustancias pueden producir desde deterioro en la función excretora del hígado, hasta fallo hepático e incluso tumores en el hígado, por lo que debe evitarse su consumo a no ser que sea por prescripción médica y bajo una estricta supervisión.

12) Evitar el consumo de alcohol. Por un lado, se evitan las hipoglucemias causadas por su consumo, y por otro lado se evita un empeoramiento de la hepatopatía causada por la propia glucogenosis.

GLUCOGENOSIS TIPO II (ENFERMEDAD DE POMPE)

El objetivo de la alimentación en los pacientes con glucogenosis tipo II es intentar disminuir la acumulación de los depósitos celulares de glucógeno, aumentar la utilización de ácidos grasos como sustrato energético y, al mismo tiempo, compensar la oxidación de aminoácidos aumentada que se ha demostrado que ocurre en la glucogenosis tipo II. Al reducir la ingesta de carbohidratos,

los niveles de glucógeno disminuyen y, por tanto, también el agua acumulado en el glucógeno. Asimismo, se incrementarán las proporciones de otros nutrientes de los que podemos obtener energía como las proteínas o las grasas.

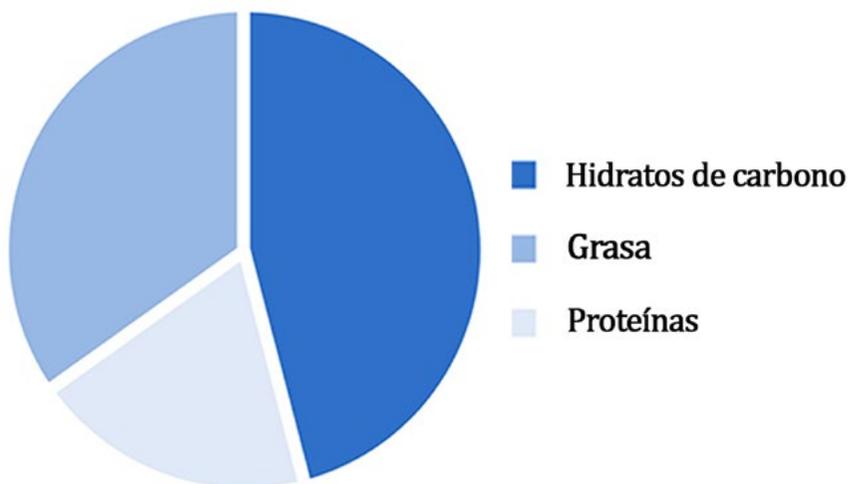


Figura 21. Composición nutricional de la dieta adecuada para afectados con Glucogenosis tipo II

La proporción de macronutrientes de la dieta debería ser de la siguiente manera:

- Un 40-50% de hidratos de carbono complejos de absorción lenta: pasta, arroz, pan, trigo, almidón de maíz, macarrones, cuscús, legumbres, avena, cebada...
- Un 30-35% de grasa, preferiblemente que sea procedente del aceite de oliva, del pescado azul y del aceite de pescado.
- Un 20-25% de proteínas, que podemos encontrar en alimentos como: carnes, pescados, huevos y lácteos sin lactosa.

En la figura 21 se puede ver la distribución de hidratos de carbono, proteínas y grasa mencionada anteriormente.

Además, las siguientes recomendaciones deberán ser tenidas en cuenta para mejorar el estado nutricional y evitar el mayor número de complicaciones posible:

1. Limitar la ingesta de azúcares simples como la glucosa, la fructosa o la galactosa. Aunque este tipo de pacientes pueden digerir sin problema este tipo de azúcares, debemos intentar que los niveles de glucosa en sangre estén dentro de los valores normales en todo momento, ya que cuando el organismo tiene un exceso de glucosa, lo acumula en forma de glucógeno, lo que no es favorable en pacientes con glucogenosis tipo II, al llegar a acumularse también glucógeno en los lisosomas. Para ello es preferible consumir mayoritariamente azúcares de absorción lenta y restringir los de absorción rápida.

2. Asegurarse de beber suficientes líquidos a lo largo del día, tomándolos lentamente. El uso de pajitas y el mantenerse derecho al menos durante 1 o 2h tras la comida puede resultar útil.

3. Se debe prestar atención a la correcta administración de vitaminas y minerales. Para evitar posibles déficits se puede recurrir a los suplementos de vitaminas y minerales, pero siempre bajo supervisión médica. En caso de necesitar algún complejo vitamínico o de calcio, se deberían tener en cuenta los siguientes consejos:

- a) Para mejorar la absorción de vitaminas se deberían realizar la toma de éstas con alimentos.
- b) No tomar más de 500mg de calcio al mismo tiempo. Si son necesarios más de 500mg al día, se deben separar las dosis y tomarlas con las comidas.
- c) No se recomienda tomar el multivitamínico al mismo tiempo que el suplemento de calcio.
- d) No se debería tomar el suplemento de calcio junto con un suplemento de hierro, ya que el hierro inhibe la absorción de calcio.
- e) Para recuperar mejor un déficit de hierro, se puede cocinar en ollas y sartenes de hierro fundido, ya que se produce cierta transferencia de hierro en el alimento.
- f) El hierro se absorbe mejor si es acompañado de vitamina C, por lo que es aconsejable una toma con algún zumo de cítrico por la mañana.

4. En algunos pacientes con glucogenosis tipo II puede ser beneficioso un aporte extra de alanina en forma de suplemento, y siempre bajo supervisión médica. Aunque no se ha demostrado su beneficio, la alanina es un precursor de la glucosa y puede ayudar a prevenir el agotamiento y la fatiga cuando el glucógeno se acumula en las células musculares.

5. Para comer más fácilmente, los alimentos pueden mezclarse, cortarse en partes pequeñas o tomarse junto con algún tipo de salsa o crema añadidas. Es recomendable para facilitar la ingestión y digestión tomar bocados pequeños y masticar muy bien la comida.

6. Los pacientes con glucogenosis tipo II tienen dificultades para alimentarse y tragar, y con frecuencia tienen un mayor riesgo de aspiración. Si se observan problemas en la deglución, la modificación de la textura de la dieta con espesantes comerciales o cereales puede utilizarse para proporcionar un régimen de alimentación segura. En los casos más extremos de broncoaspiración, se debe valorar una alimentación por sonda enteral bajo supervisión y recomendación del médico especialista correspondiente.

7. Evitar el consumo de esteroides. Dichas sustancias pueden producir desde deterioro en la función excretora del hígado, hasta fallo hepático e incluso tumores en el hígado, por lo que debe evitarse su consumo a no ser que sea por prescripción médica y bajo una estricta supervisión.

8. Evitar el consumo de alcohol.

Es muy recomendable en este grupo de afectados, la realización de ejercicio aeróbico, siguiendo siempre las pautas de un fisioterapeuta con experiencia en glucogenosis tipo II.

GLUCOGENOSIS TIPO III (ENFERMEDAD DE CORI-FORBES)

El manejo nutricional de la glucogenosis tipo III es similar al descrito para la glucogenosis tipo I, pero con menos restricciones al ser ésta una glucogenosis con una clínica más leve. El objetivo de la dieta debe ser el de evitar las hipoglucemias manteniendo unos niveles de glucosa en sangre dentro de unos valores acepta-

bles, y evitar el aumento de ácidos grasos y ácido láctico. Algunos estudios no encontraron diferencias en la evolución de los pacientes con una dieta con restricción de grasas.

El uso de grasas poliinsaturadas puede ser útil para reducir la hipercolesterolemia, y el uso en la dieta de triglicéridos de cadena media (MCT) pueden aportar beneficios. Los beneficios de una dieta alta en grasa y sobre todo en proteína permite observar mejoras en la reversión de la miocardiopatía hipertrófica presente en estos pacientes.

La dieta debe estar compuesta fundamentalmente por:

- Menos de un 50% de hidratos de carbono complejos de absorción lenta: pasta, arroz, pan, trigo, almidón de maíz, macarrones, cuscús, legumbres, avena, cebada...
- Un 20% de grasa, preferiblemente que sea procedente del aceite de oliva y del pescado azul.
- Un 40% de proteínas, que podemos encontrar en alimentos como: carnes, pescados, huevos y lácteos sin lactosa.

En la figura 22 se puede ver la distribución de hidratos de carbono, proteínas y grasa mencionada anteriormente.

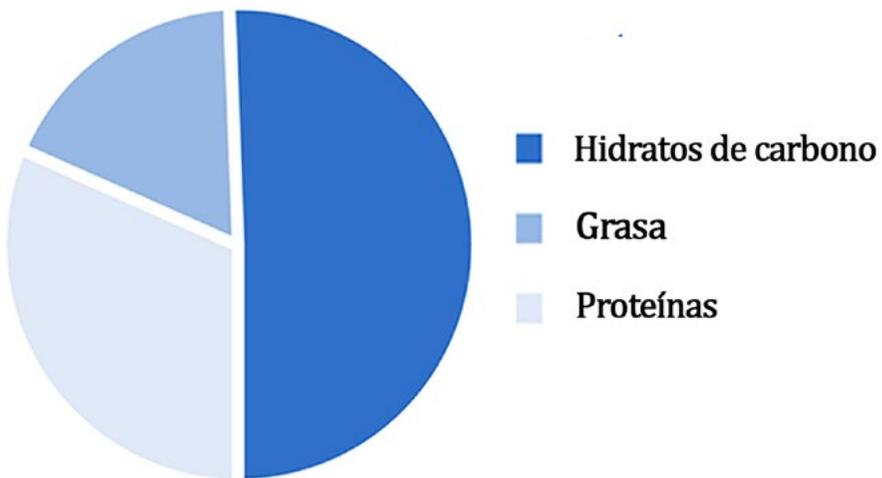


Figura 22. Composición nutricional de la dieta adecuada para afectados con Glucogenosis tipo III.

A continuación, se comentan algunas recomendaciones que ayudarán a mejorar el estado nutricional y a evitar el mayor número de complicaciones posible:

1) El almidón de maíz crudo se usa de la misma manera que en la glucogenosis tipo I.

2) El contenido en proteínas de la dieta debe ser de entre 3-4g de proteína por cada Kg de peso corporal. Es decir, si un paciente pesa 60Kg, el contenido proteico de su dieta debería ser de unos 180-240g.

3) Las mejores fuentes de proteínas son de origen animal (especialmente carnes, lácteos y huevos); los vegetales contienen también proteína, pero en general, en cantidades inferiores. Es importante saber que nuestro cuerpo utiliza las proteínas de origen animal mejor que las proteínas de origen vegetal. La mayoría de las fuentes de proteínas, a excepción de los productos lácteos y los frijoles secos cocidos, contienen pequeñas cantidades de hidratos de carbono. En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de alimentos con su cantidad de proteínas (ver tabla 6):

EJEMPLO DE ALIMENTO	GRAMOS DE PROTEÍNA
30g de carne	7g
1 muslo de pollo	14g
1 chuleta de cerdo mediana	21g
1 hamburguesa pequeña	21g
½ pechuga de pollo	21g
1 huevo grande (clara)	6g
1 perrito caliente	6g
1 lata de atún (52g)	20g
1 filete de pescado	20g
1 yogur	7g

Tabla 6. Ejemplos de contenido proteico en alimentos conocidos.

4) Evitar ayunos prolongados. Para ello se deben realizar comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono de absorción lenta durante el día. Es recomendable realizar ingestas cada 4-6h. Con ello se intentan prevenir las hipoglucemias y mantener los niveles

de glucosa constantes a lo largo del día. Lo ideal sería poder realizar entre 5 y 6 comidas al día: desayuno, media mañana, comida, merienda, cena y recena antes de dormir.

5) Restringir los hidratos de carbono de absorción rápida (galactosa, fructosa y sacarosa) evitando aquellos alimentos o bebidas azucaradas. Evitar en la medida de lo posible los dulces y los productos de repostería, así como limitar la ingesta de frutas, por su alto contenido en hidratos de carbono de absorción rápida, aunque éstos se pueden dar fraccionados, permitiéndose el consumo de cantidades moderadas de leche y frutas, porque en esta patología, la galactosa y fructosa pueden ser transformadas a glucosa. Se debe tener en cuenta que el tomate pertenece al grupo de las frutas, y que por tanto tiene un contenido elevado en fructosa, al contrario que las verduras, cuyas cantidades en azúcares simples suele ser bastante baja. Evitar o reducir en la medida de lo posible las salsas dulces, el ketchup o la salsa de tomate a la hora de preparar las comidas.

6) En un estudio se ha descrito que en aquellos pacientes con glucogenosis tipo III y cardiomiopatía, puede resultar beneficioso la suplementación con 3-Hidroximetilbutirato (HMB). El HMB se encuentra como suplemento en polvo y puede actuar como agente anticatabólico, reducir las lesiones en las fibras musculares debidas al ejercicio, incrementar la fuerza, e incluso juega un papel en la función inmunológica.

7) En caso de necesitar algún complejo vitamínico o de calcio, se deberían tener en cuenta los siguientes consejos:

- a) Para mejorar la absorción de vitaminas se deberían realizar la toma de éstas con alimentos.
- b) No tomar más de 500mg de calcio al mismo tiempo. Si son necesarios más de 500mg al día, se deben separar las dosis y tomarlas con las comidas.
- c) No se recomienda tomar el multivitamínico al mismo tiempo que el suplemento de calcio.
- d) No se debería tomar el suplemento de calcio junto con un suplemento de hierro, ya que el hierro inhibe la absorción de calcio.

- e) Para recuperar mejor un déficit de hierro, se puede cocinar en ollas y sartenes de hierro fundido, ya que se produce cierta transferencia de hierro en el alimento.
- f) El hierro se absorbe mejor si es acompañado de vitamina C, por lo que es aconsejable una toma con algún zumo de cítrico por la mañana.
- 8) En lactantes y niños:
 - a) Comidas pequeñas y frecuentes.
 - b) Introducción de almidón de maíz crudo en el primer año de vida si la hipoglucemia está presente.
 - c) El aporte de hidratos de carbono complejos, almidón de maíz crudo, y/o alimentación enteral continua, puede evitar hipoglucemias durante la noche. La ingesta de almidón de maíz crudo antes de acostarse puede prevenir la aparición de hipoglucemias nocturnas, ya que es un hidrato de carbono de absorción lenta. La cantidad media recomendada se muestra de forma resumida en la tabla 7:

Situación GSD III	Dosis	Ej. para 60Kg
Adultos / Leve	1g / Kg / 4h	60g cada 4h
Niños / Severa	1,6g / Kg / 4h	96g cada 4h
Adultos / Severa	1,7-2,5g / Kg / 6h	102-150g cada 6h

Tabla 7. Aporte medio diario de hidratos de carbono complejos a la dieta, según edades.

- 9) En adolescentes y adultos:
 - a) Antes de acostarse, la ingesta de leche semidesnatada con proteínas o de suplementos con fórmulas hiperproteicas puede ser beneficioso para aquellas personas con miopatía.
 - b) La ingesta de grasas poliinsaturadas puede ser de utilidad para reducir la hipercolesterolemia.
- 10) Evitar el consumo de alcohol. Por un lado, se evitan las hipoglucemias causadas por su consumo, y por otro lado se evi-

ta un empeoramiento de la hepatopatía causada por la propia glucogenosis.

GLUCOGENOSIS TIPO V (ENFERMEDAD DE McARDLE)

La actividad física regular se considera la mejor terapia en este grupo de afectados. A pesar de que las personas con glucogenosis tipo V se adaptan bien al ejercicio, el entrenamiento debe diseñarse cuidadosamente por un profesional para garantizar tanto seguridad como una progresión gradual de la intensidad del ejercicio; la valoración de la actividad enzimática de la persona podría ayudar a individualizar mejor el plan de entrenamiento. Se debe evitar, por tanto, un estilo de vida sedentario y cambiarlo por mayor actividad física.

Se recomienda una dieta alta en hidratos de carbono y baja en grasas, que va a proporcionar protección muscular durante la actividad física diaria asegurando un suministro constante de glucosa en sangre durante el día.

- Alta en hidratos de carbono complejos de absorción lenta (65%): pasta, arroz, pan, trigo, almidón de maíz, macarrones, cuscús, legumbres, avena, cebada...
- Baja en grasa (20%), preferiblemente que sea procedente del aceite de oliva y del pescado azul.
- Normal en proteínas (15%), que podemos encontrar en alimentos como: carnes, pescados, huevos y lácteos sin lactosa.

En la figura 23 se puede ver la distribución de hidratos de carbono, proteínas y grasa mencionada anteriormente.

El consumo de bebidas isotónicas con sacarosa (glucosa + fructosa) o carbohidratos de cadena corta antes del ejercicio programado contribuye a atenuar el dolor muscular en los primeros minutos de ejercicio. Se ha comprobado que la administración de sacarosa (azúcar común), en dosis de 37g en adolescentes y adultos y entre 18-20g en niños, justo antes de la realización de un ejercicio, se ve reflejada en una menor sensación de agotamiento.

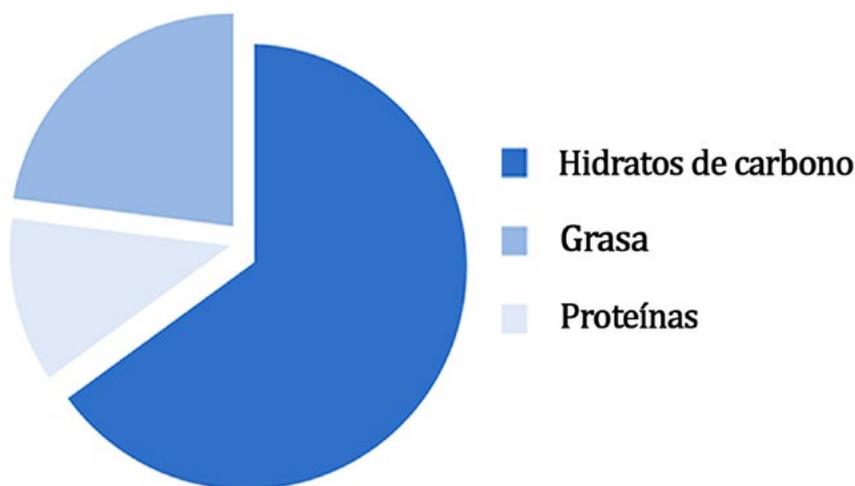


Figura 23. Composición nutricional de la dieta adecuada para afectados con Glucogenosis tipo V.

Aunque en diversos estudios llevados a cabo no se encontraron beneficios en la suplementación con D-ribosa, glucagón, vitamina B6, aminoácidos de cadena ramificada (BCAA's - valina, leucina e isoleucina) y creatina en dosis altas, es necesario destacar que la calidad de esos estudios fue baja debido al bajo número de participantes incluidos (entre 1 y 19).

Podrían por tanto tener utilidad en la mejora del rendimiento deportivo de las personas con glucogenosis tipo V, los siguientes suplementos y consideraciones:

1) Suplementación con BCAA's (suplementación deportiva), vitamina B6 o piridoxina (frutos secos, plátanos, hígado, leguminosas), creatina (carnes, pescados como el arenque y el salmón, lácteos y huevos) y/o vitamina E (frutos secos, aceite de oliva). Durante el ejercicio, el músculo, al no poder obtener energía de la degradación del glucógeno, demanda glucosa del hígado, y aparte empieza a descomponer las proteínas para obtener energía. Los BCAA's proporcionan energía a los músculos y detienen esa degradación de proteínas, favoreciendo el mantenimiento de la masa muscular.

En cuanto a la vitamina B6, incrementa el rendimiento muscular y la producción de energía, ya que favorece la degradación del glucógeno para obtener glucosa tanto en el hígado como en el músculo. Si bien en el músculo no va a ayudar, puesto que falta la enzima responsable, si puede ayudar a que la descomposición del glucógeno hepático sea más eficiente. Además, puede facilitar la pérdida de peso porque ayuda a que el organismo consiga energía a partir de las grasas acumuladas. La creatina ayuda a incrementar los depósitos de energía en el músculo, con lo que ayuda a disminuir la fatiga, y a generar ATP, cuya producción está reducida durante el ejercicio en este grupo de afectados. La creatina también favorece el aumento de la masa muscular, por lo que contribuye a tener unos músculos sanos y fuertes. Por último, se ha demostrado que la vitamina E mejora la capacidad de transporte de la creatina a los músculos.

2) El hidroximetilbutirato (HMB) puede actuar como agente anticatabólico, reducir las lesiones en las fibras musculares debidas al ejercicio, incrementar la fuerza, e incluso juega un papel en la función inmunológica, por lo que puede resultar beneficiosa la suplementación con este precursor de la leucina en algunos casos de debilidad muscular.

3) Valorar suplementación con vitamina B12 (cobalamina), vitamina B8 (biotina), vitamina D, alanina, carnitina y coenzima-Q10. No se ha demostrado en ensayos clínicos su eficacia, pero puede ser de utilidad, al tener un papel en diferentes mecanismos de contracción y nutrición muscular.

4) Evitar consumo de alcohol. Debemos respetar y cuidar el hígado para que tenga un funcionamiento correcto, ya que una fracción de la glucosa que se cataboliza durante el ejercicio es glucosa derivada de este órgano (hasta 40% de las tasas de oxidación).

Siempre se debe acudir a la consulta de un especialista (médico/nutricionista) para comentar y tratar toda clase de suplementaciones. Cualquier producto a mayores de la dieta deberá estar siempre bajo su supervisión.

GLUCOGENOSIS TIPOS VI (ENFERMEDAD DE HERS) Y IX

En la glucogenosis tipo VI, para la hipoglucemia, las comidas pequeñas frecuentes y el almidón de maíz crudo de una a tres veces al día pueden normalizar la concentración de glucosa en sangre y evitar la cetosis. Para quienes no tienen episodios de hipoglucemia, una dosis de almidón de maíz crudo antes de acostarse puede mejorar la energía y el bienestar. La hepatomegalia y la hipoglucemia se pueden prevenir con la administración de almidón de maíz crudo una o tres veces al día. La estatura corta, la pubertad retrasada y la osteoporosis mejoran con un mejor control metabólico.

En el caso de la glucogenosis tipo IX, al ser una forma benigna de glucogenosis y remitir los síntomas con el paso de los años, con mantener unas pautas dietéticas mínimas, conseguimos minimizar los síntomas hasta la etapa adulta. Los objetivos son evitar las hipoglucemias y mantener unos valores reducidos de triglicéridos y de colesterol en sangre.

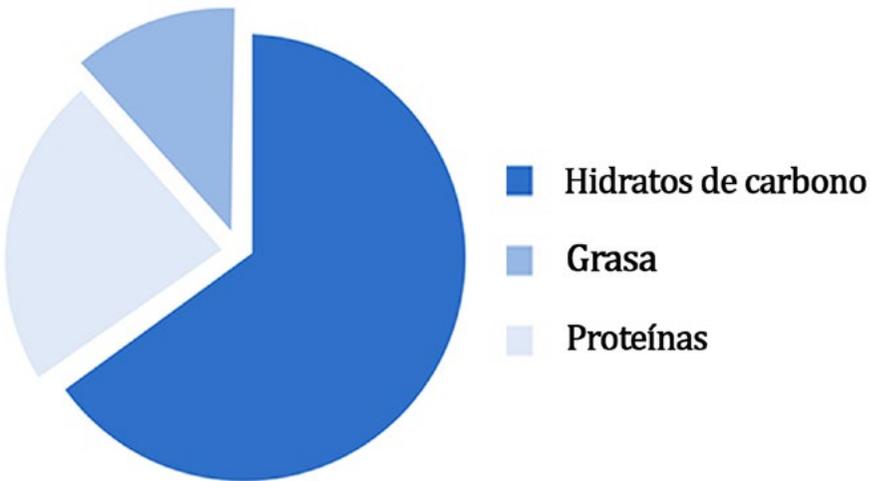


Figura 24. Composición nutricional de la dieta adecuada para afectados con Glucogenosis tipo VI.

La mayoría de los pacientes con estas variedades de glucogenosis requieren poca intervención dietética específica. La proporción de macronutrientes de la dieta debería ser como sigue:

- Un 60-70% de hidratos de carbono complejos de absorción lenta: pasta, arroz, pan, trigo, almidón de maíz, macarrones, cuscús, legumbres, avena, cebada... Podemos recurrir al almidón de maíz en dosis de 0,6-2,5g/Kg cada 6 horas según requerimientos de cada uno.
- Un 15% de grasa, preferiblemente que sea procedente del aceite de oliva, del pescado azul y del aceite de pescado.
- Un 15-25% de proteínas, que podemos encontrar en alimentos como: carnes, pescados, huevos y lácteos sin lactosa.

En la figura 24 se puede ver la distribución de hidratos de carbono, proteínas y grasa mencionada anteriormente.

A continuación, se comentan algunas recomendaciones que ayudarán a mejorar el estado nutricional y a evitar el mayor número de complicaciones posible:

1. Antes de acostarse puede ser beneficioso realizar una ingesta de comida ligera, hiperproteica (carnes, pescados, huevos y lácteos sin lactosa) y con almidón de maíz. Con ello se mantienen unos valores de glucosa en sangre más o menos constantes durante toda la noche y se proporciona un sustrato proteico para la obtención de energía.
2. Uso de grasas poliinsaturadas: leche, pescado azul, nueces, aceite de soja... Al tener unos niveles de colesterol elevados, los enfermos de glucogenosis se ven favorecidos por la presencia de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en los alimentos antes mencionados. Estos ácidos grasos poliinsaturados (ácido linoleico y ácido linolénico) son esenciales para el organismo, y son cardiosaludables, protegiendo nuestro corazón y ayudando a disminuir los niveles de colesterol en sangre.
3. Productos que contengan esteroides o estanoles vegetales, como los presentes en ciertos yogures bebibles o leches en-

riquecidas, también pueden contribuir a disminuir los niveles de colesterol en sangre. Diversos estudios científicos han demostrado que la ingesta diaria de 2g de esteroides/estanoles vegetales disminuyen dichos niveles.

4. Evitar ayunos prolongados. Para ello se deben realizar comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono de absorción lenta durante el día. Es recomendable realizar ingestas cada 6h. Con ello se intentan prevenir las hipoglucemias y mantener los niveles de glucosa constantes a lo largo del día.
5. Evitar el consumo de alcohol. Por un lado, se evitan las hipoglucemias causadas por su consumo, y por otro lado se evita un empeoramiento de la hepatopatía causada por la propia glucogenosis.

GLUCOGENOSIS TIPO 0

Los síntomas se alivian con la alimentación nocturna de almidón de maíz crudo y la alimentación frecuente durante el día con mayores cantidades de proteína que proporcionan un sustrato para la gluconeogénesis y menos carbohidratos para evitar la hiperglucemia posprandial y la hiperlactecemia.

GUÍA DEL ESPECTRO BIO-PSICOSOCIAL

ESPECTRO BIOPSICOSOCIAL			
ETAPA	PERÍODO VITAL	FACTORES	ESPECIAL ATENCIÓN
DIAGNÓSTICO	0-1 años	Padres Familia Entorno	
PREESCOLAR	1-4 años	Educadores Entorno	
ESCOLAR	4-14 años	Preadolescencia	Cambios físicos
	14-21 años	Adolescencia	Pubertad-Rebeldía Fluctuación metabólica Expectativas
ADULTO	22-65 años	Cambio rol Pareja Descendencia	Herencia genética Patologías asociadas
VEJEZ	>65 años		Signos de deterioro Estrategias para combatir cambios

Tabla 8. Factores importantes en el entorno social del afectado, según la edad, y situaciones especiales a tener en cuenta.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Desde el primer momento, el papel del facultativo que, como un integrante más de un equipo multidisciplinar enfocado al pleno bienestar del paciente, ha de comunicar el diagnóstico de un paciente con glucogenosis, éste es muy importante que se transmita de forma clara y concisa. Sin restar importancia a que se realice bajo la holística de un abordaje del modelo bio-psicosocial del individuo, y no como un simple ente clínico. Es decir, abordándolo desde la propedéutica clínica y la propedéutica psicosocial entorno-individuo, respetando en todo momento el modelo bioético en la línea de objetivos en base a cada paciente.

El planteamiento a seguir a la hora de abordar a un paciente con glucogenosis (tanto en la etapa de diagnóstico como en su posterior tratamiento), debe estar acorde a las tres esferas de desarrollo individual del mismo, y que *a posteriori* van a ser la base de fundamentación personal a lo largo de toda su vida:

- Esfera clínica.
- Esfera familiar.
- Esfera social-laboral.

Estos tres espectros van a ser la base de fundamentación en todo el desarrollo como persona del paciente; desde su nacimiento, hasta la edad adulta.



Figura 25. Pilares básicos en el desarrollo psicosocial del afectado.

Durante la etapa de formación y desarrollo del individuo hasta ser una persona adulta, el paciente va a fundamentar su vida en base a tres pilares básicos en su desarrollo, tanto a nivel educativo, como al control y conocimiento de su patología (ver figura 25).

Padres

El primer mensaje y el más importante que debemos transmitir a los padres de un paciente diagnosticado de glucogenosis, es un mensaje alentador y tranquilizador. Debemos ofertar una respuesta equitativa y condescendiente que ayude a paliar toda la situación de estrés que, tanto ellos como todo su entorno familiar más próximo vienen afrontando ante el desconocimiento de la enfermedad.

Debemos de informar y concienciar a los padres (excepto en casos excepcionales como mutaciones anómalas, defectos genéticos severos, etc...) del bajo índice de mortalidad de la enfermedad así como que la tasa de defunción no es estadísticamente significativa, debida a la baja prevalencia de la patología y que se trata de una enfermedad crónica, controlable y parcialmente limitante (características anatomo-fisiopatológicas propias de cada individuo) en algunos aspectos. Conviene informarles que en principio que esta no va asociada con ningún tipo de tara o retraso en el desarrollo cognitivo intelectual mental o psíquico en ninguna de las etapas de desarrollo a corto, medio o largo plazo, pudiendo el paciente tener una vida totalmente digna normalizada e independiente, siempre dentro del encuadre de este tipo de patologías que cursan con alto índice de afectación corporal.

Por otra parte, cabe incidir en, que esta patología de no ser tratada adecuadamente, de forma estricta, rigurosa, a través de un buen seguimiento y un correcto control metabólico, las consecuencias a corto, medio y largo plazo pueden ser fatales.

Si bien el correcto y frecuente control metabólico es un aspecto crucial en el desarrollo clínico del paciente, este tipo de rutina médica debe ser uno de tantos ámbitos en el que se va a desarrollar el individuo (ámbito escolar, actividades culturales, actividades sociales, etc..) que el paciente va a generar con todo su entorno, de

manera que el seguimiento médico sanitario, no llegue a observarse como un factor negativo o limitante para su correcto desarrollo psicomotriz, que las rutinas de un correcto control o seguimiento facultativo lleguen a influir en su patrón de actividades habitual.

La glucogenosis debe ser un aspecto más (aunque importante), en su vida y en la forma de interaccionar social y emocionalmente del sujeto, y no un eje central sobre el que gire todo lo relacionado con el paciente.

Aunque se ha de ser riguroso con los padres durante las primeras etapas de la vida del individuo, el equipo multidisciplinar debe presentar un carácter conciliador, abierto a posibles sugerencias (basadas en la observación y en la evidencia) que se puedan implementar, para en conjunto mejorar el control y la calidad de vida del paciente, sin que ello conlleve una merma en la conciliación laboral y social de la familia o el compromiso clínico del mismo; favoreciendo así la retroalimentación (feedback) por ambas partes.

Familia

El equipo multidisciplinar ha de desarrollar las habilidades y técnicas necesarias para poder transmitir los conocimientos necesarios de una forma clara, concisa y en un lenguaje comprensible y adecuado a sus interlocutores, sobre los factores limitantes de dicha patología. Así mismo también han de establecerse una serie de estrategias que ayuden a la implementación por parte de la familia de hábitos y rutinas saludables a la hora de afianzar el vínculo de pertenencia al grupo e interacción con el afectado en su día a día para su correcto asesoramiento.

Ejemplos:

- Dificultad por parte del paciente para aceptar su problema de salud.
- Aprender a identificar signos o síntomas adversos o de alerta.
- Pasos a seguir ante una situación de peligro -en la medida de sus posibilidades y conocimientos- con el fin de ayudar a paliar o mitigar una situación de emergencia.

- Productos permitidos y prohibidos que puede tomar el paciente.
- Actividades favorables y desfavorables para su patología y correcto control y desarrollo.
- Acciones derivadas de una novedad o cambios en cuanto a la situación laboral de los padres (cambios de residencia, comunidad, país).
- Planificar situaciones adversas fuera del entorno controlado del individuo afectado (excursiones escolares, estar al cuidado de terceras personas...).
- Problemas de integración social, escolar o laboral a lo largo de la vida del paciente.

Entorno

Los padres, cuidadores y otros integrantes de la familia junto con el equipo multidisciplinar encargado del paciente, deben establecer unas pautas y normas básicas de obligado cumplimiento a seguir, sin posibilidad de mellas en su conjunto, de manera que ningún miembro integrante del entorno del paciente pueda ser susceptible de “sobornos emocionales” por parte del afectado y así fortalecer al conjunto como un solo ente uniforme e inquebrantable.

Por otra parte, el equipo multidisciplinar se mostrará receptivo a todo tipo de sugerencias que puedan favorecer la labor en equipo por todas las partes, y a su vez estar dispuesto a realizar la instrucción y adquisición de habilidades y conocimientos mediante charlas orientativas si así fuese necesario, la información didáctica destinada a todas las personas interesadas, debe contener un carácter simplificado, a fin de facilitar su divulgación y comprensión por quienes vayan a integrar el entramado social o familiar en los diferentes ambientes en los que se va a desenvolver y desarrollar el afectado (período escolar, actividades extraescolares, interacción social con otras familias, etc.) durante las diferentes etapas de su desarrollo psicosomático y cognitivo.

ETAPA PREESCOLAR

Podríamos encuadrar esta etapa, como aquella que discurre entre diagnóstico neonatal y que está asociada a una continua e intensiva monitorización en un entorno controlado (ubicado en un centro de atención especializada), y el periodo relacionado con el ámbito lectivo, derivado de la escolarización, así como el seguimiento clínico, estableciendo éste de forma ambulatoria y con un espaciamiento progresivo en el tiempo mediante teleconsulta, consultas ambulatorias in situ, etc.

Durante la fase de inclusión en el entorno sociofamiliar, así como el entorno lectivo-preescolar (70%-30%), se va a producir un cambio de roles en ambos entornos (cambios horarios, rutinas, interacción social, etc.) que van a condicionar de forma notoria su adaptación en la etapa escolar, y de esta manera fomentar su completo desarrollo cognitivo y psicosocial. Estos cambios van a ser determinantes para que el paciente a posteriori posea un control y cumplimiento clínico satisfactorio, que condicionará la evolución en cada uno de los casos, así como la calidad de vida en el espectro bio-psicosocial del paciente.

Los condicionantes y cambios durante esta fase del desarrollo van a ser continuos y de manera constante, los cuales podríamos englobar en tres grandes bloques:

1. Cambios en el proceso clínico del paciente.
 - Crecimiento y desarrollo.
 - Patologías oportunistas asociadas.
 - Cognitivos.
2. Cambios medioambientales y educativos.
 - Equinoccios primavera-otoño.
 - Crecimiento asociado a picos de morbilidad.
3. Psicosociales.
 - Cambios de roles.
 - Diferentes ámbitos de desarrollo.

ETAPA ESCOLAR

Preadolescencia.

Podemos encuadrar esta etapa entre los ocho y trece años. Debido a retraso en el desarrollo físico – con mayor prevalencia en los individuos varones- durante esta fase (por debajo del percentil tres en peso y altura) es frecuente su incidencia negativa en el espectro psico-social del individuo:

- Desarrollo de los caracteres secundarios de carácter tardío.
- Repercusión social.
- Entorno.
- Comparación con sus congéneres (tendencia a la infantilización).
- Expectativas al respecto en el propio individuo.
- Repercusiones clínicas de esta fase.

Adolescencia.

En esta fase englobada entre los trece a veinte años, nos vamos a encontrar un individuo más observacional y disconforme con su condición físico-metabólica, relacionada con un irregular cumplimiento clínico manifestado por cuadros de desidia, de un carácter notoriamente irascible y poco negociador, fluctuando entre distímico y ciclotímico que cada paciente aborda de manera singular.

Se debe tener en especial consideración la interrelación formada con el hasta ahora equipo multidisciplinar de la edad pediátrica y su cesión al equipo multidisciplinar de la etapa adulta en su seguimiento clínico; ya que además de la incidencia metabólica que se produce, la interdependencia con su entorno afectivo-familiar, social y educativo, junto a su interacción con el equipo multidisciplinar y la sensibilidad a la hora de abordar esta etapa, va a tener una repercusión excepcional en su posterior desarrollo clínico-patológico futuro. De tal forma que el seguimiento del paciente en esta fase de desarrollo, en particular, en los pacientes de género femenino va a ser primordial.

Se debe incidir especialmente en:

- Control de la menarquia; regularización/estabilización de los ciclos menstruales.
- Orientación sobre anticoncepción, haciendo hincapié en los métodos no hormonales.
- Regularidad de los ciclos, ya que, es un indicador (una vez finalizado el desarrollo) de un correcto control metabólico de la patología.
- Reseñar la importancia de unos hábitos físicos saludables a medio y largo plazo.
- Relación del paciente con la comida/peso debido a la imposición de unos cánones y modelos sociales en cuanto a la estética.

Edad Adulta.

Esta etapa vital que abarca desde los veinte años hasta la senectud, va a poseer un gran número de variables tales como: la formación previa, la elección o la posibilidad de tener una vida laboral conciliable adecuada a sus capacidades físicas y de qué forma van a incidir en la calidad de lo que resta de vida al paciente (trabajos exigentes físicamente, trabajos extenuantes, horarios a turnos) u otras variables las cuales van a comprometer el buen control metabólico y el adecuado seguimiento fisiopatológico del individuo de forma notoria.

Cabe destacar y así se lo debemos recordar tanto al paciente como a su entorno, que si bien estas características físicas *a priori* pueden implicar un cierto grado de hándicap para muchas otras cosas, también debe enterarse de las “ventajas” que le reporta el estar en posesión o solicitar una certificación de su discapacidad, ya que tanto en los procesos de selección laboral de carácter público (concursos de méritos, oposiciones) o privado, es de obligado cumplimiento la reserva de plazas para personas con este tipo de características; además a nivel fiscal pueden ser “más atractivos” para las empresas debido a las ventajas y exenciones fiscales que conlleva la contratación de los mismos.

Por otra parte, son reseñables los cambios con respecto a la etapa anterior, ya que esta etapa se va a caracterizar por regir (excepto casos muy puntuales) una etapa de cordialidad en la interrelación equipo-paciente, en donde además el individuo asume su rol de enfermo crónico, disminuyendo el nivel de tensión y las discrepancias entre ambas partes, y caracterizado por la búsqueda continua por intentar implementar estrategias de mejora e innovación con el fin de establecer un control metabólico adecuado, y con ello la mejora de su calidad de vida y completo estado de bienestar en todos los espectros de su vida cotidiana.

Uno de los mayores retos a abordar, será aquel relacionado con el adecuado asesoramiento, a la hora de afrontar nuevas metas dentro de su desarrollo psicosocial, tales como:

- Emancipación del individuo:
 - Independencia económica.
 - Vivir fuera del ámbito protector familiar.
 - Retos de vivir solo.
 - Cuestiones a considerar en este aspecto.
 - Asesoramiento de protocolos para situaciones de emergencia.
 - Identificar los centros sanitarios próximos al nuevo entorno, etc.
- Las inseguridades que pueda generar la glucogenosis en el ámbito de la pareja, o en la planificación de la descendencia de ésta.
- Ayuda sobre seguridad reproductiva en la toma de decisiones:
 - Planificación de la maternidad.
 - Problemas debido a la patología subyacente a la hora de la descendencia del paciente y/o hermanos/as.
 - Riesgos del embarazo.
 - Compatibilidad de las acciones de autocuidado durante la maternidad, etc.

- Asesoramiento genético en enfermedades raras:
 - Acciones a adoptar en métodos de prevención.
 - Diagnóstico precoz.
 - Abordaje terapéutico y seguimiento más adecuados.
 - Ayudar a elegir posibles opciones, etc.

En este aspecto, debe haber predisposición a la hora de facilitar el material didáctico, así como disponer de profesionales de distinto ámbito, que puedan transmitir una información veraz y fidedigna que el equipo sea capaz de generar; para intentar o tratar de evitar potenciales situaciones de peligro o riesgo para el paciente y/o su entorno familiar, ya que la inadecuada toma de decisiones por desconocimiento o una mala percepción de las limitaciones derivadas de esta patología, podrían desencadenar situaciones de carácter incontrolable caracterizadas por un empeoramiento de la clínica, prácticas de riesgo, etc.

Vejez

Como toda persona que se enfrenta al proceso natural de envejecimiento, el paciente con glucogenosis no es ajeno a esta etapa de deterioro progresivo funcional que merma sus aptitudes de forma paulatina con el paso del tiempo y con ella limita su calidad de vida.

En un paciente afectado por glucogenosis, en función de su fenotipo debemos de desarrollar una serie de estrategias que nos puedan facilitar su abordaje integral con el fin de paliar sus carencias más comunes, las cuales suelen estar más exacerbadas en este tipo de metabolopatías:

- Deterioro orgánico-metabólico.
- Deterioro del sistema inmune debido a neutropenia crónica asociada (especialmente relevante en los afectados con alguna inmunodeficiencia).
- Distrés metabólico:
 - Patologías asociadas a cada uno de los distintos fenotipos de la enfermedad.

- Descompensaciones bioquímicas e hidroelectrolíticas.
- Deterioro social debido a su condición y limitación por la edad.
 - Cambios de rol:
 - Laboral.
 - Social.
 - Individual.
- Cambios anatomo-fisiológicos
 - Etapa de climaterio en las pacientes femeninas.
- Cambios neuro-cognitivos (patologías asociadas y desarrolladas en personas de edad avanzada).
- Limitaciones en su calidad de vida.

Estrategias a desempeñar:

- Saber gestionar el impacto emocional al que nos enfrentamos en el paciente, unidad terapéutica-equipo multidisciplinar, familia del paciente, medio y entorno social del individuo.
- Predisposición de los medios a nuestro alcance (institucional, social, espiritual, psicológico...) para el paciente y sus cuidadores.
- Ayudar, mentalizar y asumir nuevas situaciones que se puedan ir desarrollando durante esta última etapa vital para el paciente y su entorno de una forma activa.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS GLUCOGENOSIS

DE USO EN TODAS LAS GLUCOGENOSIS

Se refleja, a continuación, una serie de fármacos utilizados para el tratamiento de las comorbilidades y complicaciones que suelen aparecer en los individuos afectados por alguna de las enfermedades de almacenamiento del glucógeno.

Grupo farmacológico / Principio activo: FENOFIBRATOS

Principales nombres comerciales: Lopeed 600; Trialmin 600

Mecanismo de acción: Reduce fundamentalmente los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos (reducción del 40-50%), tal como las VLDL, al aumentar su catabolismo debido a un incremento en la actividad extrahepática de la lipoproteinlipasa, y reducir la síntesis de VLDL a nivel hepático. También reduce los niveles de colesterol (20-25%) y eleva ligeramente los niveles de colesterol-HDL.

Grupo farmacológico / Principio activo: ESTATINAS

Principales nombres comerciales: Atorvastatina 40; Cardyl 40

Mecanismo de acción: Pertenece al grupo de medicamentos que regulan los lípidos. La atorvastatina se utiliza para reducir los niveles de lípidos como el colesterol y los triglicéridos en sangre,

cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida, por si solos, no son suficientes.

Nota: usar con precaución, debido al gran número de efectos secundarios.

Grupo farmacológico / Principio activo: IECAS (INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA II)

Principales nombres comerciales: Losartán 50; Enalapril

Mecanismo de acción: Impide la unión de la angiotensina II a estos receptores, disminuye el empeoramiento de la función renal en pacientes con presión arterial alta y hepatoesplenopatías. Para tratar a pacientes con hipertensión y cuyas analíticas indican insuficiencia renal y proteinuria. La dosis recomendada es 0,5g/día.

Grupo farmacológico / Principio activo: VITAMINA A+E

Principales nombres comerciales: Auxina A+E; Auxina A+E forte

Mecanismo de acción: Evita trastornos del desarrollo neuromuscular; profilaxis de infecciones respiratorias y rinofaringitis seca crónica; retinopatías, xerosis de la córnea, blefaritis; trastornos cutáneos; trastornos en el crecimiento.

Grupo farmacológico / Principio activo: VITAMINA D

Principales nombres comerciales: Athéra; Febrin; Resource; Dayamineral; Hidroferol

Mecanismo de acción: Regula los niveles de calcio y fósforo en sangre. Promueve la absorción intestinal de fósforo y de calcio a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal. Participa en el desarrollo del esqueleto mediante la contribución de la formación y la mineralización ósea, previniendo la osteoporosis. Interviene en los procesos del sistema inmunológico.

Grupo farmacológico / Principio activo: COMPLEJOS VITAMÍNICOS

Principales nombres comerciales: Multicentrum; Supradyn; Leotron

Mecanismo de acción: Aporta vitaminas, no absorbibles con la dieta, y evita estados carenciales.

Grupo farmacológico / Principio activo: BIOTINA

Principales nombres comerciales: Almirón Pepti 2; Becozyme C forte; Mediobiotin forte; Capicaps; Cernevit

Mecanismo de acción: Interviene en la formación de la hemoglobina. Ayuda a mantener las uñas, el cabello y la piel en buenas condiciones. Contribuye a mantener los niveles de azúcar en sangre. Es necesaria para el metabolismo de las proteínas y los lípidos. La biotina alivia los dolores musculares. Ayuda a mantener la piel bien hidratada. Ayuda a combatir el insomnio y la depresión.

Grupo farmacológico / Principio activo: CALCIO

Principales nombres comerciales: Calcium forte; Carbocal D

Mecanismo de acción: Regulador del potencial de membrana e impulso nervioso. Regulador de la osmolaridad y osmolalidad; regulador del equilibrio hidroelectrolítico. Prevención de la osteoporosis temprana sobre todo en mujeres debido a la menopausia y la pérdida de estrógenos ligados a esta.

Nota: usar con precaución, puede promover la formación de litiasis renal.

Grupo farmacológico / Principio activo: HIERRO

Principales nombres comerciales: Ferrogradumet; Ferroprolina; Ferro sanol; Fisiogen ferro forte.

Mecanismo de acción: Prevención de la anemia y en estadios carentes de defensas o niveles bajos. Importante reforzar en cambios estacionales y estados carenciales en el organismo, debido a la mala absorción de hierro en el intestino causado por la pérdida de flora intestinal y atrofia de las microvellosidades debido al uso de altos volúmenes de glucosa pura en el tracto intestinal.

Grupo farmacológico / Principio activo: AINES (ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS)

Principales nombres comerciales: Pazital (tramadol + paracetamol)

Mecanismo de acción: Tratamiento para el dolor leve y moderado. Medicamento de primera elección para afecciones leves de-

bido a su carácter poco tóxico gracias a la baja cantidad de ambos principios activos y su poder antiinflamatorio.

Grupo farmacológico / Principio activo: SILICONAS/SIME-TICONA

Principales nombres comerciales: Enterosilicona

Mecanismo de acción: El principio activo pertenece a un grupo de medicamentos que actúan en el intestino destruyendo las burbujas de gas, facilitando su eliminación y aliviando las molestias que ocasionan. Está indicado para el alivio sintomático de los gases en adultos, niños y lactantes.

Grupo farmacológico / Principio activo: ANTIHEMÉTICOS

Principales nombres comerciales: Zofran; Primperam

Mecanismo de acción: Previene las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia en el tratamiento del cáncer en adultos y niños mayores de 6 meses de edad, la radioterapia en el tratamiento del cáncer en adultos y en los postoperatorios en adultos.

Grupo farmacológico / Principio activo: ANTIGOTOSOS/ALOPURINOL

Principales nombres comerciales: Zyloric

Mecanismo de acción: Está indicado para el tratamiento de la gota, así como de los niveles elevados de ácido úrico producidos por insuficiencia renal, enfermedades neoplásicas o enzimáticas; también para la prevención y tratamiento de litiasis úrica y el oxalato cálcico.

Grupo farmacológico / Principio activo: ANTIDIABÉTICOS

Principales nombres comerciales: Miglitol; Plumarol; Diastabol; Acarbosa

Mecanismo de acción: El Miglitol es un medicamento de utilidad en algunos pacientes con diabetes en los que no existe una secreción normal de insulina y el tratamiento dietético o farmacológico no es suficiente para controlar su enfermedad. La insulina se encarga de controlar el nivel de glucosa en sangre. El miglitol retrasa la digestión de los azúcares de la dieta. De esta manera, los

azúcares llegan a la sangre más lentamente desde el tubo digestivo y se evitan niveles altos de glucosa en sangre tras las comidas.

Grupo farmacológico / Principio activo: BENZODIACEPINAS

Principales nombres comerciales: Diazepam

Mecanismo de acción: El Diazepam tiene efectos tranquilizantes, sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivantes. Es el medicamento de primera elección durante las crisis convulsivas asociadas a episodios comiciales. Indicado en personas que presentan síntomas de ansiedad, agitación y tensión psíquica producidos por estados psiconeuróticos y trastornos situacionales transitorios. Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limite su actividad o le someta a una situación de estrés importante. También puede ser útil para el alivio de los síntomas de agitación aguda, y contribuye al alivio del dolor muscular producido por espasmos o inflamación de músculo o articulaciones, en episodios de origen traumático. También puede utilizarse para combatir los espasmos originados por enfermedades como parálisis cerebral y paraplejía, así como en la atetosis (movimientos continuos, involuntarios, lentos y extravagantes de dedos y manos) y en el síndrome de rigidez generalizada. Puede utilizarse como tratamiento coadyuvante de los trastornos convulsivos, pero no se ha demostrado útil como tratamiento único.

Nota: usar con precaución, debido al gran número de efectos secundarios.

Grupo farmacológico / Principio activo: L-CARNITINA

Principales nombres comerciales: Carnicor

Mecanismo de acción: Se usa para el tratamiento de deficiencias primarias y secundarias de L-Carnitina. Es utilizado para reducir los niveles de amonio en sangre, por la alta toxicidad producida por el mismo.

Grupo farmacológico / Principio activo: ANTILITIÁSICOS/
CITRATOS

Principales nombres comerciales: Acalka

Mecanismo de acción: Medicamentos indicados en la prevención y tratamiento de litiasis en el riñón (formación de cálculos o piedras en el riñón) por oxalato cálcico y/o fosfato cálcico, de ácido úrico solo o acompañado de litiasis cálcica e hipocitraturia (disminución de citratos en la orina).

Grupo farmacológico / Principio activo: DIURÉTICOS/BICARBONATO SÓDICO

Mecanismo de acción: Medicamentos de primera elección para afrontar episodios de rabdomiólisis en pacientes con glucogenosis muscular para la disminución de los depósitos de calcio a nivel de membrana celular y la descompensación hidroelectrolítica.

Grupo farmacológico / Principio activo: DIURÉTICOS/FUROSEMIDA

Principales nombres comerciales: Seguril

Mecanismo de acción: Pertenece al grupo de los medicamentos diuréticos, bloqueando el sistema de transporte de Na⁺, K⁺ y Cl⁻ en el asa de Henle. Actúa aumentando la excreción de Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ reduciendo la toxicidad nefrológica de los mismos.

Grupo farmacológico / Principio activo: PROBIÓTICOS

Principales nombres comerciales: Vivomixx; Sandoz bienestar bífidus

Mecanismo de acción: Ayudan a mejorar la digestión durante el tránsito intestinal, con colonias de bifidobacterias, lactobacilos, etc., que en este tipo de afectados pueden estar alteradas, debido a su enfermedad de base, dando lugar a flatulencias, procesos diarreicos y malestar intestinal, en general.

Grupo farmacológico / Principio activo: INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES/OMEPRAZOL, PANTOPRAZOL

Principales nombres comerciales: Pantecta.

Mecanismo de acción: Inhibe la secreción de ácido en el estómago. Mejora el pronóstico del reflujo gastroesofágico y esofagitis, derivadas del uso del almidón de maíz de manera continuada.

ESPECÍFICOS PARA GLUCOGENOSIS TIPO I

No existe un tratamiento farmacológico para el riesgo de hipoglucemia. Su tratamiento nutricional está ampliamente documentado en el capítulo “Aspectos nutricionales de las glucogenosis” de este manual.

Grupo farmacológico / Principio activo: FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS

Principales nombres comerciales: Zarzio; Neupogen

Mecanismo de acción: Para los afectados con glucogenosis tipo Ib, con neutropenia crónica asociada, existe este grupo farmacológico. Su acción estimula la médula ósea para que produzca más glóbulos blancos (neutrófilos) que ayuden al sistema inmune a rechazar las infecciones.

ESPECÍFICOS PARA GLUCOGENOSIS TIPO II

Grupo farmacológico / Principio activo: TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA/ENZIMA α -GLUCOSIDASA ÁCIDA

Principales nombres comerciales: Myozyme

Mecanismo de acción: Trata de sustituir la acción de la enzima defectuosa congénita a través de aporte exógeno, mediante perfusiones.

Nota: se debe vigilar la aparición de efectos adversos durante el tratamiento. Puede aparecer fiebre y reacciones anafilácticas durante la infusión del tratamiento o en las horas posteriores. Estos cuadros deben tratarse de la manera habitual, con antihistamínicos, corticoides y adrenalina, de la que deberá disponerse antes de la perfusión.

ESPECÍFICOS PARA GLUCOGENOSIS TIPO V

Su tratamiento nutricional está ampliamente documentado en el capítulo “Aspectos nutricionales de las glucogenosis” de este manual. Es también fundamental un plan de ejercicios físicos adaptados.

Grupo farmacológico / Principio activo: FIECAS (INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA II)

Principales nombres comerciales: Ramipril

Mecanismo de acción: Ayuda a disminuir la discapacidad y mejora la fisiología del ejercicio solo en aquellos individuos con el genotipo ACE D/D.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Se han desarrollado nuevas terapias para varias de estas afecciones. La investigación de terapia génica ha generado ensayos clínicos para glucogenosis tipo I (enfermedad de Von Gierke) y II (enfermedad de Pompe). Las características clave de estas estrategias de terapia génica incluyen la elección del vector y el regulador, y recientemente los vectores de virus adenoasociados (AAV) que contienen promotores específicos que han logrado un alto grado de eficacia. La eficacia de la terapia génica para la enfermedad de Pompe depende de la inducción de la tolerancia inmune a la enzima terapéutica. La eficacia en la enfermedad de Von Gierke es transitoria, disminuyendo gradualmente durante los meses posteriores a la administración del vector. Las terapias con pequeñas moléculas se han evaluado con el objetivo de mejorar la terapia estándar de atención o mejorar las anomalías celulares asociadas con las glucogenosis específicas. La absorción mediada por el receptor de la enzima terapéutica en la enfermedad de Pompe se mejoró mediante la administración de agonistas β_2 . La rapamicina redujo la fibrosis hepática observada en glucogenosis tipo III. El desarrollo adicional de la terapia génica podría proporcionar terapia curativa para los pacientes con glucogenosis, si se observa la eficacia de la investigación preclínica en ensayos clínicos, que están previstos realizarse los primeros en un plazo breve de tiempo, y estos tratamientos se vuelven clínicamente disponibles.

Nuevas estrategias terapéuticas, como los hepatocitos y los trasplantes de células madre hepáticas podrían representar alternativas atractivas para el trasplante de hígado en pacientes con glucogenosis tipo I. Las células madre hepáticas se pueden infundir a través de la vena porta, que es considerablemente menos invasiva que el trasplante de hígado y, por lo tanto, no se asocia con complicaciones relacionadas con la cirugía. Se identificaron 3 pacientes con glucogenosis tipos Ia y Ib, tratados con trasplantes de hepatocitos. Se observó la normalización de los parámetros metabólicos en todos los pacientes después del trasplante y no se mencionaron complicaciones relacionadas con el tratamiento. Esto concuerda con los efectos beneficiosos previamente informados de los trasplantes de hepatocitos humanos para diferentes indicaciones hepáticas (insuficiencia hepática metabólica, aguda y crónica). Sin embargo, estos efectos beneficiosos fueron efímeros y los efectos disminuyeron en unos meses. Del mismo modo, la mejora metabólica disminuyó en uno de los pacientes con glucogenosis tipo I tratados con hepatocitos después de 3 años y finalmente disminuyó por completo. Sin embargo, estos informes de casos muestran que las terapias basadas en células pueden restaurar la función hepática durante al menos un período limitado, lo que podría ser beneficioso en situaciones agudas a la espera de un trasplante de hígado.

Los trasplantes de células madre de hígado podrían proporcionar ventajas adicionales. Las células madre son altamente proliferativas y tienen el potencial de eludir la escasez actual de hígados donantes mediante la expansión *in vitro* o *in vivo* tras el injerto. Además, los trasplantes de células madre hepáticas podrían requerir una menor supresión inmune. Para la supervivencia del aloinjerto después del trasplante de órgano sólido, todos los pacientes requieren inmunosupresión de por vida, con efectos secundarios graves asociados, que incluyen toxicidad, desarrollo de malignidad y complicaciones infecciosas. Se han administrado hepatocitos derivados del hígado fetal humano para la cirrosis hepática descompensada en etapa terminal sin inmunosupresión, basándose en el

concepto de que las células fetales aún no expresan el HLA. Los resultados a corto plazo fueron prometedores, pero no se informó el seguimiento a largo plazo. Esto ilustra que las terapias basadas en células progenitoras podrían administrarse sin o con inmunosupresión reducida. En este contexto, el trasplante autólogo con células madre genéticamente corregidas y las células similares a hepatocitos generadas a partir de células madre pluripotentes inducidas autólogas tienen un potencial interesante para el futuro.

A pesar de lo prometedor, algunas complicaciones podrían seguir ocurriendo después de terapias basadas en células madre, incluidas las complicaciones renales, tras pruebas realizadas en ratones knock-out que manifiestan la glucogenosis tipo I y tratados con células mielomonocíticas. Esto concuerda con la observación de que el desarrollo de adenoma y carcinoma hepatocelulares parece estar relacionado con el grado de esteatosis y se ha demostrado que retrocede con un mejor control metabólico, como se espera de las terapias basadas en células. En el cerebro hay una enzima similar a la glucógeno fosforilasa muscular llamada glucógeno fosforilasa cerebral. La forma cerebral de la enzima se ha visto en las fibras musculares después de haber sido dañadas, lo que sugiere que podría ser posible “encender” la enzima cerebral en el músculo para compensar la pérdida de glucógeno fosforilasa muscular. Un ensayo clínico reciente en ovejas que expresan la enfermedad de McArdle que recibieron valproato sódico mostró la presencia de fibras musculares positivas a la fosforilasa. El resultado probablemente se deba al efecto del valproato de sodio en la expresión génica. En la actualidad, un ensayo clínico en humanos se está desarrollando para evaluar las posibilidades reales de este posible nuevo tratamiento.

CONCLUSIONES

Este libro es un compendio del conocimiento adquirido por la comunidad científica desde hace 40 años en el estudio de las glucogenosis, como grupo de patologías relacionadas con alguna parte del metabolismo del glucógeno. Como se habrá podido apreciar, dicho metabolismo es uno de los más necesarios para la supervivencia del individuo y el mal funcionamiento de cualquiera de sus rutas genera una sintomatología compleja, tanto física como psicosocial, y que debe ser abordada desde un punto de vista multidisciplinar. Habitualmente, dicha complejidad deriva en que las personas afectadas suelen estar polimedicadas, lo que añade una mayor dificultad a la hora de mantener los tratamientos adecuados para un correcto equilibrio en su estado de salud.

Un correcto manejo de la enfermedad de base, así como de las complicaciones derivadas de dicha enfermedad, lograrán una estabilización duradera de la condición física y mental del afectado, reduciendo la polimedicación al mínimo imprescindible, mejorando su calidad de vida y permitiendo una mayor autonomía.

Por último, animamos a los pacientes, al igual que a su entorno familiar y afectivo, a aumentar su conocimiento y responsabilidad sobre su propia dolencia, usando herramientas como este manual para comprender mejor por qué suceden los diferentes empeoramientos de su salud, que pueden ser debidos a estas en-

fermedades y complicaciones para, por un lado, evitar situaciones de riesgo y, por otro, ayudar al personal sanitario a comprender mejor su situación clínica. Con estas actitudes se alcanzarán más rápidamente la ansiada meta de una vida plena. Si tras su lectura, tuviesen dudas o comentarios que aportar, ponemos a su disposición un correo electrónico en donde contactar con los autores: agadeg@proton.me

AGRADECIMIENTOS

Quiséramos hacer una mención especial a la University of Washington por el permiso de copyright concedido para el uso de parte del contenido de la base bibliográfica GeneReviews. Igualmente también queremos agradecer la labor de Daniel Sotelo González por su colaboración en el diseño de las imágenes de este libro.

FINANCIACIÓN

Este libro en parte fue gracias a la ayuda PTA2021-019927-I, financiada por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y por el FSE+.



Cofinanciado por la



**Unión
Europea**

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO GARCÍA J, CUESTA GÓMEZ JL. Necesidad de planes de formación interdisciplinar. Atención sanitaria en personas con trastorno de espectro autista. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2014 Apr 9.
- BALI DS, CHEN YT, AUSTIN S, GOLDSTEIN JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
- BEEGLE RD, BROWN LM, WEINSTEIN DA. Regression of hepatocellular adenomas with strict dietary therapy in patients with glycogen storage disease type I. *JIMD Rep*. 2015;18:23-32. doi:10.1007/8904_2014_344
- BHATTACHARYA K, MUNDY H, LILBURN MF, CHAMPION MP, MORLEY DW, MAILLOT F. A pilot longitudinal study of the use of waxy maize heat modified starch in the treatment of adults with glycogen storage disease type I: a randomized double-blind cross-over study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:18. Published 2015 Feb 15. doi:10.1186/s13023-015-0229-6
- BOERS SJ, VISSER G, SMIT PG, FUCHS SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:47. Published 2014 Apr 9. doi:10.1186/1750-1172-9-47

- BOYER SW, BARCLAY LJ, BURRAGE LC. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(4):502-510. doi:10.1177/0884533615586201
- BRAMBILLA A, MANNARINO S, PRETESE R, GASPERINI S, GALIMBERTI C, PARINI R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep.* 2014;17:91-95. doi:10.1007/8904_2014_343
- BURDA P, HOCHULI M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(4):415-421. doi:10.1097/MCO.0000000000000181
- CAGIDE ME. *La prevalencia de las enfermedades raras en niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Galicia* (Doctoral dissertation, Universidade de Santiago de Compostela)
- CARVALHO PM, SILVA NJ, DIAS PG, PORTO JF, SANTOS LC, COSTA JM. Glycogen Storage Disease type 1a - a secondary cause for hyperlipidemia: report of five cases. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):25. Published 2013 Jun 6. doi:10.1186/2251-6581-12-25
- COMI GP, FORTUNATO F, LUCCHIARI S, ET AL. Beta-enolase deficiency, a new metabolic myopathy of distal glycolysis. *Ann Neurol.* 2001;50(2):202-207. doi:10.1002/ana.1095
- DAGLI A, SENTNER CP, WEINSTEIN DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- DE LIMA AE. ¿Cómo comunicar malas noticias a nuestros pacientes y no morir en el intento? *Rev Argent Cardiol.* 2003 May;71:217-20
- DERKS TG, VAN RIJN M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and

- future directions. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):537-543. doi:10.1007/s10545-015-9811-2
- DERKS TG, SMIT GP. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):545-550. doi:10.1007/s10545-014-9756-x
- DICKENS, F., WHELAN, W. J. & RANDLE, P. J. (ed) *Carbohydrate Metabolism: And Its Disorders.* Elsevier (2014)
- EL-KARAKSY H, EL-RAZIKY MS, ANWAR G, MOGAHED E. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(1-2):195-200. doi:10.1515/jpem-2014-0145
- ENGEL GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196(4286):129-136. doi:10.1126/science.847460
- FERNÁNDEZ MS, BLANCO EM. Cuidados paliativos en el paciente oncológico. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2013 Mar 1;11(27):1669-76
- FERRECCHIA IA, GUENETTE G, POTOCIK EA, WEINSTEIN DA. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2014;28(1):26-31. doi:10.1097/JPN.0000000000000017
- FROISSARTR, PIRAUD M, BOUDJEMLINE AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:27. Published 2011 May 20. doi:10.1186/1750-1172-6-27
- GOLDBERG T, SLONIM AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc.* 1993;93 (12):1423-1430. doi:10.1016/0002-8223(93)92246-t
- GÜNGÖR D, DE VRIES JM, HOP WC, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:34. Published 2011 Jun 1. doi:10.1186/1750-1172-6-34

- HAYFLICK L, BUTLER RN, MARTÍNEZ RIU A. *Cómo y por qué envejecemos*. 1999
- HELLER S, WORONA L, CONSUELO A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47 Suppl:S15-S21. doi:10.1097/MPG.0b013e3181818ea5
- HERBERT M, GOLDSTEIN JL, REHDER C, AUSTIN S, KISHNANI PS, BALI DS. Phosphorylase Kinase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
- HERNÁNDEZ MG, EGEA MP, PÉREZ EB. *Enfermería geriátrica*. Elsevier España; 2003
- HOCHULI M, CHRIST E, MEIENBERG F, LEHMANN R, KRÜTZFELDT J, BAUMGARTNER MR. Alternative nighttime nutrition regimens in glycogen storage disease type I: a controlled crossover study. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(6):1093-1098. doi:10.1007/s10545-015-9864-2
- HOVE, J. L. K. V. Glycogen Storage Diseases. *SpringerLink* 295–305 (2015). doi:10.1007/978-3-319-14621-8_26
- HOWELL JM, DUNTON E, CREED KE, QUINLIVAN R, SEWRY C. Investigating sodium valproate as a treatment for McArdle disease in sheep. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(2):111-119. doi:10.1016/j.nmd.2014.10.002
- JASTRZEBSKI M. Short PR interval in Pompe disease. *J Intern Med*. 2009;266(6):571-573. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02092.x
- JUÁREZ F. El concepto de salud: Una explicación sobre su unicidad, multiplicidad y los modelos de salud. *International Journal of Psychological Research*. 2011;4(1):70-9.
- KASAPKARA ÇS, CINASAL DEMIR G, HASANO LU A, TÜMER L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(1):101-105. doi:10.1038/ejcn.2013.186

- KISHNANI PS, AUSTIN SL, ABDENUR JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1. doi:10.1038/gim.2014.128
- KISHNANI PS, AUSTIN SL, ARN P, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines [published correction appears in *Genet Med.* 2010 Sep;12(9):566]. *Genet Med.* 2010;12(7):446-463. doi:10.1097/GIM.0b013e3181e655b6
- KISHNANI PS, STEINER RD, BALI D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline [published correction appears in *Genet Med.* 2006 Jun;8(6):382. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease [removed]; Case, Laura [corrected to Case, Laura E]]. *Genet Med.* 2006;8(5):267-288. doi:10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3
- KISHNANI, P. S. *Glycogen storage diseases. Pediatric Nutrition in Chronic Diseases and Developmental Disorders: Prevention, Assessment, and Treatment*, 2nd edn. Oxford University Press: New York 350–355 (2005)
- KLEIN CJ. Adult Polyglucosan Body Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
- KOEBERL DD, KISHNANI PS, BALI D, CHEN YT. Emerging therapies for glycogen storage disease type I. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):252-258. doi:10.1016/j.tem.2009.02.003
- KRAG TO, RUIZ-RUIZ C, VISSING J. Glycogen Synthesis in Glycogenin 1-Deficient Patients: A Role for Glycogenin 2 in Muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2690-2700. doi:10.1210/jc.2017-00399
- LABRADOR E, WEINSTEIN DA. Glycogen Storage Disease Type VI. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.

- LESLIE N, BAILEY L. Pompe Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
- MAGOULAS PL, EL-HATTAB AW. Glycogen Storage Disease Type IV. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
- MAMOUNE A, BAHUAU M, HAMELY, ET AL. A thermolabile aldolase A mutant causes fever-induced recurrent rhabdomyolysis without hemolytic anemia. *PLoS Genet.* 2014;10(11):e1004711. Published 2014 Nov 13. doi:10.1371/journal.pgen.1004711
- MANWARING V, PRUNTY H, BAINBRIDGE K, et al. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases [published correction appears in *J Inherit Metab Dis.* 2012 Mar;35(2):369]. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(2):311-316. doi:10.1007/s10545-011-9360-2
- MARTÍN MA, LUCIA A, ARENAS J, ANDREU AL. Glycogen Storage Disease Type V. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- MATOS C, PORAYKO MK, FRANCISCO-ZILLER N, DICECCO S. Nutrition and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(5):391-397. doi:10.1097/00004836-200211000-00007
- MAYORANDAN S, MEYER U, HARTMANN H, DAS AM. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:196. Published 2014 Nov 28. doi:10.1186/s13023-014-0196-3
- MOSLEMI AR, LINDBERG C, NILSSON J, TAJSHARGHI H, ANDERSSON B, OLDFORS A. Glycogenin-1 deficiency and inactivated priming of glycogen synthesis. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1203-1210. doi:10.1056/NEJMoa0900661
- MUSUMECI O, BRUNO C, MONGINI T, ET AL. Clinical features

- and new molecular findings in muscle phosphofructokinase deficiency (GSD type VII). *Neuromuscul Disord.* 2012;22(4):325-330. doi:10.1016/j.nmd.2011.10.022
- NAINI A, TOSCANO A, MUSUMECI O, VISSING J, AKMAN HO, DIMAURO S. Muscle phosphoglycerate mutase deficiency revisited. *Arch Neurol.* 2009;66(3):394-398. doi:10.1001/archneurol.2008.584
- NALIN T, VENEMA K, WEINSTEIN DA, et al. In vitro digestion of starches in a dynamic gastrointestinal model: an innovative study to optimize dietary management of patients with hepatic glycogen storage diseases [published correction appears in *J Inherit Metab Dis.* 2015 Sep;38(5):987]. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):529-536. doi:10.1007/s10545-014-9763-y
- NOGALES-GADEA G, SANTALLA A, BALLESTER-LOPEZ A, et al. Exercise and Preexercise Nutrition as Treatment for McArdle Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(4):673-679. doi:10.1249/MSS.0000000000000812
- OZEN H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541-2553. doi:10.3748/wjg.v13.i18.2541
- PLAETH M, BERNAL W, DASARATHY S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485-521. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022
- PREISLER N, HALLER RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):551-563. doi:10.1007/s10545-014-9771-y
- QUINLIVAN R, MARTINUZZI A, SCHOSER B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD003458. Published 2014 Nov 12. doi:10.1002/14651858.CD003458.pub5

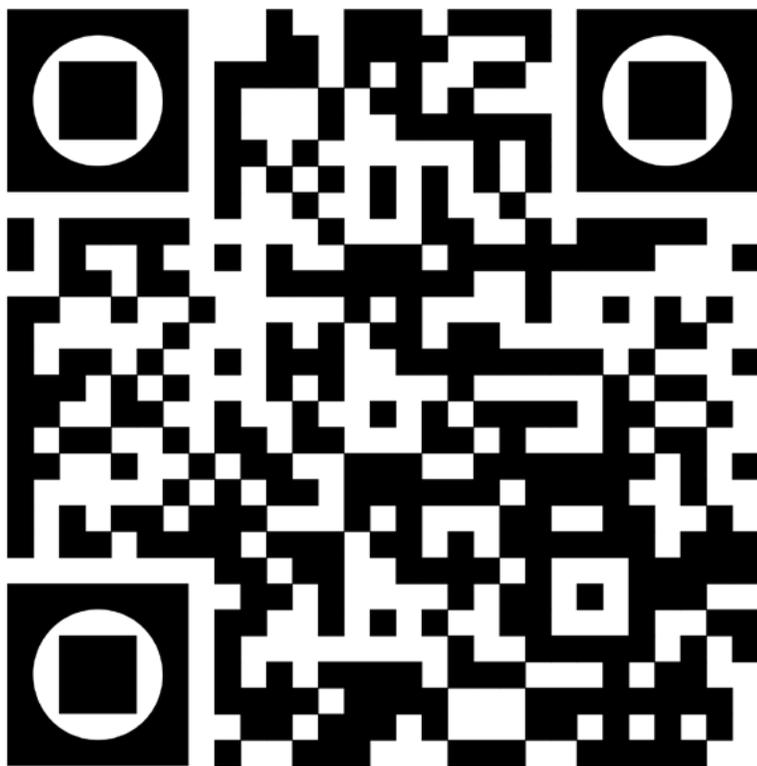
- RAJAS F, LABRUNE P, MITHIEUX G. Glycogen storage disease type 1 and diabetes: learning by comparing and contrasting the two disorders. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):377-387. doi:10.1016/j.diabet.2013.03.002
- ROSS KM, BROWN LM, CORRADO MM, et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. *JIMD Rep.* 2016;26:85-90. doi:10.1007/8904_2015_488
- ROSS, K. M. et al. Safety and Efficacy of Long-Term Use of Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Types 0, III, VI, and IX. *J Nutr Ther.* 2016; 4:137-142
- SANTER R, STEINMANN B, SCHAUB J. Fanconi-Bickel syndrome-a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):213-227. doi:10.2174/1566524024605743
- SENTNER CP, HOOGEVEEN IJ, WEINSTEIN DA, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(5):697-704. doi:10.1007/s10545-016-9932-2
- SHAH KK, O'DELL SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(4):329-339. doi:10.1111/jhn.12030
- SPIEGEL R, MAHAMID J, ORHO-MELANDER M, MIRON D, HOROVITZ Y. The variable clinical phenotype of liver glycogen synthase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(12):1339-1342. doi:10.1515/jpem.2007.20.12.1339
- SUNB, BROOKSED, KOEBERLDD. Preclinical Development of New Therapy for Glycogen Storage Diseases. *Curr Gene Ther.* 2015;15(4):338-347. doi:10.2174/1566523215666150630132253
- TEGTMAYER LC, RUST S, VAN SCHERPENZEEL M, ET AL. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl*

- J Med.*2014;370(6):533-542. doi:10.1056/NEJMoa1206605
- TOSCANO A, MUSUMECI O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myol.* 2007;26(2):105-107.
- VAN DER BEEK NA, VAN CAPELLE CI, VAN DER VELDEN-VAN ETTEN KI, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):129-136. doi:10.1016/j.ymgme.2011.06.012
- VAN DER BEEK NA, HAGEMANS ML, REUSER AJ, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(2):113-117. doi:10.1016/j.nmd.2008.11.007
- VAN GELDER CM, VAN CAPELLE CI, EBBINK BJ, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(3):505-511. doi:10.1007/s10545-011-9404-7
- VILLARES, J.M.M. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. *Asoc. Esp. Para El Estud. Los Errores Congénit. Metab. AECOM.* 2009;10:245-87
- WERNECK LC, LORENZONI PJ, KAY CS, SCOLA RH. Muscle biopsy in Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(5):284-289. doi:10.1590/0004-282x20130022
- XUS, GALPERIN M, MELVIN G, et al. Impaired organization and function of myofilaments in single muscle fibers from a mouse model of Pompe disease. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(5):1383-1388. doi:10.1152/jappphysiol.01253.2009



Publicación digital de Ediciones Clío.

Maracaibo, Venezuela,
Febrero 2023



Mediante este código podrás acceder a nuestro sitio web y visitar nuestro catálogo de publicaciones

FUNDACIÓN EDICIONES CLÍO

La Fundación Ediciones Clío constituye una institución académica que procura la promoción de la ciencia, la cultura y la formación Integral de las comunidades con la intención de difundir contenido científico, humanístico, pedagógico y cultural en aras de formar de manera individual y colectiva a personas e instituciones interesadas. Ayudar en la generación de capacidades científicas, tecnológicas y culturales como herramientas útiles en la resolución de los problemas de la sociedad es nuestra principal visión. Para el logro de tal fin; ofrecemos un repositorio bibliográfico con contenidos científicos, humanísticos, educativos y culturales que pueden ser descargados gratuitamente por los usuarios que tengan a bien consultar nuestra página web y redes sociales donde encontrarás libros, revistas científicas y otros contenidos de interés educativo para los usuarios.

Dr. Jorge F. Vidovic

Director Fundación Ediciones Clío

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-4403>

Nota: Para contactarnos puede dirigir su comunicación a:

edicionesclio.es@gmail.com - jorgevidovicl@gmail.com

Web: <https://www.edicionesclio.com/>

