

01421
218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

DEFICIENCIAS CONGENITAS DE ENZIMAS GLUCOGENICAS
QUE INDUCEN A HIPOGLUCEMIA

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N :
CONCEPCION MOLINA BERNARDO
RICARDO MORENO MARTINEZ

DIRECTOR: C.D. RAMON RODRIGUEZ JUAREZ



MEXICO

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

2003

4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología:

Gracias por haberme permitido permanecer a esta gran casa, en la cual me he formado como persona y sobre todo con ética para mi profesión. Gracias a cada uno de mis profesores por toda su enseñanza y respeto.

A mi esposo e hijos:

Les doy las gracias por todo el apoyo alrededor de toda mi carrera, por todos esos días en que no pude disfrutar de todos ustedes; pero sabían que era por todos nosotros ese tiempo que a futuro nos daría frutos. A mi esposo por todo ese apoyo incondicional a todo momento. A ustedes los amo.

A mis familiares y amigos:

También gracias a mis padres por la vida, y a todas las personas que siempre estuvieron atentas a mis hijos y el apoyo para todas sus necesidades, como las mías y de mi esposo. Cuando nos apoyaron para nunca fallar ante la escuela y siempre salir adelante.

Al C.D Ramón Rodríguez Juárez:

Por que día a día nos fue guiando para el aprendizaje de nuestro seminario e ir creciendo como profesionales pero también como personas. Gracias por el apoyo para este trabajo y su desempeño para hacernos aprender de una manera sin igual. Gracias y que siempre siga con esa chispa.

A todos ellos mil gracias por todo su apoyo para conmigo:

Concepción Molina Bernardo

"Siempre hay alguien quien nos guía"



B

AGRADECIMIENTOS.

A Dios

Por haberme brindado la oportunidad de existir en esta vida y por haberme rodeado de personas muy especiales.

A mis padres

Carmen y Carlos, a quienes en especial les dedico esta tesina, ya que ellos son lo más valioso de mi vida. Siempre les agradeceré su apoyo incondicional que me han brindado durante todos los días de mi existencia, por su presencia en momentos buenos y malos. Por esas palabras que me supieron dar y por hacer de mi lo que soy.

A mis hermanos

Adriana, Mayra y J. Carlos porque junto con ellos supe el verdadero significado de lo que es una familia.

A mis amigos

Que me acompañaron durante todo este tiempo, por brindarme valiosos consejos en momentos difíciles. Y por hacerme participe de momentos muy especiales y por brindarme su valiosa amistad.

A todos un agradecimiento muy especial de alguien que los quiere mucho.

Ricardo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la
Facultad de Odontología.**

Por darme la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios, y por
todas las cosas que me brindaron.

AL C.D Ramón Rodríguez Juárez: Por ayudarnos y guiarnos en la elaboración
de esta tesina, brindándonos su valioso tiempo y por ese gran entusiasmo que
tiene de enseñar.

A todos los Profesores: Que han contribuido en mi formación profesional, y por
todos los conocimientos que me han transmitido.

GRACIAS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

ÍNDICE

PÁG.

INTRODUCCIÓN.....	1
1. FISIOLÓGÍA DE LA GLUCOSA.....	3
1.1 DIGESTIÓN DE CARBOHIDRATOS.....	4
1.2 ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS	6
1.3 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.....	12
1.4 HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA DURANTE EL AYUNO.....	16
1.5 HORMONAS CONTRAINSULARES	19
2. FISIOPATOLOGÍA DE LA GLUCOSA	21
3 DEFICIENCIAS ENZIMATICAS.....	23
3.1 HIPOGLUCEMIA NEONATAL	23
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	24
TRATAMIENTO.....	25
PRONOSTICO.....	25
3.2 HIPOGLUCEMIA DE LA LACTANCIA Y LA NIÑEZ	26
SÍNTOMAS.....	27
TRATAMIENTO.....	28
3.3 HIPOGLUCEMIA PRODUCIDA POR LEUCINA.....	29
TRATAMIENTO.....	30
3.4 GALACTOSEMIA	31
DIAGNOSTICO.....	34
TRATAMIENTO.....	34
PRONOSTICO.....	34
3.5 FRUCTOSEMIA	36

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F

TRATAMIENTO.....	39
PRONOSTICO.....	39
COMPLICACIONES.....	39
CONCLUSIÓN.....	41
REFERENCIAS	42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INTRODUCCION

El objetivo de esta tesina que se presenta a continuación es el de dar a conocerán panorama más amplio sobre el metabolismo de la glucosa; así como los posibles factores desencadenantes de una crisis de hipoglucemia por deficiencias enzimáticas.

El como por medio de un interrogatorio en la primera cita que lo recabamos en la historia clínica es de vital importancia para saber como actuar ante una posible emergencia en el consultorio dental.

Así también se tiene el deber de que cada vez que se valla a atender a un paciente, se debe tener la historia clínica a la mano, encima del escritorio y darle una leída rápida a los puntos más característicos que sobre salgan de ella.

El mantenimiento de la concentración plasmática de glucosa es crítico para sobrevivir, porque la glucosa plasmática es el principal combustible que en la mayoría de las condiciones utiliza el Sistema Nervioso Central. El SNC no sintetiza glucosa, solo la almacena para el consumo de contados minutos y no la concentra apartir de la circulación. Una respuesta efectiva de las hormonas contrarreguladoras glucagón, catecolaminas, cortisol y la hormona del crecimiento favorece la producción de glucosa por el hígado y disminuye la utilización de glucosa en órganos no vitales.

La hipoglucemia es un trastorno en el cual el nivel de glucosa (azúcar) en sangre es más bajo de lo normal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por lo tanto una hipoglucemia leve ocasiona una profunda disfunción encefálica que si se prolonga ocasiona muerte encefálica.

De todos los tejidos del organismo, el cerebro es quizá el que más depende de un aporte normal de glucosa, para suplir sus necesidades, por lo tanto una hipoglucemia prolongada o recurrente, sobre todo en las primeras horas de vida, puede traer como consecuencia lesiones cerebrales irreversibles, que se podrán manifestar por crisis convulsivas.

Desde 1911 los niveles de azúcar se han estado midiendo en los recién nacidos. La primera hipoglucemia neonatal significativa, fue reportada en 1937. En 1959 el reporte de una hipoglucemia neonatal sintomática transitoria generó reportes a nivel mundial.

1. FISILOGIA DE LA GLUCOSA

Los humanos gastan energía continuamente y se alimentan intermitentemente, de aquí que deban almacenar nutrientes para el gasto entre comidas, y como contingente para las demandas impuestas por el ejercicio y el ayuno prolongado.

La dieta del adulto promedio en el adulto consiste aproximadamente en:

50% de carbohidratos

35% de grasas

15% de proteínas

En la mayoría de los casos, los nutrientes no pueden ser absorbidos por las células que revisten el tracto gastrointestinal del mismo modo que son ingeridos.

Se denomina **digestión** al proceso por el cual las moléculas ingeridas son fraccionadas en otras más pequeñas mediante reacciones catalizadas por enzimas, bien en la luz o bien en la superficie orientada hacia la luz del tracto gastrointestinal.

Como resultado de la digestión las moléculas ingeridas se transforman en otras que pueden ser absorbidas desde la luz del tracto gastrointestinal.

Se denomina **absorción** al conjunto de procesos mediante los cuales son transportadas al interior de las células epiteliales que revisten el tracto GI, desde donde alcanzan luego la sangre o la linfa que drena esa región del tubo digestivo.

El almidón vegetal (**amilopectina**) es la principal fuente de carbohidratos en la mayoría de de las dietas humanas. La **amilopectina** es una molécula ramificada de monómeros de glucosa de elevado peso molecular (>106).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

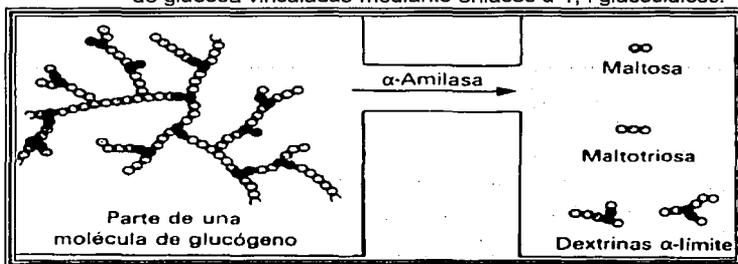
Una porción más pequeña del almidón de la dieta esta constituida por la **amilasa** de un peso molecular inferior (>105), y que es un polímero lineal de glucosa con enlaces α -1,4.

La **celulosa** es un polímero de glucosa unido por enlaces β -1,4. Las enzimas intestinales no pueden hidrolizar los enlaces β -glucosídicos. Por lo tanto, la celulosa y otras moléculas con enlaces β -glucosídicos no son digeridas, y forman parte de la «fibra» de la dieta.

La **sacarosa** y la **lactosa** son los principales disacáridos de la dieta, mientras que la **glucosa** y la **fructosa** son los principales monosacáridos

1.1 DIGESTIÓN DE CARBOHIDRATOS

Un polisacárido es un polímero de glucosa constituido por cadenas de unidades de glucosa vinculadas mediante enlaces α -1,4 glucosídicos.



La digestión del polisacárido comienza en la boca con la acción de la amilasa salival. Esta enzima cataliza la hidrólisis de los enlaces α -1,4, internos del polisacárido, pero no puede hidrolizar los enlaces de ramificación α -1,6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los principales productos de la digestión del polisacárido por la α -amilasa son la maltosa la maltotriosa y los oligosacáridos ramificados denominados dextrinas α -límite.

Normalmente se produce una importante digestión de los polisacáridos como consecuencia de la acción de la amilasa salival, pero esta enzima no es necesaria para la digestión completa ni para la absorción de los polisacáridos ingeridos.

Una vez que la amilasa salival es inactivada por el ácido gástrico, en el estomago no se procesan mas los carbohidratos.

Las secreciones pancreáticas contienen una α -amilasa muy activa, la amilasa pancreática esta fundamentalmente concentrada en el duodeno.

Diez minutos después de entrar en el duodeno, todos los polisacáridos han sido convertidos a oligosacáridos.

La posterior digestión de estos oligosacáridos corre a cargo de enzimas situadas en la membrana del borde en cepillo del epitelio duodenal y yeyunal.

Las principales oligosacaridasas del borde en cepillo son la **lactosa**, que escinde la lactosa en glucosa y galactosa, la **sacarosa**, que escinde la sacarosa en fructosa y lactosa, la **α -dextrinasa** (también llamada isomaltosa), que desramifica las dextrinas α -límite, rompiendo los enlaces α -1,6 en los puntos de ramificación, y la **glucoamilasa**, que escinde los maltooligosacáridos en unidades de glucosa.

La actividad de estas cuatro enzimas es máxima en el borde en cepillo del yeyuno proximal, para ir disminuyendo en el resto del intestino delgado.

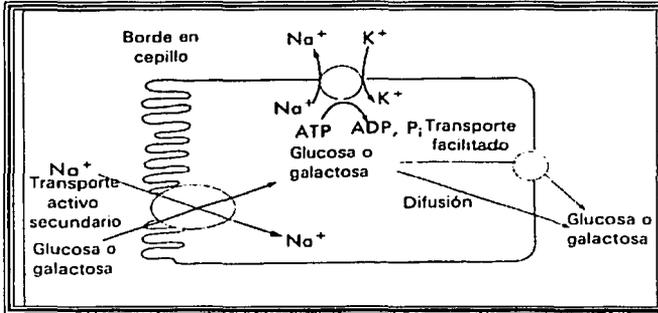
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.2 ABSORCIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

El duodeno y el yeyuno proximal tiene la mayor capacidad de absorción de azúcares. Los únicos monosacáridos de la dieta que se absorben con facilidad son la glucosa y la fructosa.

La glucosa y la galactosa son captadas de forma activa por las células epiteliales del borde en cepillo mediante un sistema de transporte activo secundario activado por el Na^+ .

La glucosa y la galactosa compiten para entrar, mientras que otros azúcares son competidores menos eficaces.



El Na^+ y la glucosa o la galactosa son transportados al interior celular por medio de una proteína de membrana común que contiene dos sitios de unión para el Na^+ y uno para un azúcar. La presencia de Na^+ en la luz intensifica la absorción de glucosa y de galactosa y viceversa.

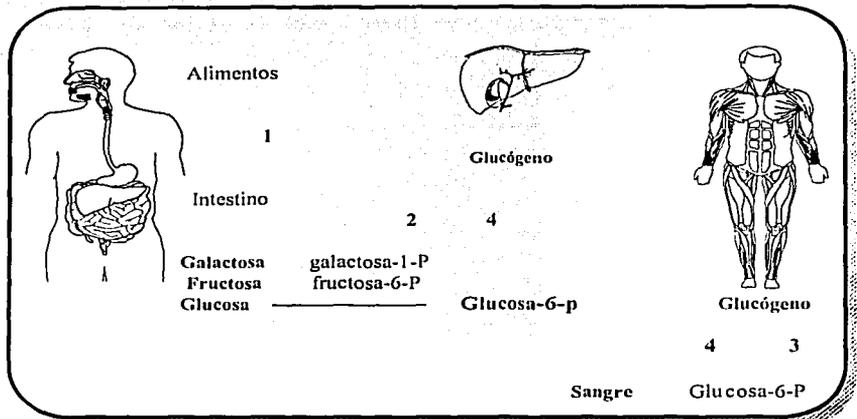
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La energía liberada por el movimiento del Na^+ a favor de su gradiente de potencial electroquímico es utilizada para transportar la glucosa o la galactosa al interior de la célula, en contra del gradiente de concentración de azúcar.

La glucosa y la galactosa abandonan la célula del epitelio intestinal a través de las membranas plasmáticas basal y lateral, por medio del transporte facilitado o simple difusión, y difunden hacia los capilares de la mucosa.

La fructosa no es un buen competidor en el sistema glucosa-galactosa, y se desconoce si el transporte de este monosacárido está ligado a la absorción de Na^+ . Sin embargo, la fructosa es transportada casi tan deprisa como la glucosa o la galactosa, y mucho más rápidamente que otros monosacáridos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



1. **Digestión y absorción.** Una vez efectuada la digestión en el intestino, los monosacáridos, a través de la circulación porta, alcanzan la celdilla hepática, donde una porción es utilizada y el resto se distribuye por vía sanguínea a todo el organismo.
2. **Fosforilación e interconversión de hexosas.** Ocurre en la mayoría de las células; la galactosa se convierte en galactosa-1-fosfato y al final todas las hexosas forman glucosa-6-fosfato.
3. **Síntesis de glucógeno.** El proceso de síntesis de glucógeno a partir de glucosa se denomina glucogénesis. La síntesis de glucógeno o de glucosa a partir de compuestos que no son carbohidratos se llama gluconeogénesis.
4. **Degradación de glucógeno.** La degradación de glucógeno tisular, o glucógenolisis, implica su paso a glucosa-6-fosfato; en el hígado el proceso termina formando glucosa libre, la cual pasa a la sangre.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Los carbohidratos complejos son hidrolizados dentro de la luz intestinal y en el borde intestinal en cepillo a monosacáridos:

Glucosa 80%

Fructosa 15%

Galactosa 5%

Posteriormente y exceptuando a la fructosa, son transportados al torrente sanguíneo de manera activa por un sistema de transportadores localizados en las células intestinales.

Hay que recalcar que la velocidad del tránsito gastrointestinal, la digestión y la absorción de estos diferentes nutrientes varían de un individuo a otro y de una a otra comida.

Así como la composición de los alimentos, la cantidad ingerida, la postura, el ejercicio, y factores psicogénicos que alteran la propulsión y la mezcla intraluminal y el contenido de los jugos gástricos son factores que determinan los procesos anteriormente citados.

El pasó y la absorción de combustibles desde el tracto alimentario desencadena una serie de señales que facilitan el depósito de los nutrientes transportados en las reservas energéticas de varios órganos.

Los principales depósitos endógenos de energéticos se encuentran en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, proteínas en el músculo y glucógeno en músculo e hígado.

La mayor parte de los tejidos pueden cubrir sus necesidades energéticas utilizando glucosa derivada de glucógeno hepático o ácidos grasos libres (AGL)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

procedente de los triglicéridos. , mientras que el sistema nervioso central (SNC), y en menor grado otros órganos especializados, depende casi exclusivamente de la glucosa como sustrato energético durante fases postprandiales y ayuno de corta duración

La glucosa intracelular es el sustrato principal que produce la liberación de insulina. Algunos aminoácidos, principalmente arginina, lisina y leucina, actúan de manera sinérgica con la glucosa para estimular la secreción de insulina.

La rama ascendente de los niveles plasmáticos de glucosa coincide con la llegada a la circulación de glucosa procedente del tracto gastrointestinal, a una velocidad que es determinada por el vaciamiento gástrico y la absorción intestinal.

El tránsito de glucosa a través del estómago es intermitente y determinado por ondas de motilidad gástrica y relajación pilórica gobernadas de manera refleja a través de vías neuronales y hormonales complejas, mediadas por la concentración de iones de hidrógeno y receptores osmóticos en el estómago y parte superior del intestino.

En individuos normales las concentraciones crecientes de glucosa producidas por señales colinérgicas y la liberación de incretinas estimulan la secreción de insulina, encontrándose niveles elevados en sangre periférica unos veinte minutos después de la ingesta de los carbohidratos.

El aumento de insulina, en conjunción con una disminución del glucagón, conduce a una disminución de la producción hepática de glucosa por inhibición de la glucógenólisis y de la gluconeogénesis.

El hígado que es fácilmente permeable a la glucosa extrae aproximadamente un 50% de la carga de glucosa del lecho esplácnico, la cual es fosforilada a través de

la acción de la glucoquinasa (hexoquinasa tipo IV), reacción controlada por la insulina.

La mayor parte de los carbohidratos asimilados por el hígado son convertidos a glucógeno, reacción catalizada por una cascada enzimática que incluye al glucógeno sintetasa, enzima regulada por la insulina.

Por lo tanto, en el estado postprandial, el hígado en presencia de insulina, constituye un depósito importante para el almacenamiento de glucosa.

Al final el azúcar que no es retenido en el hígado es distribuido dentro del espacio extracelular lo que explica el aumento de los niveles plasmáticos de glucosa. La hiperglucemia estimula la liberación adicional de insulina promoviendo la entrada de glucosa extracelular principalmente en el músculo y tejido adiposo.

En estos tejidos la insulina también aumenta la oxidación de la glucosa, la síntesis de glucógeno, el transporte de aminoácidos, la síntesis proteica y la entrada de sodio y potasio. Además la insulina inhibe la liberación de aminoácidos del músculo, y en las células adiposas frena la lipólisis y aumenta la lipogénesis. Estos efectos anabólicos en la grasa son fácilmente demostrados por una disminución de los ácidos grasos libres circulantes derivados de los triglicéridos, coincidiendo con el ascenso de la concentración de la glucosa plasmática.

En circunstancias normales, la utilización de glucosa por tejidos sensibles a insulina aumenta en conjunción con los niveles ascendentes de insulina y usualmente los niveles plasmáticos de glucosa alcanzan su pico en una hora, excediendo raramente los 160 mg/dl coincidiendo con un estado constante transitorio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Después los niveles plasmáticos de azúcar disminuyen debido a un aumento de la utilización de glucosa y a una disminución de la llegada desde la luz intestinal.

Concomitantemente con la disminución de los niveles plasmáticos de glucosa se reanuda la producción hepática de la misma reflejando una caída de los niveles circulantes de insulina, una disminución en los receptores de insulina y un aumento de la liberación de hormonas que contrarregulan la acción de la insulina en la producción de glucosa hepática y en la entrada de glucosa en el tejido periférico, evitando una caída continua en los niveles plasmáticos de azúcar durante la fase postabsortiva.

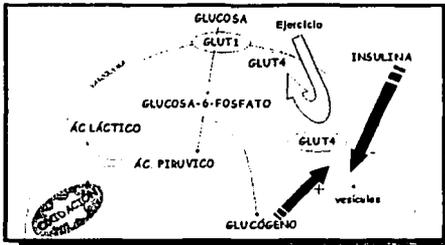
1.3 TRANSPORTADORES DE LA GLUCOSA

La glucosa penetra a las células mediante difusión facilitada o por transporte activo secundario con el Na^+ en el intestino y los riñones.

En el músculo, en el tejido adiposo y en algunos otros tejidos la insulina facilita la entrada de glucosa a las células por un incremento en la cantidad de transportadores de glucosa en la membrana celular.

Los transportadores de glucosa causantes de la difusión facilitada de esta sustancia a través de la membrana celular son una familia de proteínas muy relacionadas que cruzan 12 veces la membrana celular. Difieren y no tienen homología con los transportadores de glucosa dependientes de sodio SGLT1 y SGT2, causantes del transporte activo secundario de glucosa fuera del intestino y los túbulos renales, aunque los SGLT también tiene 12 dominios transmembrana.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



Los aminoácidos de los receptores para transporte facilitado parecen rodear los conductos por los que entra la glucosa, en particular en los segmentos helicoidales transmembrana 3, 5, 7 y 11. se presume que entonces cambia la conformación y la glucosa se libera dentro de la célula.

Se han identificado siete transportadores diferentes de glucosa, conocidos por su orden de aparición desde GLUT1 hasta GLUT7.

Cada transportador parece haber evolucionado para funciones especiales. El GLUT4 es el transportador en músculo y tejido adiposo que la insulina estimula. El citoplasma de las células sensibles a insulina se mantiene un fondo de moléculas GLUT4, y cuando estas se exponen a la hormona, los transportadores se mueven con rapidez hacia la membrana celular, al parecer por exocitosis. Cuando cesa la estimulación con insulina, regresan al citoplasma, tal vez por endocitosis y están listos para la siguiente exposición a la insulina. Parece que los demás transportadores GLUT permanecen en la membrana celular.

En los tejidos en que la insulina incrementa la cantidad de transportadores de glucosa en las membranas celulares, la tasa de fosforilación de la glucosa, una vez que esta ha entrado a las células, es regulada por otras hormonas; en ciertos tejidos, tanto la hormona de crecimiento como el cortisol inhiben la fosforilación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El proceso es normalmente tan rápido que constituye un paso limitante en el metabolismo de la glucosa salvo cuando es alta tasa de entrada de glucosa.

La insulina también aumenta la entrada de glucosa a las células hepáticas, pero no ejerce este efecto por un aumento en la cantidad de transportadores GLUT4 en las membranas celulares en vez de ello induce a la hexocinasa y esta aumenta la fosforilación de la glucosa, de tal modo que la concentración intracelular de glucosa libre siempre permanece baja, facilitando la entrada de glucosa a la célula.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Función	Ku(mM)	Principales lugares de expresión.
Transportador activo secundario (cotransportador de Na+ glucosa) SGLT1	Absorción de glucosa	0.1 a 1.0	Intestino delgado, túbulos renales
SGLT2	Absorción de glucosa	1.6	Túbulos renales
Difusión facilitada GLUT1	Captación basal de la glucosa	1 a 2	Placenta, encéfalo, eritrocitos, Riñones, colon, y muchos otros órganos.
GLUT2	Sensor de la glucosa de las células B; transporte hacia el exterior de las células epiteliales del intestino y del riñón	12 a 20	Células B de los islotes, hígado, células epiteliales del intestino delgado, riñones.
GLUT3	Captación basal de glucosa	< 1	Encéfalo, placenta, riñones y muchos otros órganos
GLUT4	Captación de glucosa estimulada por la insulina	5	Músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo y otros tejidos.
GLUT5	Transporte de fructuosa	1 a 2	Yeyuno, esperma.
GLUT6	Ninguna	----	Seudo gen.
GLUT7	Transportador de la glucosa-6-fosfato en el retículo endoplasmico.	----	Hígado, otros tejidos.

1.4 HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA DURANTE EL AYUNO

En la fase postabsortiva que surge gradualmente unas cuatro a seis horas después de comer hasta periodos prolongados de ayuno (usualmente no excediendo veinticuatro horas) la producción de glucosa es mantenida a costa del gasto de otras fuentes de energéticos.

La homeostasis es conservada alterando un numero de vías metabólicas mediadas por una integración de las señales neuronales y hormonales para movilizar reservas de glucosa asegurando el funcionamiento correcto del SNC principalmente del cerebro que oxida 10 mg por minuto de glucosa a CO₂ y agua.

Entre comidas y durante situaciones de emergencia inducidas por stress o ejercicio, el glucógeno hepático es la fuente principal para el mantenimiento de la concentración de glucosa junto con la gluconeogenesis que contribuye con el 25%.

Con el ayuno prolongado, la depleción de glucógeno hace que se dependa de la gluconeogenesis para casi toda la producción de glucosa.

El cuerpo intenta conservar las proteínas para procesos mecánicos catalíticos dentro de las células, por lo tanto los ácidos grasos libres y las cetonas del hígado son los principales combustibles utilizados por la mayor parte de los tejidos.

La mayor parte de la glucosa es desviada al cerebro y el resto al músculo esquelético y a los elementos celulares de la sangre, nervios periféricos y médula renal, donde es utilizada a través de vías glucolíticas.

En la persona promedio la reserva de glucosa en el periodo postabsortivo comprende unos 10-20 g. con concentraciones plasmáticas que oscilan entre 50-

60 mg/dl, y el recambio de glucosa es de unos 180 g/día, 80% de la cual se oxida internamente a CO₂ y agua en el cerebro y el resto se devuelve como lactato y piruvato.

Cuando la reserva de glucosa disminuye bruscamente por ejemplo, hipoglucemia inducida por insulina, la mayor fuente de reemplazo es el glucógeno hepático.

A pesar del almacenamiento de 500 mg de carbohidratos en forma de glucógeno en músculo e hígado, solo este es capaz de una conversión rápida de glucógeno a glucosa libre. Normalmente el contenido hepático de glucógeno es de unos 80 – 100 g.

Por medio de una compleja cascada de reacciones enzimáticas el glucógeno es reducido a glucosa-6-fosfato y luego a glucosa libre por la acción de la glucosa-6-fosfatasa.

Bajo condiciones fisiológicas la glucogenolisis en el hígado es estimulada por el glucagón y probablemente por las catecolaminas que activan la fosforilasa.

En el periodo postabsortivo inmediato, un 75-85% del balance neto de glucosa es suministrado por el glucógeno pero usualmente en unas veinticuatro-cuarenta y ocho horas las reservas de glucógeno se agotan quedando solamente unos 10 g reservados para utilizar en caso de emergencia.

El lugar de la gluconeogenesis y las fuentes de los precursores dependen de la duración del ayuno.

La síntesis de glucosa a partir de piruvato y lactato representa una ruta importante de consumo del lactato originado en procesos glucolíticos de las células sanguíneas y del sistema nervioso... Durante el ejercicio, el catabolismo glucolítico anaerobio aumenta en el músculo con un incremento en la producción del lactato

TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN

que es desviado hacia la gluconeogenesis. Los sustratos más importantes de la gluconeogenesis son los aminoácidos derivados de la proteólisis que ocurre en el músculo.

Con el fin de sostener las necesidades metabólicas del cerebro y otros tejidos y de conservar las proteínas corporales se produce una adaptación a la combustión de grasa como una fuente de energía.

No está establecido que los ácidos grasos libres se transformen directamente en glucosa en el hígado, pero se ha visto como influyen indirectamente en los procesos gluconeogénicos a través de la provisión de energía derivada de la oxidación mediada por la carnitina, en las mitocondrias hepáticas. En el periodo postabsortivo el hígado capta el 40% de los ácidos grasos libres (3g/h) y 1) los oxida vía acetil CoA cetoácidos, 2) los metaboliza a CO₂ o agua, o 3) los reesterifica para formar triglicéridos que se almacenan en las células hepáticas y posteriormente se secretan en forma de lipoproteínas. Los cetoácidos son un combustible metabólico menor en la primera fase postabsortiva, pero en fases posteriores de ayuno la cetogenesis se duplica y los cetoácidos asumen el papel principal como fuente de energía.

Estos procesos de adaptación por los que la grasa sustituye a la glucosa en el músculo se aplican también al S.N.C. Se ha considerado que el cerebro tiene una exigencia crónica y exclusiva de glucosa, sin embargo, hoy se sabe que los cetoácidos son el principal energético que el cerebro utiliza en los ayunos prolongados y en la primera fase neonatal.

Por lo tanto, en la desnutrición, la adaptación de prácticamente todos los tejidos a la utilización de las grasas como fuentes de energía y, conjuntamente, la restricción en la gluconeogenesis puede explicarse teológicamente como un

mecanismo compensador para minimizar el catabolismo proteico en el mantenimiento de la vida.

1.5 HORMONAS CONTRAINSULARES

Para proteger al cerebro de la desviación brusca de glucosa a órganos subsidiarios durante un exceso de insulina y para facilitar la movilización de otros energéticos durante el ayuno, se ha desarrollado un sistema de control neuroendocrino que principalmente se opone a la acción anabólica de la insulina.

Las hormonas que ejercen efectos contrainsulares a niveles fisiológicos incluyen;

Glucagón -. En los humanos se deriva de las células A pancreáticas, actúa promoviendo la producción de glucosa mediante la estimulación de la glucogenolisis y de la gluconeogenesis.

Así la hipoglucemia provoca de forma inmediata un aumento de dos a cuatro veces del glucagón plasmático, mientras que la hiperglucemia suprime la secreción de glucagón en más de un 50%-

El ayuno prolongado y el ejercicio mantenido, circunstancias que requieren la movilización de glucosa, aumentan la secreción de glucagón. En condiciones de tensión como infecciones importantes o cirugía, es frecuente que la secreción de glucagón aumente bastante.

El glucagón facilita la movilización de combustibles en lugar de su almacenamiento, especialmente glucosa.

Catecolaminas-. La adrenalina y la noradrenalina tienen efectos importantes en la disposición de combustible influyendo en la generación de glucosa, lipólisis, y liberación y acción de la insulina. Estas hormonas son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina a través de una serie de reacciones enzimáticas.

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

Hormona del crecimiento (GH)-Cumple un papel anabólico favoreciendo la síntesis proteica, pero ejerce efectos catabólicos o antianabólicos en las grasas y en el metabolismo de los carbohidratos.

La liberación de insulina se suprime tras la administración de GH, mientras que la secreción de glucagón disminuye sólo cuando los efectos hipoglucémicos de la GH son máximos. Al parecer, la GH induce simultáneamente una inhibición de la producción hepática de glucosa y una disminución en su utilización periférica. Esta hormona influye profundamente el metabolismo graso humano.

Glucocorticoides-. Representados principalmente por el cortisol, tiene diversos efectos en el metabolismo energético, que en general se opone a los de la insulina y tiende a elevar las concentraciones plasmáticas de azúcar.

Hormonas Tiroideas-. Son sintetizadas a partir de la tirosina y del yoduro en una serie de reacciones que tienen lugar con el aminoácido ya incorporado mediante enlaces peptídicos a una gran molécula proteica. En exceso producen aumento de funciones como son; consumo de oxígeno, oxidación de la glucosa, depleción glucogénica, gluconeogenesis, cetogenesis, lipólisis y proteolisis. Potencian marcadamente los efectos de las catecolaminas y están asociadas con resistencia a la insulina.

Por lo contrario su déficit puede conducir a glucogenia durante el ayuno. Ya que la acción biológica se mide en horas o días y que las concentraciones de hormonas tiroideas no se alteran de forma aguda, estas no están implicadas en la regulación momento a momento de los niveles plasmáticos de glucosa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. FISIOPATOLOGIA DE LA GLUCOSA

El mantenimiento de la concentración de la glucosa en el plasma dentro de un límite estrecho es esencial para la salud.

La hipoglucemia espontánea básicamente significa limitación de la capacidad del hígado para producir glucosa. Esta limitación puede deberse a una menor disponibilidad de sustrato, enfermedad hepática o desequilibrio hormonal.

Los criterios establecidos por Cornblath y Schwartz¹ para la hipoglucemia se han utilizado ampliamente durante los últimos 20 años, la glicemia más baja para prematuros es de 20 mg/dl, para neonatos a término en los primeros tres días de vida, 30 mg/dl y en adelante 40 mg/dl².

La hipoglucemia se define como la disminución de la concentración de glucosa en el plasma, por debajo de 50 mg/100ml, y representa una anomalía en el mecanismo homeostático que controla la concentración de glucosa plasmática.

La hipoglucemia es peligrosa, porque la glucosa es el sustrato energético fundamental del cerebro. La ausencia de este sustrato, al igual que de el oxígeno, altera la función, daña, los tejidos, e incluso produce la muerte cuando su deficiencia es prolongada. La vulnerabilidad del cerebro a la hipoglucemia obedece al hecho de que este órgano no puede utilizar los ácidos grasos libres circulantes como fuente de energía, a diferencia de otros tejidos del organismo.

Las células endocrinas del páncreas responden a la hipoglucemia secretando una hormona denominada glucagón que estimula la liberación de la glucosa almacenada en el hígado.

Otras células endocrinas del páncreas responden de forma opuesta a la hipoglucemia, disminuyendo la secreción de la hormona insulina y reduciendo así la utilización de glucosa por otros tejidos distintos del cerebro.

Ciertas neuronas del hipotálamo son sensibles a la hipoglucemia y aumentan la liberación de glucosa almacenada directamente mediante la transmisión de

TESIS CON
FAULA DE ORIGEN

impulsos del sistema nervioso simpático a las células hepáticas, e indirectamente, mediante la transmisión de impulsos del sistema nervioso simpático a la medula suprarrenal.

Esta glándula neuroendocrina secreta la hormona epinefrina que a su vez aumenta de 5 a 10 veces su concentración plasmática, que actúa sobre el hígado liberando la glucosa almacenada, y sobre otros tejidos disminuyendo la utilización de glucosa.

Finalmente, otras neuronas del hipotálamo también son sensibles a la hipoglucemia y, a través de vías neuroendocrinas combinadas estimulan la corteza suprarrenal para que secrete la hormona cortisol.

Esta hormona aumenta la síntesis de glucosa en el hígado para mantener el aporte en caso de que los depósitos iniciales se agoten.

El cortisol también inhibe la utilización de glucosa estimulada por la insulina por parte de otros tejidos distintos del cerebro.

Unidas estas respuestas endocrinas y nerviosas a la hipoglucemia elevan los niveles plasmáticos de glucosa, que recupera su valor normal en 60 – 90 minutos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. DEFICIENCIAS ENZIMATICAS

3. 1 HIPOGLUCEMIA NEONATAL

La concentración de glucosa es ligeramente menor en la sangre del cordón umbilical que en la sangre materna. La glucosa sanguínea del niño disminuye durante las horas que siguen al nacimiento (rara vez es menor de 30 a 40 mg/100ml) y después se estabiliza entre 50 y 80 mg/100ml, cuando el lactante tiene 6 a 12 horas de nacido. Concentraciones menores de 40mg/100ml se consideran anormales.

El feto obtiene la glucosa de la circulación materna. Justo después de nacer el neonato debe hacer una rápida transición del aporte materno de glucosa a la producción de glucosa endógena.

En las primeras cuatro o cinco primeras horas de la vida neonatal la concentración plasmática de glucosa declina, se estabiliza y después empieza a subir a sus niveles propios de los niños.

La hipoglucemia se define como la concentración persistente de glucosa sérica por debajo de 25/mg/dl en el niño prematuro o de bajo peso. Inferior a 35 mg/dl del nacimiento a las 72 horas, y por debajo de 45 mg/dl después de las primeras 72 horas en el producto a término.

La hipoglucemia neonatal que empieza a las primeras 72 horas de la vida postnatal puede deberse al hiperinsulinismo pasajero. Esta ocurrencia es mayor en hijos de madres diabéticas, que pueden tener una mortalidad y morbilidad perinatal mas alta que en los niños normales. La hipoglucemia resulta frecuente en los 2 extremos de la nutrición intrauterina alterada: el lactante de la madre diabética que esta bien nutrido, con glucogeno en abundancia y depósitos de grasa; y en el lactante con retraso en el crecimiento intrauterino, con cantidad mínima de glucógeno y de depósitos de grasa. Si la diabetes de la madre no se

controla bien el feto también es hiperglucémico. Esto acrecienta la secreción fetal de insulina y produce una hiperinsulemia fetal que persiste en el periodo neonatal, causando hipoglucemia transitoria.

Por lo que estos bebés al nacer, suelen tener una reserva limitada de glucógeno a una función hepática inmadura.

El síndrome de Beckwith Wiedeman; es un trastorno de crecimiento excesivo de causa genética asociada a visceromegalia, macroglosia, alteraciones de la pared abdominal, e hipoglucemia neonatal por la sobre secreción de insulina.

Este síndrome es clínicamente importante en sí mismo pero también por el riesgo asociado de desarrollo de neoformaciones embrionarias que afectan a órganos abdominales, por la necesidad de tratar a la hipoglucemia neonatal.

Pero el riesgo de que se presente por la incidencia que este síndrome tiene es de 1 en 13700 recién nacidos por lo que la hipoglucemia es ligera en este síndrome. Esto por que cuando se elevan los niveles de insulina produce la caída rápida de la glucemia en las primeras horas de vida cuando se administra el suministro continuo de glucosa a través de la placenta.

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones de hipoglucemia en el recién nacido pueden resultar leves e inespecíficas: cianosis, mala alimentación, regurgitación, movimientos circulares de los ojos, apnea y sacudidas. A medida que los síntomas se vuelven más intensos, el lactante desarrolla palidez, sudoración, extremidades frías y apnea prolongada con convulsiones, tono muscular deficiente.

Por otra parte, la hipoglucemia neonatal puede obedecer a factores ajenos al hiperinsulismo. Por lo menos la mitad de los neonatos pequeños para su edad gestacional sufren de hipoglucemia neonatal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se cree hay un bloqueo de la gluconeogénesis, quizá como consecuencia de la inducción tardía de una o más enzimas glucogénicas que limitan la celeridad de las reacciones.

La hipoglucemia posabsortiva causada por hiperinsulinismo puede persistir desde el periodo neonatal o presentarse en el primer año de vida. En casos raros estos pacientes tienen insulinomas aislados.

La concentración de glucosa en sangre debe medirse con frecuencia durante los primeros días de vida en todos los niños con riesgo de hipoglucemia, especialmente en niños de tamaño menor al correspondiente a su edad gestacional, en los niños con eritoblastosis, los hijos de madres diabéticas y los que hayan presentan asfíxia al nacer.

Tratamiento.

Es importante verificar y cuidar su glucemia del niño cuando empieza a alimentar al niño por vía oral y disminuir el aporte parenteral.

El tratamiento incluye suministrarle al bebé una fuente de glucosa de efecto rápido, lo que puede ser tan simple como darle una mezcla de glucosa y agua o fórmula como primer alimento. En otros casos, puede ser la necesaria la administración de glucosa por vía endovenosa. El bolo endovenoso debe ser de 200mg/Kg de glucosa, seguido de perfusión continua de glucosa a razón de 6 a 8 mg/Kg/min. Algunos requieren de esteroides, epinefrina, o somatostatina. Los niveles de glucosa en la sangre del bebé se vigilan constantemente después del tratamiento para controlar la hipoglucemia si vuelve a aparecer.

Muchos pacientes responden al tratamiento con diazóxido.

Pronóstico.

La inteligencia es usualmente normal, hay pocos casos reportados con deficiencia mental moderada que se relacionan con periodos de hipoglucemia.

La hipoglucemia es transitoria pero puede causar daño cerebral permanente

3.2 HIPOGLUCEMIA EN LA LACTANCIA Y LA NIÑEZ.

En los lactantes y en los niños el recambio de glucosa es unas tres veces más rápida que en los adultos por unidad de peso corporal. Dada la utilización relativamente grande de glucosa, incluso la del encéfalo, que es mucho más grande, y a causa de los depósitos relativamente limitados de precursores de la gluconeogénesis, los niños toleran menos bien el ayuno que los adultos. La hipoglucemia es regla al cabo de 24 a 48 horas de ayuno en niños.

Según estudios de Bier, la producción de glucosa en el niño (5 a 7mg/kg/min) es dos a cuatro veces mayor que la del adulto. Después de los seis años empieza a disminuir hasta llegar a la del adulto (2.28 a 0.3 mg/kg/min). La producción de glucosa se analiza y se compara con la del peso del encéfalo y se observa que el cerebro del niño utiliza la mayor parte de la glucosa, ya que las cifras de producción del adulto se alcanzan durante la niñez época en que el peso del encéfalo llega al 90% del adulto.

Esta entidad forma parte del grupo de la niñez y probablemente comprende a su vez diversos trastornos. Suele comenzar a partir del primer año de vida. Se suele tener un curso regresivo en los años posteriores, a partir de los seis años.

Dos grupos de alto riesgo son los niños de madres diabéticas y los lactantes con retraso intrauterino del crecimiento. En estos la hipoglucemia desarrolla un desequilibrio en la secreción de insulina y glucagon; debido a hiperinsulinemia por hiperplasia de células de los islotes.

Los niños resultan más afectados con mayor frecuencia que las niñas, y el número de niños que nacen afectados con un peso bajo es exageradamente alto.

La causa más común conocida de hipoglucemia en los lactantes es una secreción excesiva de insulina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los niños son macrosomáticos por crecimiento anormal en el útero, secundario a un aumento en el flujo de nutrimento.

La causa más conocida frecuentemente de hipoglucemia en niños entre uno y cinco años de edad es la hipoglucemia cetósica. Se acompaña de la presencia de cetonas en la orina.

La hipoglucemia también puede acompañarse de asfisia y sepsis al nacer.

Síntomas

Los cuadros de hipoglucemia se desencadenan por insuficiencia calórica de la dieta o por el ayuno. También se producen por dietas ricas en grasas y escasas en hidratos de carbono. Con frecuencia hay un antecedente de vómitos o disminución del apetito, y se demuestra elevación de cuerpos cetónicos en el plasma.

En algunos pacientes se ha encontrado disminución del aminoácido alanina, que constituye uno de los substratos importantes para la gluconeogenesis, pero no se conoce el daño primario.

Otros signos más característicos que se presentan son: enrojecimiento o palidez, diaforesis, taquicardia, nerviosismo, hambre (reflejan secreción excesiva de adrenalina), cefalea, tensión, fatiga, dificultad del pensamiento, alucinaciones, agresión, confusión mental, hemiplejía, vértigo, ataxia, diploplia, visión borrosa, síndrome extrapiramidal, comportamiento psicótico, crisis de cianosis, reflejos primitivos débiles o ausentes, periodos de apnea, llanto de alto tono, dificultad de la alimentación, midriasis, movimientos torpes, hiperreflexia, convulsiones y muerte (indica disfunción cerebral).

En el recién nacido la hipoglucemia es asintomático pues proporciona pocos datos, ya que su capacidad de manifestar su sintomatología esta muy limitada.

Tratamiento:

Este debe consistir en la prevención de fatiga excesiva y vigilancia de la orina en busca de cetonas, siempre que el niño este enfermo o parezca desviarse de los patrones normales de conducta. Si hay cetonas, debe fomentarse a la alimentación rica en azúcares simples. Si el niño vomita debe administrarse glucosa parenteral (30 mg/dl en recién nacidos y 40 a 50 mg/dl en niños).

Indicar a los familiares que si el niño esta inconsciente y no hay un medico cercano colocar Insta-glucose entre las mejillas y las encías del niño o bajo la lengua.

Muchos de estos lactantes necesitan tratamiento quirúrgico y en el 95% de los casos pancreatemia subtotal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.3 HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR LEUCINA.

El síndrome clínico es usualmente aparente durante los dos primeros años de vida, afecta a los dos sexos por igual y se manifiesta por hipoglucemia severa durante el ayuno, con hipoglucemia reactiva profunda después de la ingesta de proteínas dietéticas con un alto contenido de leucina.

El punto mas bajo del azúcar sanguíneo, ocurre más frecuentemente unos 30 a 60 minutos después de la ingesta.

Durante el ayuno prolongado pueden ocurrir convulsiones y el daño neurológico permanente con retraso mental, es una secuela común.

En la mayor parte de los casos, en el momento en que el paciente cumple la edad de 5 o 6 años, estos ataques hipoglucémicos inducidos por aminoácidos cesan espontáneamente.

La hipoglucemia espontánea inducida por Leucina ocurre en adultos, pero es extremadamente rara y usualmente aparece durante el periodo postprandial.

No hay signos ni síntomas patognomónicos de este desorden. Es importante distinguir estos pacientes de los individuos con nesidioblastosis y de los portadores de tumores productores de insulina, dos tercios de los cuales liberan cantidades excesivas de insulina después de la ingesta de alimentos ricos en leucina.

Aunque algunos aminoácidos son insulinogénicos en individuos normales, la provocación de hipoglucemia en niños afectados se encuentra exclusivamente después de la ingesta de L-leucina.

La leucina administrada por vía oral o intravenosa a sujetos sanos, causa un aumento moderado en los niveles de insulina, que se hace mas pronunciado con la administración de sulfonilureas.

Aunque la hipoglucemia severa se puede exacerbar por la administración de leucina en pacientes con nesidioblastosis o insulinitas, así como también en pacientes sensibles a la leucina, las dos primeras son raras en la niñez.

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para los pacientes con esta enfermedad. En general los episodios hipoglucemicos se manejan con maniobras dietéticas, fármacos y ocasionalmente procedimientos quirúrgicos.

Se ha sugerido pero no probado, que la restricción del contenido dietético de leucina es beneficioso. No obstante la leucina es esencial para el crecimiento y desarrollo normales, y ya que los requerimientos diarios mínimos son de aproximadamente 150 -230 mg/kg, se pueden provocar episodios hipoglucemicos por ingesta de alimentos que contienen la cantidad diaria imprescindible de leucina.

El diazóxido, en dosis orales de 10 – 15 mg/kg, puede ser eficaz en el control del ataque hipoglucémico.

Ocasionalmente cuando estas medidas fallan, la pancreatectomía de un 70 % de la glándula ha sido útil para aliviar los síntomas hipoglucemicos.

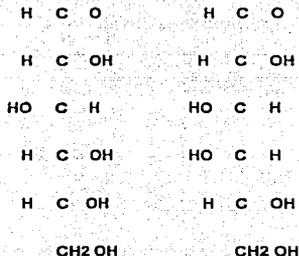
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.4 HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR GALACTOSA (GALACTOSEMIA).

El termino **galactosemia** describe dos síndromes raros, **hereditarios**, que provienen de la incapacidad para metabolizar la galactosa derivada de la hidrólisis de la lactosa de la leche en la mucosa intestinal.

Ambas enfermedades caracterizadas por galactosemia y galactosuria, se transmiten con herencia autosómica recesiva y se deben a defectos enzimáticos específicos en la conversión de galactosa a glucosa, produciendo acumulo toxico de galactosa.

En consecuencia se acumula galactosa en la sangre cuando se absorbió en cantidad importante desde el tubo digestivo; también puede aparecer en orina.



Estructura de glucosa y galactosa.

La molécula de galactosa es idéntica a la molécula de glucosa, con excepción de la posición relativa de los grupos hidroxilo e hidrógenos unidos al carbón 4. Sin embargo, el cuerpo es incapaz de utilizar este azúcar mientras no sea convertido en glucosa.

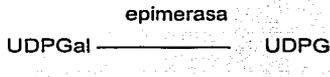
Solo se ha establecido una vía para el metabolismo en la galactosa. En primer lugar la galactosa es fosforilada en posición 1 por ATP gracias a la intervención de la enzima galactocinasa.



Después la galactosa-1-P formada establece intercambio con la porción glucosa - 1-P unida a un portador de disfosfato de uridina. Esta reacción es catalizada por la transferasa de uridinfosfogalactosa (transferasa):



Finalmente, la uridindifosfogalactosa (UDPGal) formada puede convertirse en uridindifosfoglucosa (UDPG) por acción de la epimerasa:



En el caso de deficiencia de galactocinasa se acumula galactosa en el organismo. Este azúcar puede servir como sustrato para la reductasa de aldosa, que oxida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NADPH a NADH, convirtiendo parte de la galactosa en su derivado poliólico ducitol, para el cual las membranas celulares son relativamente impermeables.

Cuando esta conversión tiene lugar en el cristalino ocular, crea en el una fuerza osmótica no equilibrada, originando hidratación excesiva. Al mismo tiempo priva al cristalino de su provisión de NADPH, necesaria para conservar el glucation y los grupos tiol del cristalino en forma reducida.

El resultado de estos cambios es una precipitación irreversible de las proteínas del cristalino, con formación de cataratas.

La galactosemia debida a déficit de galactocinasa se ha descrito solamente en unos pocos pacientes desde recién nacidos hasta sujetos de edad media.

En la "galactosemia clásica" la ausencia de transferasa origina acumulación de ambas, galactosa y galactosa 1-P. El mecanismo de formación de cataratas probablemente es el mismo en este trastorno que en la deficiencia de galactocinasa.

Además, la cirrosis en el hígado y el retraso mental son característicos de la galactosemia.

Como estos cambios no ocurren en caso de deficiencia de galactocinasa, cabe suponer que resultan de una acumulación de galactosa-1P; pero no esta aclarado en que forma el 1-fosfato de galactosa lesiona el hígado y el cerebro.

Los recién nacidos con galactosemia por déficit de transferasa, tienen un crecimiento y desarrollo retrasados y presentan vómitos, diarrea, o ambos, después de la ingesta de leche.

Después de unos pocos días aparecen ictericia, hepatomagalia y cataratas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El crecimiento y desarrollo están alterados, y se observa retraso mental después de los primeros meses de vida.

Diagnostico:

El diagnostico de deficiencia de galactocinasa debe sospecharse en niños con cataratas que manifiestan intolerancia para la galactosa y se eliminan con la orina sustancias reductoras que no son glucosa.

El diagnostico definitivo se establece estimando la actividad de galactocinasa en los glóbulos rojos.

La galactosemia clásica se diagnostica demostrando la ausencia de actividad de tranferasa de uridinfosfogalactosa en los glóbulos rojos.

Tratamiento.

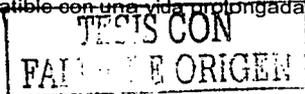
El tratamiento de la galactosemia consiste en una dieta de contenido muy bajo de galactosa tan pronto como se confirma el diagnostico.

Como la leche contiene una concentración elevada de lactosa, disacárido de la glucosa y galactosa, durante la infancia hay que dar un substitutivo de leche, como Nutramigen.

Probablemente la ingestión de pequeñas cantidades de galactosa resulte relativamente inofensiva después del quinto o sexto año de la vida.

Pronostico.

Excepto para la formación de cataratas, la deficiencia de galactocinasa es trastorno relativamente inofensivo, compatible con una vida prolongada.



Pero los lactantes con galactosemia clásica no tratados raramente sobreviven más de unos pocos meses.

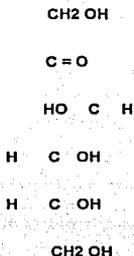
Con la rápida institución de una dieta sin galactosa, el desarrollo de los niños galactosemicos resulta normal o casi normal. Sin embargo, si el tratamiento es tardío suele observarse cierto grado de retraso mental permanente y cataratas irreversibles.

Los signos de insuficiencia hepática y retraso del crecimiento parecen responder rápidamente a la terapéutica en la mayor parte de los casos; los galactosemicos tratados pueden vivir hasta la etapa adulta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.5 HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR FRUCTOSA

La fructosa se presenta en forma natural en el azúcar de las frutas y cuando es elaborada por el hombre se usa como endulcorante en muchos alimentos (incluyendo alimentos para bebés) y bebidas, se absorbe en el intestino por un sistema de difusión mediado por transportadores, y se convierte normalmente a glucosa en hígado, riñón e intestino delgado.



Estructura de la fructosa.

La fructosa o Levulosa, se asimila siguiendo dos vías diferentes.

El mecanismo primario incluye la fosforilación, por una enzima específica, la fructosinasa, hasta fructosa-1-fosfato, que luego es metabolizado rápidamente. La fructocinasa se halla en hígado, riñón y mucosa intestinal.

La vía menos eficaz de metabolismo de la fructosa incluye fosforilación por hexocinasa (la misma enzima que fosforila la glucosa) hasta fructosa-6-fosfato, producto intermedio en la vía glucolítica y, por lo tanto en la corriente principal del metabolismo hidrocarbonado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En ayunas la fructosa no aparece en la orina y se descubre solo en muy pequeña cantidad en la sangre. Después de ingerir lebulosa o de alimentos que la contienen, pueden descubrirse de 12 a 25 mg por 100 ml por breve tiempo en la sangre de los individuos normales y puede eliminarse el 1 al 2 por 100 de una carga intensa administrada con la orina

Los individuos con **fructosuria** carecen de la fructocinasa hepática; como la vía de hexocinasa para metabolismo es mucho menos eficaz, las concentraciones sanguíneas de fructosa alcanzan valores altos después de ingerir fructosa.

Sin embargo la fructosa circulante aumentada no es peligrosa: los individuos con fructosuria son asintomático. De hecho el peligro principal de la frctosuria es que puede confundirse con algún otro proceso, en particular la diabetes sacarina y, en consecuencia iniciarse un tratamiento inadecuado.

FRUCTOSEMIA

Intolerancia hereditaria para fructosa es el término aplicado a un proceso raro y grave. La enfermedad se transmite por un gen autosómico recesivo, es consecuencia de un déficit de la fructosa-1-fosfato aldolasa hepática. Y origina un bloqueo en la segunda etapa de la vía principal del metabolismo de la levulosa

Se han descrito tres fosfofructoaldolasas (A,B y C) en los tejidos animales. Aunque todas catalizan la conversión de ambas, 1-fosfato de fructosa (F-1-P) y 1,6-difosfato de fructosa (FDP), producto intermedio en la vía glucolítica, hasta producto de tres carbonos, es muy diferente la afinidad de cada aldosa por los dos ésteres de la fructosa.

Así la fosfofructoaldolasa B, enzima que interviene en la intolerancia hereditaria para la fructosa, es igualmente eficaz para metabolizar F-1-P y FDP, mientras que las aldolasas A y C tienen quizá un 5% de afinidad por F-1-P que por FDP.

Para que se acumule F-1-P tiene que reunirse dos condiciones:

tiene que haber la enzima específica para su producción (fructocinasa).

Y la necesaria para su metabolismo ulterior (fosfofructoaldolasa B) tiene que estar deficiente.

En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa estas condiciones existen en hígado, corteza renal y mucosa intestinal.

La ingestión de fructosa por estas personas origina acumulación de fructosa en sangre y orina y de F-1-P en hígado, riñón y mucosa intestinal, los tejidos que contienen fructocinasa.

Probablemente el valor alto de F-1-P en individuos con intolerancia hereditaria a la fructosa origina graves trastornos, incluyendo hipoglucemia (al parecer causada por producción insuficiente de glucosa y falta de respuesta del glucagón), náuseas, vómitos, proteinuria y trastornos funcionales de hígado.

El ingreso continuado de fructosa, como puede tener lugar en lactantes antes de diagnosticar el problema origina: inanición, hepatomegalia, insuficiencia hepática, acidosis y graves trastornos electrolíticos; puede causar la muerte.

La administración de fructosa en individuos con intolerancia hereditaria a la fructosa, desencadena rápidamente los síntomas, solo debe efectuarse si se considera esencial y teniendo preparado lo necesario para combatir de inmediato la hipoglucemia que inevitablemente se producirá.

La dosis menor que produce siempre síntomas hipoglucémicos sin causar náuseas ni vómitos es de 0,25 g/Kg. de peso corporal en adultos o 3 g/m² de área corporal en niños

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dentro de los exámenes que confirman el diagnostico se encuentran:

Valores anormales de fructosa en sangre y orina

Exceso de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia)

Tendencia al sangrado que puede revelarse por las pruebas de coagulación de la sangre.

Insuficiencia hepática que puede revelarse en las pruebas de sangre.

Tratamiento

La eliminación total de fructosa y la sacarosa de la dieta es un tratamiento efectivo para la mayoría de los pacientes. El tratamiento de las complicaciones se desprende de las pautas médicas, por ejemplo, algunos pacientes pueden tomar medicamentos para disminuir el nivel de ácido úrico en la sangre y reducir así el riesgo de que se presente gota.

Expectativas (pronostico)

La eliminación absoluta de la fructosa y la glucosa de la dieta produce buenos resultados en la mayoría de los niños afectados por la intolerancia a la fructosa. Sin embargo, algunos niños seguirán desarrollando enfermedad hepática progresiva. El pronostico depende de la prontitud con que se haga el diagnostico y la forma rápida como se pueda eliminar la fructosa/sacarosa de la dieta del bebe.

Complicaciones

Hipoglucemia

Sangrado

Convulsiones

Gota

Insuficiencia hepática

Muerte

Prevención

Una asesoría genética apropiada puede ser de gran ayuda para los futuros padres con antecedentes familiares de intolerancia a la fructosa. La mayoría de los efectos dañinos de esta enfermedad se pueden prevenir si la persona sigue estrictamente una dieta libre de fructosa.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

Al terminar la presente tesina a la conclusión a la que se ha llegado es que en un tema de gran interés y al cual no se le da la atención que se requiere en el consultorio dental, se le tiene que dar la importancia que se requiere.

Las deficiencias enzimáticas se presentan básicamente en una edad temprana y que son manifestadas por la deficiencia del metabolismo de la glucosa. Ya que desde el vientre materno a través de la barrera placentaria es la entrada de los nutrientes al producto. Entonces desde ese momento no hay una buena nutrición; por lo que al nacer tienen esas deficiencias.

Por tal motivo, el Odontólogo no es capaz de enfrentarse a dichas deficiencias porque no tiene la suficiente capacidad y entendimiento de estarse preparando para atender dicha emergencia (hipoglucemia) por estas deficiencias que básicamente se nos presentan en edad preescolar y escolar en las diferentes deficiencias que presentamos por hipoglucemia neonatal, en la lactancia y niñez, por leucina, por galactosa y por fructuosa.

Es por eso que cada vez debemos de ser más conscientes de que el prepararse es parte de la más alta calidad de atención que se le puede dar a un paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

1. Berne R. M.D. Matthew N. M.D. Fisiología. España. Editorial Mosby Year Book, 1993, pp. 398 – 400, 478 – 482, 494 – 502.
2. Dalgic N, Ergenehon E, Soysal S, Koc E, Atalay Y, Gucuyener K. Transient neonatal hypoglycemia-long-term effects on neurodevelopmental. The Journal of Pediatrics 2002; 15(3): 319-324.
3. Ganong W. F. Fisiología Médica. Editorial Manual Moderno. 16ª edición, México, 1998, pp. 377-382.
4. Guyton A. Hall J.E. Tratado de Fisiología Médica. México. Novena Edición Editorial Interamericana Mc-Graw Hill. 1997, pp. 1065-1068, 1073-1074.
5. Hull D. Pediatría esencial. Editorial El Manual Moderno, México, 1991, pp. 321-322.
6. Kurt J, Eugene B, Jean D. W, Joseph B.M, Anthony S.F, Dennis L.K. Principios de Medicina Interna. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill, 13ª edición, México, 1994, pp. 2305-2313.
7. Lawson M. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. The Journal of Pediatrics 2002; 141 (5): 739-740.
8. Leninger A.L. Bioquímica: las bases moleculares de la estructura y función celular. Ediciones Omega S.A. 2ª Edición, 18ª reimpresión, Barcelona, 1995, pp.566-567, 1052-1074.
9. Malamed S. Urgencias Médicas en la Consulta Dental. España. Cuarta Edición. Editorial Mosby, 1994, pp. 230 – 249.
10. Merenstein G. Pediatría. México 13ª. Edición. Editorial Manual Moderno SA de CV, 1994, pp.243-244, 683-687.
11. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Early brain atrophy in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. The Journal of Pediatrics 2002; 141 (5): 706-709.
12. Palomar-Morales M, Méndez J.D. hypoglycemia as a risk in embryonic development in maternal diabetes mellitus. Review of the literature Ginecol obstretic México 1999; 67: 425-432.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. Ramos G. R. Alimentación normal en niños y adolescentes. Editorial El Manual Moderno SA de CV, México, 1985, pp 73-74, 144-145.
14. Rosse L, Kaye D. Medicina Interna en Odontología. Editorial Salvat, Tomo II, Barcelona, 1992, pp. 1398-1401.
15. Salas A.M. Síndromes Pediátricos: Fisiopatología y Terapéutica. Editorial Interamericana MC Graw-Hill, 4ª edición, México, 1992, pp. 41, 223-232.
16. Williams J.D, Foster D.W. Endocrinología. Editorial Panamericana, 7ª Edición, Argentina, 1989, pp. 1424-1426, 1439-1443.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN