



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNO IMSS**

***Características clínicas, bioquímicas e histológicas del pacientes con  
Glucogenosis de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO IMSS***

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA

**Presenta:**

**ME María Elena Camacho Ramírez**

**Director de tesis:**

**MC Yolanda Alicia Castillo De León**

Guadalajara Jalisco Febrero 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

### **Responsable del proyecto**

ME María Elena Camacho Ramírez

### **Director de tesis**

MC Yolanda Alicia Castillo de León

### **Investigadores asociados**

DC María del Carmen Rocío Macías Rosales

ME AP María Rosa Flores Márquez

ME AP Francisco Abdías Calderón García

## DATOS DE IDENTIFICACIÓN

### De las instituciones participantes.

Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Servicio de Hematología. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México.

### De los investigadores.

ME María Elena Camacho Ramírez.

Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ 4772472392. [elen\\_7386@hotmail.com](mailto:elen_7386@hotmail.com)

MC Yolanda Alicia Castillo de León.

Pediatra Gastroenterólogo adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 3310974352 [yolicastdeleon@hotmail.com](mailto:yolicastdeleon@hotmail.com)

DC María del Carmen Rocío Macías Rosales

Pediatra Gastroenterólogo adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 3310974352 [rociomaciasr@hotmail.com](mailto:rociomaciasr@hotmail.com)

ME AP María Rosa Flores Márquez

Médico de Anatomía Patológica adscrita al servicio de Anatomía patológica, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 3310974352

ME AP Francisco Abdías Calderón García

Médico de Anatomía Patológica adscrito al servicio de Anatomía patológica. UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 3310974352

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Páginas</b>
Resumen.....	7
Marco Teórico.....	11
Planteamiento del problema.....	48
Magnitud.....	48
Trascendencia.....	49
Factibilidad.....	49
Vulnerabilidad.....	50
Pregunta de Investigación.....	50
Objetivo general.....	50
Objetivos específicos.....	50
Tipo de diseño.....	51
Universo de estudio.....	51
Unidad de Observación.....	51
Criterios de inclusión.....	51
Muestreo.....	51
Definición de Variables.....	52
Operacionalización de variables.....	57
Criterios y estrategias de trabajo.....	66
Análisis estadístico.....	66
Aspectos Éticos.....	67
Recursos e infraestructura.....	67

Resultados .....	68
Discusión y conclusiones.....	80
Implicaciones.....	86
Bibliografía.....	87
Anexos.....	94
Cronograma de actividades.....	94
Hoja de recolección de datos.....	95
Lista de pacientes con glucogenosis .....	98
Estudios de laboratorio y estudios de gabinete a solicitar ante sospecha de glucogenosis.....	99
Tabla de características clínicas y bioquímicas de los principales tipos de glucogenosis.....	100
Indicaciones médicas para pacientes con glucogenosis.....	101

## RESUMEN

**Título.** Características clínicas, bioquímicas e histológicas del paciente con glucogenosis de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO IMSS

**Introducción.** La Glucogenosis es un grupo de enfermedades causadas por errores innatos del metabolismo del glucógeno que afectan el hígado y / o músculo. Se caracteriza por la acumulación de glucógeno en diversos tejidos y es causada por deficiencias de enzimas o las proteínas de transporte que participan en el metabolismo del glucógeno. Éste grupo de enfermedades son clasificadas de acuerdo a la deficiencia de la enzima y el tejido afectado. Así, si el hígado es el afectado, se produce hepatomegalia, alteración en la regulación de la glucemia e hipocrecimiento. Cuando es el músculo, puede aparecer debilidad muscular, fatiga precoz al ejercicio e incluso, en algunos tipos, dolor muscular y contracturas cuando el ejercicio es rápido e intenso.

**Magnitud.** La glucogenosis envuelve un grupo de enfermedades metabólicas de tipo genéticas. Representa una de las 7000 enfermedades poco frecuentes a nivel mundial. Presente en 1 de cada 100,000 personas en el mundo, sin embargo, de acuerdo con la asociación mexicana de glucogenosis, nuestro país se ubica en el segundo lugar en el número de casos de éste padecimiento. Por lo que a pesar de su incidencia global, no puede ser devaluada su presencia.

Recordemos que constituye una causa importante de afectación al crecimiento, daño hepático y/o muscular de forma característica, por lo cual no debe continuar siendo una entidad subdiagnosticada.

A pesar de las implicaciones clínicas y bioquímicas que conlleva esta enfermedad, representa un grupo de entidades en las cuales podemos cambiar el rumbo.

**Trascendencia.** Identificar a los pacientes con glucogenosis, nos permite además una aproximación a la clasificación de acuerdo al tipo y con esto



ofrecer un manejo más específico, evitando con ello complicaciones, mejorar la calidad de vida y disminuir los costos asociados.

**Factibilidad.** Éste estudio se realizó en el Hospital de Pediatría de Pediatría del CMNO, ya que al ser un hospital de alta especialidad y siendo de referencia, se cuenta con la infraestructura y capacitación profesional para realizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con glucogenosis. Contando con los recursos humanos y técnicos, Unidad de patología, laboratorio y radiología.

**Pregunta de investigación.** ¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e histológicas del paciente pediátrico con glucogenosis de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Describir las características de los pacientes pediátricos con Glucogenosis

### **Objetivos específicos.**

Determinar la frecuencia de glucogenosis en nuestro hospital.

Conocer las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con Glucogenosis (Antecedentes familiares, lugar de origen, edad, sexo).

Describir las características clínicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes pediátricos con Glucogenosis.

Realizar una aproximación al tipo de Glucogenosis de acuerdo a las características clínicas, bioquímicas e histológicas que presentan los pacientes.

**Material y Métodos.** Diseño: Transversal descriptivo. Unidad de observación: pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO con diagnóstico de Glucogenosis. Muestreo y tamaño de la muestra por conveniencia, incluyéndose todos los pacientes con

el diagnóstico de Glucogenosis. **Criterios de inclusión.** Edad de 1 mes a 15 años 11 meses, en pacientes con el diagnóstico de glucogenosis.

**Metodología.** Se tomaron los datos clínicos, bioquímicos, estudios de imagen del expediente clínico. Se realizó revisión de laminillas y/o bloques de parafina por el servicio de anatomía patológica. Una vez integrado el grupo de estudio se realizó el análisis.

**Análisis estadístico.** La redacción del proyecto se realizó con el procesador de palabras Word. La obtención de los gráficos se realizó en el programa Excel. Los datos fueron descargados en la base electrónica SPSS versión 22.0 para el análisis estadístico correspondiente. Se realizó estadística descriptiva frecuencias, porcentajes, mediana y rango intercuartílico (RIC) la asociación de las variables fue con  $\chi^2$  (exacta de Fisher) y U de Mann Whitney.

**Recursos e infraestructura.** Recursos humanos. Residente de segundo año de la Subespecialidad de Gastroenterología Pediátrica, tutor de tesis, investigadores asociados y asesor metodológico. Se cuenta con los recursos materiales para realizar este trabajo. Recursos financieros: Todos los gastos empleados en la investigación, están al cargo de los investigadores.

**Aspectos éticos.** El presente estudio se consideró categoría II con riesgo mínimo, por lo tanto no se requiere de carta de consentimiento informado.

**Resultados.** Se estudiaron 19 pacientes con glucogenosis, ocho del sexo femenino (42%) y once del sexo masculino (58%). La mediana de la edad del grupo total al momento del diagnóstico fue de 20 meses y la mediana de la edad del grupo total al momento del estudio fue de 78 meses. Siete de los pacientes 37% tuvieron antecedentes familiares de glucogenosis, Jalisco fue el estado donde radican la mayoría de los pacientes (79%), seguidos del estado de Michoacán y Sinaloa.

En relación a las características clínicas al momento del diagnóstico el hallazgo más frecuente fue la presencia de hepatomegalia, facies característica, talla

baja y presencia de infecciones frecuentes. Al momento de realizar este estudio las características clínicas que prevalecieron fueron la hepatomegalia y la talla baja.

En relación a las características bioquímicas al momento del diagnóstico la más frecuente fue la hipoglucemia, seguida de hipertrigliceridemia y transaminasemia. Al momento del estudio prevaleció la transaminasemia, elevación de creatinfosfoquinasa y alteración en el tiempo de protrombina. En las características histológicas el patrón en mosaico se presentó en el total de biopsias hepáticas revisadas, seguida de la presencia de fibrosis, glucogenización nuclear y por último la esteatosis macro y/o microvacuolar. Los tipos de glucogenosis que se encontraron en los 9 pacientes en los que tenían disponibles todas las variables, se documentó en primer lugar, la glucogenosis tipo I, seguida de la tipo III y por último los tipos VI y IX. Los diez pacientes restantes en los que no fue posible revisar la biopsia hepática se categorizaron como tipo III la más frecuente seguida de tipo I y IX.

**Conclusiones.** Los hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos encontrados en el grupo de pacientes con glucogenosis no difieren de los reportados en la literatura nacional e internacional. La importancia de este estudio es haber logrado categorizar a cada uno de ellos con un tipo de glucogenosis, que a pesar de no tener una determinación enzimática la probabilidad de que no pertenezcan a los tipos específicos de glucogenosis que se asignaron es relativamente muy baja.

Esto permitirá evitar complicaciones tan graves como la talla baja que fue la que se encontró en más de la mitad de los pacientes de este estudio, brindar una mejor atención, actualizar y unificar criterios de diagnóstico y tratamiento, que se traducirá en una mejor calidad de vida del paciente y su familia.

## MARCO TEÓRICO

### GLUCOGENOSIS

#### Definición

Es un grupo de enfermedades causadas por errores innatos del metabolismo del glucógeno que afectan el hígado y / o músculo.

Se caracteriza por la acumulación de glucógeno en diversos tejidos y es causada por deficiencias de enzimas o las proteínas de transporte que participan en el metabolismo del glucógeno. <sup>1</sup>

La hipoglucemia es la principal manifestación de la glucogenosis hepática debido a que la producción de glucosa endógena se ve afectada, mientras que la debilidad y los calambres musculares son las características predominantes de las glucogenosis que afectan el músculo. <sup>2</sup>

La glucogenosis ya no puede ser considerada como una entidad única, sino como un grupo de trastornos diferentes relacionados sólo por el procesamiento disfuncional de glucógeno y que se clasifican de acuerdo a la deficiencia y el tejido afectado. <sup>3-4</sup>

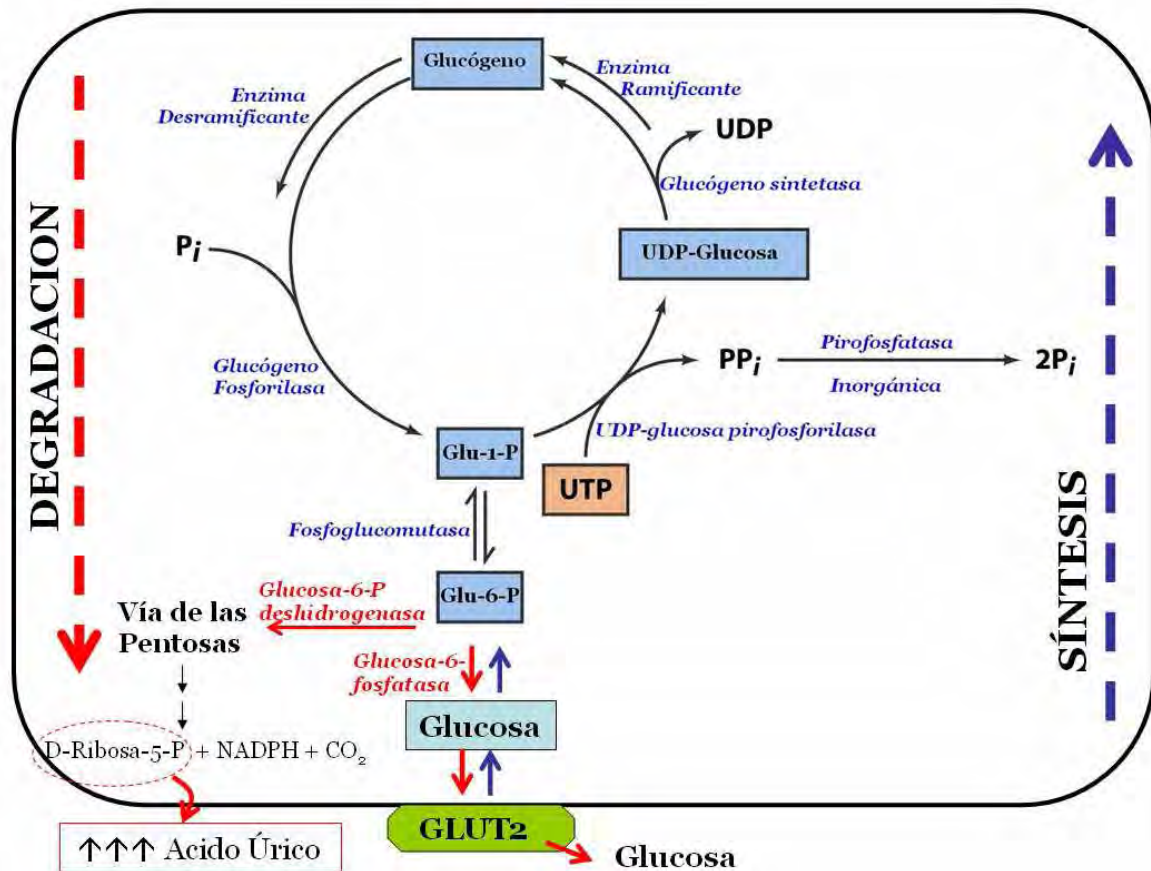
#### Fisiopatología

El glucógeno es un polímero de glucosa altamente ramificado, osmóticamente inerte; por lo tanto, proporciona un depósito de glucosa para la demanda de energía repentina, y es particularmente importante para el suministro de glucosa durante el ayuno a corto plazo para los hepatocitos y en la fase temprana del ejercicio para los músculos. <sup>5</sup>

En el período postprandial, aumenta el nivel de glucosa en sangre y la producción de glucosa endógena se suprime. La glucosa exógena se metaboliza a piruvato o se almacena como glucógeno en el músculo esquelético y el hígado. Bajo condiciones aeróbicas, el piruvato se convierte en

acetil coenzima A (acetil-CoA), que entra en el ciclo del ácido cítrico produciendo agua, dióxido de carbono y de adenosina trifosfato (ATP) o se usa para la síntesis de ácidos grasos. Por el contrario, en condiciones anaeróbicas, el piruvato es convertido a lactato, que es un combustible alternativo importante durante los episodios de hipoglucemia. Diferentes hormonas, incluyendo la insulina, el glucagón, cortisol y otros, regulan la relación de la glucólisis, gluconeogénesis y la síntesis de glucógeno.<sup>6-8</sup>

Las alteraciones en la glucogenosis generalmente conducen a una interrupción del suministro de glucosa a los órganos relevantes. Sin embargo, en algunas situaciones, a causa de la naturaleza de la estructura del glucógeno, hay cambios patológicos permanentes que derivan en el almacenamiento de glucógeno disfuncional.<sup>4</sup>



Enzimas involucradas en la síntesis y degradación del glucógeno

## Clasificación

Este grupo de enfermedades son clasificadas de acuerdo a la deficiencia de la enzima y el tejido afectado.<sup>8,9</sup>

Tipo		Déficit Enzimático	Tejido Afectado
Hígado			
0		Glucógeno-sintetasa	Hígado
1a, Gierke	Von	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón
1b		Glucosa-6-fosfatasa traslocasa	Hígado, riñón, leucocitos
III, Forbes	Cori,	Enzima desramificante	Hígado, músculo
IIIa			
IIIb			
IV, Anderson		Enzima ramificante	Hígado
VI, Hers		Fosforilasa	Hígado
IX		Fosforilasa-B-quinasa	Hígado y/o músculo
Músculo			

V, Mc Ardle	Miofosforilasa	Músculo
VII, Tauri	Fosfofructoquinasa y variantes	Músculo, glóbulos rojos
-	Fosfogliceratoquinasa	Músculo, glóbulos rojos, SNC
X	Fosfoglicerato mutasa	Músculo
XI	Láctico deshidrogenasa	Músculo
XII	Aldosa A	Músculo
XIII	B-enolasa	Músculo
Generalizadas		
II, Pompe	Lisosomal, alfa-glucosidasa	Generalizada, en los lisosomas
lib pseudopompe, Danon	Proteína de membrana lisosomal 2	Corazón, músculo

## **Incidencia**

Es difícil estimar con precisión la incidencia global de estas enfermedades, en México se calcula aproximadamente 1 caso por cada 20.000 a 43.000 nacidos vivos, refiriéndose a nivel mundial  $\sim 1 / 100.000$  nacidos vivos.<sup>3</sup>

Se describen variaciones de cada tipo en particular. Se refiere que los tipos I, III y IX representan el 80% de las glucogenosis hepáticas. La tipo I es relativamente alta en la población judía Ashkenazi (prevalencia  $1 / 20.000$ ).<sup>3</sup>

De las glucogenosis tipo I, aproximadamente el 80% tiene tipo Ia y el 20% tienen el tipo Ib.<sup>10</sup>

En la glucogenosis tipo II se reporta una incidencia en Caucásicos de  $1/40,000$  nacidos vivos.

Respecto a la glucogenosis tipo III representa el 24% del total de los casos de glucogenosis, se informa una incidencia que varía de acuerdo a la zona geográfica; siendo en Europa de 1 en 83 000 nacidos vivos, Norte América 1 en 100 000 y la mayor reportada en los Judíos Sefardíes del Norte de África en 1 en 5400 nacidos vivos. Representa el 24% del total de las glucogenosis.<sup>11</sup>

La glucogenosis tipo IV representa el 0,3% de todas las glucogenosis.<sup>12</sup>

Las glucogenosis tipo VI y IX son responsables de aproximadamente el 25-30% de los casos y tiene una frecuencia estimada de 1 en 100.000.<sup>13-15</sup>

## **Histología**

En todos las glucogenosis excepto la tipo IV, el enfoque de diagnóstico se inicia con la demostración de un aumento cuantitativo de la concentración de glucógeno en tejido. Se realiza la tinción PAS (ácido peryodico de Schiff) pues evidencia algunos polisacáridos, en especial glucógeno. La reacción se debe a que el ácido periódico oxida las uniones carbono-carbono de los carbohidratos



donde hay hidroxilos adyacentes y NH<sub>2</sub> primarios o grupos amino secundarios, cediendo aldehídos que pueden reaccionar con el reactor Schiff, responsable de la coloración roja provocada por la unión de leucofucsina con dialdehído.

Normalmente la concentración de glucógeno no debe superar el 6% del peso húmedo del tejido en el hígado y el 1,5% en el músculo esquelético. A continuación el tejido es analizado para el defecto enzimático específico.

Las características morfológicas de los tipos de glucogenosis I a X se describen utilizando técnicas de microscopía habituales y de luz electrónica.

Con el conocimiento de la presentación clínica, el efecto del glucagón administrado por vía intravenosa en el nivel de azúcar en la sangre y la alteración morfológica de los tejidos obtenidos a partir de hígado y el músculo esquelético, el diagnóstico presuntivo se puede hacer en todas las glucogenosis.<sup>16-17</sup>

### **Glucogenosis tipo 0**

Deficiencia de glucógeno sintasa. Ésta deficiencia conduce a los pacientes a no ser capaces de deponer glucógeno en el hígado. Descrito por primera vez en 1963. Su locus está en el gen 12p12.2 y se hereda de forma autosómica recesiva. La gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos se encuentran intactas, lo cual explica el curso más leve en comparación con otras glucogenosis hepáticas.

El hígado no se encuentra con incremento en su tamaño. Existen amplias variaciones fenotípicas. Los síntomas se deben a la hipoglucemia e incluyen letargo, palidez, náuseas, vómitos y a veces convulsiones por la mañana antes del desayuno, particularmente con enfermedades intercurrentes. Los pacientes se adaptan fisiológicamente por cetosis prematura y esto puede parecer exagerado, pero puede prevenir los síntomas graves. La mayoría tienen un desarrollo cognitivo y neurodesarrollo normal; aunque se han reportado algunos

casos con retraso en el desarrollo. Algunos pacientes pueden sobrevivir sin síntomas o con síntomas muy leves. La talla baja y la osteopenia son manifestaciones frecuentes, rara vez se puede presentar con hiperglucemia y glucosuria, lo cual dificulta el diagnóstico. La elevación de lactato en sangre y de lípidos después de la administración de glucosa o galactosa es una prueba diagnóstica útil. Los síntomas se alivian rápidamente al servir frecuentes comidas ricas en proteínas y alimentación durante la noche a base de maicena cruda.<sup>15,18-21</sup>

### **Glucogenosis tipo I**

Es un trastorno autosómico recesivo, panétnico con mutaciones genéticas identificadas en caucásicos, Judíos Ashkenazi, Hispanos y asiáticos; existen 4 subtipos dependiendo de la anormalidad en el sistema de la glucosa-6-fosfatasa.<sup>1</sup> Los tipos 1b y 1c siendo mucho menos frecuente que el tipo 1a.<sup>8</sup> Causada por la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato translocasa (G6PT) en el tipo 1b y la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa (G6P) en el caso de 1a. El transporte microsomal de fosfato y la glucosa es deficiente en GSD- I c y I d (GSD- I C y GSD- I d) respectivamente. También conocida como Enfermedad de Von Gierke, deficiencia de Glucose-6-fosfatasa y glucogenosis hepatorenal.<sup>22</sup>

La incidencia global de la enfermedad como ya se mencionó es  $\sim 1 / 100.000$ .<sup>23</sup>

La G6P es un sistema enzimático situado en la membrana del retículo endoplásmico. Es una enzima clave en la regulación de los niveles de glucosa en sangre. La deficiencia de su actividad o de sus proteínas de transporte microsomal da como resultado la acumulación excesiva de glucógeno y grasa en el hígado, riñón y mucosa intestinal. Una serie de alteraciones metabólicas son el resultado del defecto enzimático y la derivación de las rutas alternativas trae acumulación de ácido láctico, triglicéridos, colesterol y ácido úrico. Tanto la glucogenolisis como la gluconeogénesis se encuentran afectadas.<sup>8,24</sup>

## Características Clínicas

Los síntomas de presentación varían según la edad del paciente. En el período neonatal se caracteriza por la presencia de hipoglucemias (Los síntomas típicamente aparecen sólo cuando el intervalo entre las comidas aumenta) y acidosis láctica; puede haber hiperpnea secundaria a acidosis.

De forma más común se detecta entre los 3 y 6 meses, manifestándose con hepatomegalia, signos y/o síntomas de hipoglucemia como temblores, irritabilidad, hiperventilación, cianosis, apnea, palidez, sudoración, convulsiones, edema/disfunción cerebral, coma y muerte.<sup>8</sup>

En niños mayores además de lo descrito se pueden presentar periodos de letargo frecuente, difícil despertar del sueño, retraso, temblores, hambre abrumadora, retardo en el crecimiento, extremidades relativamente delgadas y tendencia a la epistaxis.

Dentro de las características clínicas se encuentran fascies características como de “muñeca”, con una cara redonda y mejillas llenas, dándoles una apariencia cushinoide, escaso crecimiento, baja estatura y un abdomen distendido debido a pronunciada hepatomegalia y nefromegalia.<sup>8, 25</sup>

En la glucogenosis tipo 1b adicional a los síntomas clínicos y características ya mencionadas, presenta datos clínicos propios entre las que se incluyen neutropenia y alteración en la función de los neutrófilos, reconocidas como distintivas, lo que resulta en infecciones bacterianas recurrentes y ulceración de la mucosa oral e intestinal. Estas diferencias mencionadas se presentan en la mayoría, más no en todos los casos. Es prudente recordar que el recuento de neutrófilos puede ser normal durante los primeros 2 años de vida, pudiéndose alterar después o en la adolescencia. Los niños pequeños pueden cursar con otitis frecuentes, gingivitis además de diarreas intermitentes. Con frecuencia desarrollan enfermedad inflamatoria intestinal *like* (similar a la enfermedad de Crohn) y pueden tener una mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo.<sup>26-27</sup>

## Características Bioquímicas

Se incluyen hipoglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlactatemia, hiperuricemia, transaminasemia, patrón de aumento del colesterol de lipoproteína de baja densidad, disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Se puede observar disfunción tubular proximal en los pacientes no tratados o tratados inadecuadamente y se manifiesta con glucosuria, fosfaturia, hipopotasemia y una aminoaciduria generalizada. Los niveles de lactato de la sangre aumentan rápidamente con la hipoglucemia. La transaminasemia presenta mejoría posterior al tratamiento. En el 60% de los pacientes con glucogenosis la se encuentran disminuidos el factor de Von Willebrand, antígeno del factor de von Willebrand. Los niveles de alfafetoproteína (AFP) pueden ser normales en casos de adenomas con transformación maligna o pueden encontrarse altos sin transformación maligna; las guías más recientes recomiendan ultrasonido abdominal con niveles de AFP y antígeno carcinoembrionario (ACE) cada 3 meses en pacientes que desarrollan lesiones hepáticas.

Dentro de las pruebas dinámicas existe una elevación mínima del nivel de azúcar en la sangre cuando se administra epinefrina o glucagón.<sup>25</sup>

## Complicaciones

Sin un tratamiento efectivo, pueden ocurrir complicaciones a largo plazo.

El desarrollo de adenomas hepáticos se puede presentar a cualquier edad, pero son más comunes a mayor edad, 70-80% de los pacientes mayores de 25 años tiene al menos una lesión. La edad media de presentación es de 14,8 años. La prevalencia es entre 22-75% y la mayoría aparece durante la pubertad. Incluso se puede desarrollar carcinoma hepatocelular en los pacientes con un mal control metabólico.<sup>28</sup>

Se ha encontrado asociado con una diátesis hemorrágica debida a la alteración de la función plaquetaria y/o un defecto o disminución del factor de Von Willebrand, los cuales mejoran con el control del estado metabólico.<sup>29</sup>

La anemia se puede presentar en aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D.

Además puede existir disminución de la masa ósea, con un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, se ha asociado a una mala alimentación, los efectos de la acidosis láctica y el hipogonadismo.

Con la edad la prevalencia de patología renal incrementa. La disfunción renal tubular proximal es común en los pacientes tratados de forma inadecuada y los pacientes mal controlados pueden desarrollar disfunción renal glomerular que puede progresar a insuficiencia renal y requerir un trasplante renal. El aumento de la excreción de albúmina en orina, debido a la hiperfiltración puede ocurrir en adolescentes y adultos jóvenes, similar a lo que se ve en los pacientes diabéticos.

Los ovarios poliquísticos se han documentado en mujeres después de los 4 años de edad, además de retraso en el inicio de la pubertad.

La hiperlipidemia puede causar xantomas (pueden aparecer en las superficies extensoras de las extremidades y nalgas), pancreatitis y colelitiasis.

La aterosclerosis temprana con riesgo de accidente cerebrovascular isquémico es potencial, además de la hipertensión pulmonar documentada en escasos pacientes.

La pancreatitis aguda puede ocurrir en algunos pacientes con hiperlipidemia severa, especialmente en individuos con hipertrigliceridemia grave persistente (> 1.000 mg / dl).

En el caso de pacientes con tipo 1b y en ocasiones los del tipo 1a se encuentran en mayor riesgo de enterocolitis. La gota es otra complicación que se puede presentar a largo plazo.<sup>25, 30</sup>

### Histología

El aspecto al microscopio electrónico del hígado en la glucogenosis de tipo I es de un aumento uniforme de partículas de glucógeno normales con desplazamiento intracelular de orgánulos, con el hallazgo de que el glucógeno se distribuye uniformemente. También se encuentran numerosas gotas lipídicas grandes, muchos de los cuales contienen inclusiones de partículas parecidas a glucógeno. En ocasiones la acumulación de glucógeno puede ser normal o sólo con aumento modesto.<sup>9, 16</sup>

Una notable característica es el fenómeno de la hiperglucogenosis nuclear. El glucógeno nuclear es visto comúnmente en los hepatocitos de la normalidad en los niños, pero en la glucogenosis de tipo I y en el tipo III, los núcleos son grotescamente amplios, un fenómeno que nos referimos como hiperglucogenación. La distribución del glucógeno dentro de la célula del hígado es uniforme, excepto cuando es interrumpido por vacuolas lipídicas, que son frecuentes y a menudo son grandes y numerosas. Comparativamente con las glucogenosis III, IV, VI y IX el contenido total de glucógeno es mucho menor.

Así, las células del hígado son pálidas con la tinción y tienen membranas plasmáticas prominentes. La ampliación de las células del hígado y el concomitante colapso sinusoidal resultante da un aspecto de mosaico del parénquima al oscurecer la arquitectura de la placa laminar.

Otros hallazgos histopatológicos del hígado incluyen esteatosis y fibrosis, aunque no son tan comunes como en los tipos III, IV y VI.

No es posible distinguir entre los niveles normales y elevados de glucógeno citoplasmático en el hígado en cualquiera de las formas de glucogenosis, por lo que se utiliza la preparación de ácido peryódico de Schiff (PAS).<sup>9,16</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico usualmente es sospechado en la base de características clínicas y bioquímicas. Se consigue un diagnóstico definitivo a través de la documentación de la actividad deficiente de la glucosa 6-fosfatasa hepática y más recientemente por análisis de mutaciones. Las mutaciones predominantes son R83C y Q347X en caucásico, 130X y R83 C en hispanos y R83H en chinos.

16

## **Glucogenosis tipo II**

Secundaria a la deficiencia de maltasa ácida. También conocida como enfermedad de Pompe, deficiencia de ácido  $\alpha$ -glucosidasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de 4-glucosidasa. Es la enfermedad de almacenamiento lisosomal prototipo.

La presentación clínica es heterogénea, en gran parte debido a la variada actividad residual enzimática, que se asocia con diferentes mutaciones. El gen responsable se ha mapeado en el cromosoma 17q25.2-q25.3. La mutación puede afectar a la producción o degradación de la enzima en vez de su función catalítica.<sup>3</sup>

## Características clínicas

Hay 4 formas de presentación: clásico, infantil, juvenil, y las formas adultas.

En la forma clásica la enzima es deficiente en todos los tejidos, la cardiomiopatía y la hipotonía muscular son las características cardinales, rara vez hay hepatomegalia, no se producen hipoglucemia ni acidosis y la muerte ocurre generalmente en el primer año de vida. Las manifestaciones sobresalientes en las formas clásicas de la enfermedad son cardiomegalia extrema e hipotonía generalizada que aparecen a los tres o cuatro meses de edad en los lactantes que fueron clínicamente normales al nacimiento.<sup>16</sup>

En la forma infantil, hay rastros de actividad de maltasa ácida, la cardiomiopatía es menos grave y no hay obstrucción del flujo del ventrículo izquierdo.

En las formas juveniles y adultos, la participación de los músculos esqueléticos domina el cuadro clínico. La gravedad de la enfermedad aumenta con la duración de la enfermedad, pero no está relacionado con la edad de los pacientes. La presencia de dificultad respiratoria debido a la implicación del diafragma es muy sugerente de enfermedad de Pompe.

El síndrome de Wolff-Parkinson y el bloqueo auriculoventricular de segundo grado pueden deberse a Glucogenosis tipo II.

Existe una correlación inversa entre la gravedad de las manifestaciones clínicas y el nivel de actividad de la enzima residual en fibroblastos.

### Características bioquímicas

Las pruebas de laboratorio revelan elevaciones de CK, aldolasa, ALT, AST y lactato deshidrogenasa. ALT y AST por lo general representan la fracción muscular. La elevación de la CK es una prueba sensible para el diagnóstico, es anormal en más del 95% de los pacientes.

No existe un deterioro de la disponibilidad de la glucosa como fuente de energía como se demuestra por el incremento normal en el nivel de azúcar en sangre después de la administración de adrenalina o glucagón.<sup>16</sup>

El diagnóstico final se establece después de la medición de la actividad lisosomal deficiente de ácido  $\alpha$ -glucosidasa en fibroblastos de la piel o músculo o la demostración de la mutación.<sup>8</sup>

Es el único tipo de glucogenosis que cuenta con remplazo enzimático.

### Histología

Las células del hígado están distendidas sólo ligeramente por citoplasmática uniformemente distribuido con glucógeno; se observa acumulación de



glucógeno en vacuolas unidas a la membrana, las cuales pueden demostrar que tiene actividad fosfatasa ácido. El mosaicismo del parénquima no es una característica prominente, no hay fibrosis y la hiperglucogenosis nuclear no se observa.

Por la excesiva acumulación de glucógeno en la glucogenosis tipo II, existe una distorsión más severa de las células musculares que en cualquier otra forma. Las miofibrillas son desplazadas y muchas se destruyen. La preparación del PAS es de valor para demostrar la excesiva acumulación de glucógeno en la glucogenosis tipo II, ya que el músculo normal contiene poco glucógeno.

La característica sobresaliente de la microscopia electrónica del hígado es la presencia de acumulaciones excesivas de glucógeno rodeadas de membranas en los hepatocitos. Aunque hay vesículas similares en el músculo esquelético, la mayor parte del glucógeno se acumula en exceso libremente en el sarcoplasma. La inconsistencia de esta observación con la expansión lisosomal es inexplicable.<sup>16</sup>

### **Glucogenosis tipo III**

Enfermedad autosómica recesiva, es resultado de la deficiencia de la enzima desramificante de glucógeno. También conocida como Enfermedad de Cori, enfermedad de Forbes, deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa, dextrinosis límite.<sup>31</sup> El gen de la enzima se aisló en 1p21.

La enzima desramificante de glucógeno tiene dos actividades catalíticas independientes: la oligo-1,4-1,4-glucanotransferasa y amylo-1,6-glucosidasa. Tiene actividad tanto de la enzima desramificante y la enzima fosforilasa. Se requieren ambas actividades catalíticas para la actividad normal de la enzima y degradación completa del glucógeno, lo que resulta en la acumulación excesiva del mismo.<sup>31</sup>

Hay 2 subtipos principales: el IIIa que afecta tanto a hígado y músculo, y representa el 80% de los casos, y el IIIb que afecta sólo hígado y representa el 15% de todos los pacientes con glucogenosis III. En casos raros, hay una pérdida selectiva de sólo una de las dos actividades: glucosidasa (tipo IIIc) o transferasa (tipo III d). Los dos últimos son extremadamente raros, con sólo un puñado de casos reportados.<sup>32</sup>

### Características Clínicas

Los individuos con esta enfermedad varían notablemente, tanto clínica como enzimáticamente.

Durante la infancia y la niñez, las características dominantes son hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlipidemia y retraso del crecimiento. La hepatomegalia y los síntomas hepáticos en la mayoría de los individuos con glucogenosis tipo III mejoran con la edad y por lo general se resuelven después de la pubertad.<sup>8,10</sup>

La disminución en el tamaño del hígado puede ser engañosa, secundaria a cirrosis hepática progresiva y la insuficiencia hepática que puede ocurrir; la hipoglucemia no suele ser tan grave como en glucogenosis tipo I.<sup>8, 10, 33</sup>

Puede haber retrasos motores en la infancia, debilidad y atrofia que lentamente puede progresar y llegar a ser graves por la 3ª o 4ª década de la vida. En la infancia no se suelen reportar síntomas musculares o son muy leves, la miopatía puede ser tanto proximal y distal. No afecta a los músculos que intervienen en la respiración. El diagnóstico incluso se puede realizar hasta la edad adulta por los signos de enfermedad neuromuscular.

En los individuos con afectación de los músculos (glucogenosis IIIa), existe miopatía y cardiomiopatía variable. Algunos pacientes con cardiomiopatía cursan asintomáticos, otros con sintomatología que conduce a la muerte y otros tienen solamente afectación del músculo esquelético y sin afectación cardíaca aparente. La hipertrofia es un hallazgo frecuente, pero la disfunción cardíaca es

poco frecuente. Se ha reportado muerte súbita, que se cree que es causada por arritmias cardíacas.<sup>34</sup>

Las anomalías faciales que presentan incluyen puente nasal deprimido y una punta de la nariz respingada y amplia, pilares indistintos, arco en forma de labios con un borde pabellón delgado y ojos hundidos.<sup>35</sup>

### Características Bioquímicas

Durante la infancia se reportan concentraciones de transaminasas hepáticas mayores que en glucogenosis tipo I y que pueden llegar a ser superiores a 500 U/L con frecuencia. También existe elevación de los niveles de DHL, FA marcadamente elevadas a la par de los niveles de transaminasas, con una disminución alrededor de la pubertad; concomitante con la disminución en el tamaño del hígado.

Las concentraciones de lactato en sangre se elevan rápidamente en la glucogenosis tipo I tan pronto como se desarrolla hipoglucemia, mientras que la hipercetonemia con el ayuno es sugestiva de glucogenosis tipo III. La hiperlipidemia es generalmente más severa en la glucogenosis tipo III.

Los niveles séricos de CK pueden ser útiles para identificar individuos con afectación de los músculos; y es una característica particular en este tipo, aunque si son normales no descartan la deficiencia de las enzimas musculares.

Pueden distinguirse de aquellos con glucogenosis tipo I mediante la prueba de glucagón por vía intravenosa, en el período posprandial inmediato hay por lo general un aumento de los niveles de azúcar en sangre en el tipo III, pero no en los pacientes tipo I.<sup>36</sup>

### Complicaciones

Los adenomas hepáticos se reportan entre 4-25%, de igual forma el riesgo de carcinoma hepatocelular. En contraste con los individuos con glucogenosis tipo I los adenomas son típicamente menos numerosos y más pequeños.<sup>37</sup>

Los pacientes con este tipo de glucogenosis pueden estar en mayor riesgo de osteoporosis.

Los ovarios poliquísticos son comunes, pero la fertilidad no se reduce.<sup>8,10</sup>

La afectación cardíaca en no es sólo un hallazgo incidental, pero la extensión de la afectación del corazón sigue siendo un importante problema clínico. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) parece ser común en glucogenosis tipo III, aunque sólo una pequeña fracción de los individuos llegan a padecer de cardiomiopatía (hipertrofia ventricular sintomática) (30% y 80%). En el ECG se pueden encontrar hallazgos sugestivos de hipertrofia ventricular, las alteraciones del ritmo suelen ser poco comunes.

La hiperlipidemia es un factor de riesgo bien reconocido para la aterosclerosis. Por lo tanto, la disfunción vascular con aterosclerosis temprana o enfermedad de la arteria coronaria temprana podría ocurrir.

Se recomienda una evaluación rutinaria del ritmo por ECG y de la hipertrofia ventricular por ecocardiograma. Los ecocardiogramas deben medir el espesor de la pared y la masa ventricular, además de la fracción de acortamiento y fracción de eyección que deben realizarse periódicamente. Para los individuos con glucogenosis IIIa, se recomiendan ecocardiogramas seriados que comienzan en el momento del diagnóstico y luego cada 5 años o si existen síntomas clínicos sugestivos de mala función ventricular o arritmia. Aunque el conocimiento actual es que los individuos con glucogenosis IIIb no desarrollan afectación cardíaca.<sup>10,38</sup>

### Histología

Los hallazgos histopatológicos en la mayoría de los individuos con glucogenosis tipo III, en el hígado y / o biopsia muscular demuestran una acumulación vacuolar de glucógeno no unida a la membrana que se encuentra principalmente en el citoplasma.

El hígado es muy similar en apariencia a la que se observa en la glucogenosis de tipo I; con distensión universal de los hepatocitos que producen una arquitectura de mosaico y la hiperglucogenización nuclear periportal son prominentes. La presencia de fibrosis, que van desde fibrosis periportal mínimo a cirrosis micronodular, se observa en glucogenosis tipo y no en el tipo I. Las notables distinciones de la glucogenosis de tipo I son la presencia de la formación de septos fibrosos y la escasez de grasa.

Las vacuolas lipídicas son menos frecuentes en la tipo III que en la I, además que son pequeñas pero muestran la misma tendencia a tener inclusiones de glucógeno. La aparición de otro modo se caracteriza por una abundancia de glucógeno citoplasmática que desplaza orgánulos intracelulares.

Algunos depósitos de glucógeno se encuentran también en lisosomas. El material almacenado es ácido peryodico de Schiff (PAS) positivo y diastasa sensible dentro del citoplasma. El aspecto ultraestructural de los hepatocitos no es realmente distinguible de la observada en el tipo I.

El músculo, cuando está afectado, exhibe acumulación de partículas de glucógeno entre miofibrillas intactas y en la posición subsarcolemal, lugares en los que se produce glucógeno por lo general, pero no en tal abundancia. Este aspecto es el mismo en los tipos III, V, VII y X. La demostración en el músculo del incremento de glucógeno de esta manera excluye la glucogenosis tipo I.

8,10,16

### Diagnóstico

Con las pruebas de laboratorio de rutina no invasiva, a menudo es posible llegar a un diagnóstico presuntivo de glucogenosis tipo III sin una biopsia. Sin embargo, la comprobación definitiva del tipo IIIa ya sea a través de pruebas genéticas o enzimática molecular es necesario.

Por lo general, se requieren 30-40 mg de tejido o cuatro núcleos de tejido hepático para todos los estudios necesarios para hacer un diagnóstico definitivo.

Los individuos con glucogenosis IIIa tienen actividad de la enzima deficiente tanto en el hígado y el músculo, mientras que aquellos con el tipo IIIb tienen deficiencia de la enzima limitada al hígado. Así, para un diagnóstico definitivo de glucogenosis tipo III, la biopsia muscular suele ser necesaria para distinguir entre IIIa de la IIIb.

Las pruebas de mutación pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y proporcionar información para predecir el subtipo.

El diagnóstico depende de la demostración de la actividad deficiente de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante).<sup>8,10,16</sup>

### **Glucogenosis tipo IV**

Deficiencia de amilo-1,4-1,6-transglucosidasa (enzima ramificante). Es también conocida como enfermedad de Andersen, deficiencia de enzima ramificante, amilopectinosis. Sin ésta enzima el glucógeno no puede ser ramificado y los glucógenos anormales se asemejan a una estructura de amilopectina, la cual se acumula en diversos tejidos, entre ellos los hepatocitos y miocitos. El gen de la enzima está localizado en el cromosoma 3p12. Representa el 0.3% de todas las enfermedades de almacenamiento de glucógeno. Se transmite como un rasgo autosómico recesivo.<sup>39</sup>

Clínicamente la glucogenosis tipo IV es muy heterogénea. En la forma clásica hepática el paciente parece normal al nacer. Sin embargo, la enfermedad progresa rápidamente a cirrosis y causa la muerte por insuficiencia hepática entre los 3 y 5 años de edad. Los niños afectados presentan un retraso en el desarrollo, hepatoesplenomegalia y cirrosis en los primeros 18 meses de edad. En raras ocasiones la enfermedad es de progresión lenta. Clínicamente se

puede presentar afección del músculo en forma de miopatía periférica con o sin cardiomiopatía, neuropatía y cirrosis hepática. La edad de inicio varía desde neonatos hasta la edad adulta. La presentación neuromuscular se divide en 4 grupos de acuerdo con la edad de inicio. Perinatal (hidropesía fetal, polihidramnios, artrogriposis, higroma quístico cervical), en la que la muerte es inevitable es el periodo neonatal. En la congénita los pacientes tienen hipotonía severa, hiporreflexia, cardiomiopatía e implicación neuronal, la afectación hepática no es grave y el niño muere a principios de la infancia. En la niñez, la forma neuromuscular presenta miopatía y miocardiopatía, la presentación es con síntomas de intolerancia al ejercicio, disnea y puede progresar a falla cardíaca congestiva.<sup>3,8</sup>

La muerte ocurre generalmente en la infancia y es atribuible a insuficiencia hepática. Depósitos anfófilos o basófilos pálido se producen en las células del hígado, el músculo cardíaco y esquelético, y el cerebro.

No hay una respuesta normal de azúcar en sangre tras la administración de adrenalina y glucagón.

### Histología

En sentido estricto, esto no es una forma de glucogenosis, en base en que la concentración de glucógeno en el tejido es normal o reducida.

Los depósitos en el músculo cardíaco se asemejan a "coloide cardíaco" y los del cerebro se parecen a cuerpos de Lafora.

Las acumulaciones citoplasmáticas de anfófilo pálido o material hialino o vacuolado se encuentran en todos lóbulos hepáticos, pero son más prominentes en la periferia. En las últimas etapas de la enfermedad, las acumulaciones nodulares de un material hialino fibrilar ligeramente diferente se encuentran dispersas en los lóbulos hepáticos, transgrede los límites de hepatocitos individuales; estos nódulos son birrefringentes, apareciendo como vainas de cristales en luz polarizada. La forma hialina del depósito intracelular

en la periferia de los lóbulos no se puede distinguir fácilmente de los depósitos que tipifican la deficiencia de alfa ~1 antitripsina, excepto tal vez en la base de su mayor frecuencia y de mayor tamaño en la glucogenosis de tipo IV.

En ambas condiciones el depósito lobular periférico son PAS positivo y diastasa resistente. En las secciones teñidas con criostato yodo de Lugol, estos depósitos deben tener un color lavanda, al menos en parte, que es tomado para indicar la presencia de una sustancia similar a la amilopectina. La ultraestructura del material acumulado se ha demostrado que es una forma fibrilar.

Las partículas de glucógeno normales coexisten con el material anormal amilopectina similar.

El diagnóstico se establece por la demostración de la actividad deficiente de amylo- 1,4 ---> 1,6-transglucosidasa (enzima ramificante).<sup>16</sup>

### **Glucogenosis tipo V**

Es una de las glucogenosis con manifestaciones musculares. No presenta manifestaciones hepáticas. También conocida como enfermedad de McArdle; deficiencia Miofosforilasa; deficiencia de la glucógeno fosforilasa del músculo. Es causada por una mutación en el gen que codifica la fosforilasa de glucógeno del músculo, localizada en 11q13 por fluorescencia de hibridación in situ.

Los síntomas clínicos generalmente comienzan en la edad adulta joven con intolerancia al ejercicio y calambres musculares. Se detecta mioglobulinuria transitoria debido a rabdomiólisis, que pueden ocurrir después del ejercicio y pueden causar insuficiencia renal aguda. Los pacientes pueden reportar debilidad muscular progresiva, mialgia y la falta de resistencia desde la infancia o la adolescencia.<sup>3,8,40</sup>



La prueba clínica más útil para la condición es el ejercicio isquémico que produce calambres musculares y/o dolor, asociados con un fracaso de elevación del ácido láctico.

### Histología

En las muestras fijadas con etanol de músculo esquelético, las preparaciones PAS muestran acumulación de glucógeno, que es máxima en lugares subsarcolemales en un patrón muy similar al observado en el músculo de los pacientes con glucogenosis tipo III. Esta semejanza persiste a nivel ultraestructural. La anormalidad en la glucogenosis tipo IV está limitada al músculo esquelético.

El diagnóstico de este trastorno puede ser logrado histoquímicamente mediante la demostración de la ausencia de la actividad fosforilasa en las secciones de criostato utilizando la reacción de Takeuchi o una de sus modificaciones. El diagnóstico bioquímico se hace mediante la demostración de la ausencia de actividad de la fosforilasa muscular.<sup>16</sup>

### **Glucogenosis tipo VI**

Causada por la deficiencia hepática de glucógeno fosforilasa. También conocida como enfermedad de Hers, deficiencia de glucógeno fosforilasa hepática. La deficiencia de la enzima es sólo en el hígado. La fosforilasa es codificada por el gen PYGL y heredado por herencia autosómica recesiva.

Es la forma más rara de glucogenosis y es probablemente la más subdiagnosticado.

Su prevalencia estimada es 1: 100.000 y que representan junto con la glucogenosis IX el 25-30% de todas las glucogenosis.

## Características clínicas y bioquímicas

El fenotipo varía de una forma leve a grave. Más a menudo se manifiesta en los lactantes y no está asociado con la hipoglucemia, o sólo de forma leve a moderada, hay cetosis leve, es más típicamente identificado por los pacientes que tienen hepatomegalia aislada (Hepatomegalia 95% de los pacientes en el examen físico y el 100% de los pacientes en la ecografía del hígado), baja estatura, hiperlipidemia y niveles elevados de las transaminasas séricas; aunque las investigaciones bioquímicas son normales en algunos pacientes. Por lo general toma un curso benigno, con remisión de los síntomas conforme los niños crecen. Algunas mutaciones permiten la actividad enzimática residual y la enfermedad es menos grave en los pacientes con estas mutaciones.<sup>3,4,8, 41</sup>

Bioquímicamente, algunos pacientes mostraron un aumento normal de azúcar en sangre en una ocasión después de la administración de glucagón. Tras la repetición de la prueba, sin embargo, la curva de azúcar en la sangre se mantuvo sin cambios consistentes. Concluimos, por tanto, que la concentración de azúcar en la sangre es básicamente sin respuesta en la glucogenosis de tipo VI, y esto puede servir para distinguir la condición de la glucogenosis tipo IX en que la respuesta de glucagón es normal. El pronóstico a largo plazo no se conoce, pero probablemente no es desfavorable.<sup>16</sup>

## Complicaciones

La disfunción hepática, enfermedad hepática progresiva y cirrosis hepática, la cardiomiopatía también se han informado.<sup>41</sup>

## Histología

En la biopsia hepática el hallazgo patológico característico de hepatocitos cargados con glucógeno confirma el diagnóstico. El parénquima muestra un mosaico de las células hepáticas de glucógeno distendido.

Hay una tendencia a que las células del parénquima se agranden, a ser irregulares, particularmente en la periferia del lóbulo, una característica que es

aún más notable que en los tipos VIII, IX, y X. Las membranas de las células se hacen gruesas y pueden tener una apariencia ondulada. Las vacuolas citoplásmicas están presentes dispersas. Hay ligera formación de septos en áreas periportales, tal como se ve en la glucogenosis tipo III, pero la hiperglucogenización nuclear, que es prominente en este último, está ausente en la glucogenosis de tipo VI.

El músculo esquelético es histológicamente normal. Hay un nivel de fosforilasa muscular normal. Por microscopía electrónica, partículas de glucógeno citoplasmáticos sobreabundantes se ven desplazando a los orgánulos celulares. Estas glucogenosis tienen en común baja actividad de la fosforilasa hepática, los tipos VI, VIII, IX y X, la partícula alfa (forma de roseta) de glucógeno es menos compacto de lo normal, que tiene un deshilachado o apariencia a reventar. Se encuentran de nuevo cuerpos lipídicos con inclusiones de partículas parecidas a glucógeno.<sup>4,16</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico se confirma por la demostración bioquímica que la baja actividad de los resultados de una deficiencia de fosforilasa y no puede atribuirse a otro defecto enzimático en la activación del sistema fosforilasa.<sup>16</sup>

La confirmación del diagnóstico se basa en los estudios de genética molecular de genes específicos. Si el análisis de mutación no es capaz de identificar defecto genético subyacente, la biopsia hepática es importante para la confirmación del diagnóstico por medición de la actividad enzimática en muestras de biopsia del hígado.

En algunos pacientes, las actividades enzimáticas residuales altos in vitro pueden ser desfavorables para el establecimiento de un diagnóstico definitivo por sólo enzimología y el análisis de la mutación de los genes que codifican para las enzimas responsables puede ayudar en estas situaciones.<sup>3,4,8,41</sup>

## **Glucogenosis tipo VII**

Conocida como enfermedad de Tarui, deficiencia de fosfofructoquinasa muscular; enfermedad de almacenamiento de glucógeno del músculo.

El gen responsable de la enfermedad se encuentra en el cromosoma 12q13.3.<sup>3,8</sup>

### Manifestaciones clínicas y bioquímicas

Estos pacientes presentan hepatomegalia y desde edades muy tempranas como la primera infancia muestran degeneración progresiva del sistema nervioso central, manifestado con ataxia troncal inicial, nistagmo, hipotonía y espasticidad, que progresa a descerebración. La enfermedad es mortal en la infancia, no hay hipoglucemia.<sup>16</sup>

Sus manifestaciones son musculares; los calambres musculares y mioglobinuria con el ejercicio son característicos de la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VII como en la enfermedad de McArdle. En reposo no se encuentran anomalías en el examen neurológico, la debilidad y rigidez aparecen invariablemente en los grupos de músculos sometidos a esfuerzo vigoroso o prolongado. Tras la prueba de ejercicio isquémico, el lactato venoso no sube, puede haber mioglobinuria después del ejercicio.<sup>3,8</sup>

La respuesta de glucosa en sangre a la epinefrina o glucagón es normal.

El diagnóstico se confirma por la demostración de baja actividad de la fosforilasa hepática a pesar de los niveles normales de fosforilasa total del hígado (es decir, activos e inactivos) y una activación del sistema de fosforilasa intacta. El fundamento del defecto bioquímico sigue siendo elusivo.<sup>16</sup>

### Histología

La irregularidad en el tamaño de las células distendidas por glucógeno es particularmente prominente en el tipo de glucogenosis VIII, zonas de las células del hígado espectacularmente grandes productoras de mosaicos localizadas,

que tienen una predilección por la periferia lobular. No hay fibrosis ni hay hiperglucogenización nuclear.

Más allá de las tiendas excesivas de glucógeno citoplasmático y el aspecto deshilachado de las partículas alfa, los hallazgos ultraestructurales en el hígado en el tipo VIII no son distintivos. Cuerpos lipídicos, sin embargo, son poco visibles. En el sistema nervioso central, sin embargo, la característica más inusual e intrigante es la excesiva acumulación de glucógeno de la forma alfa, a menudo de tamaño gigante, en los cilindros de los axones y vesículas sinápticas. Las partículas alfa no se encuentran normalmente en el sistema nervioso central, y partículas alfa gigante no se han descrito en cualquier otra condición. La biopsia cerebral por lo tanto puede servir como un método de diagnóstico en la glucogenosis tipo VIII.<sup>16</sup>

### **Glucogenosis tipo IX**

La glucogenosis tipo IX resulta de una deficiencia de fosforilasa b quinasa (PhK), que desempeña un papel esencial en la regulación del metabolismo del glucógeno en glucosa. PhK activa la glucógeno fosforilasa, que cataliza las unidades de glucosilo a partir del glucógeno para liberar glucosa 1-fosfato. La deficiencia de PhK puede ser hepática o muscular, tiene 4 subunidades. La deficiencia de la enzima PhK de subunidades que causan glucogenosis IX tipo hepática incluyen: 1) la subunidad  $\alpha$ , codificada por el gen PHKA2 (IXa tipo específico de hígado, la herencia ligada al cromosoma X); 2) subunidad  $\beta$ , codificada por el gen PHKB (Tipo IX b, forma de hígado, herencia autosómica recesiva) y 3) subunidad  $\gamma$ , codificada por el gen PHKG2 (tipo IXc, tipo de hígado, herencia autosómica recesiva). La glucogenosis IXa es el subtipo más frecuente de glucogenosis tipo IX y se divide en dos subtipos: 1) Phk es deficiente en el hígado y Glóbulos rojos en el GSD-IXa1; y 2) la actividad Phk es variable en el hígado y normal o elevada en los glóbulos rojos en la GSD-IXa2.

42

Su prevalencia estimada es 1: 100.000 y que representan junto con la glucogenosis tipo VI el 25-30% de todas las glucogenosis. La glucogenosis IXa es la más común, que representa aproximadamente el 75% de todos los casos del tipo IX. Tanto los tipos IXa y IXd se heredan de una manera recesiva ligada al cromosoma X.

### Características Clínicas

Las células del hígado y / o musculares se ven afectados. El fenotipo varía de leve a grave. Cuando las células hepáticas se ven afectados de este trastorno los signos y síntomas aparecen en la primera infancia (primeros 2 años). La hepatomegalia (95% de los pacientes en el examen físico y el 100% de los pacientes en la ecografía del hígado) y el crecimiento lento son las características iniciales. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener fibrosis en el tejido hepático, que en casos raros puede progresar a cirrosis hepática irreversible en la infancia, se han reportado con menor frecuencia en individuos con deficiencia de PhK hígado que en otras glucogenosis con implicación en hígado. Además, los pacientes pueden tener retraso en el logro de las habilidades motoras. La glucogenosis IX de tipo muscular es una forma rara, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 15 y 36 años de edad. Pueden experimentar miopatía con síntomas tales como fatiga, debilidad muscular leve, calambres y dolor muscular, especialmente durante el ejercicio. Estos signos y síntomas por lo general mejoran con la edad. En las variantes de miopatía, presentaciones menos frecuentes incluyen problemas cardíacos. El retraso del crecimiento es un síntoma frecuente del tipo IX, pero casi todos los pacientes logran un crecimiento completo.<sup>42,43</sup>

### Características bioquímicas

Durante los periodos de ayuno prolongado, la hipoglucemia o el aumento de los niveles de cetonas son uno de los signos, aunque la hipoglucemia cetocica no siempre se observa en la glucogenosis IXa. La hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la elevación de las enzimas hepáticas son comunes. Los

niveles de CK a veces se incrementan en los tipos muscular de glucogenosis IX. Las características bioquímicas tienden a mejorar con la edad.<sup>1,4,41,42</sup>

No existe una respuesta normal de azúcar en sangre al glucagón, pero en vista del hecho de que la actividad de la fosforilasa quinasa no está totalmente ausente y teniendo en cuenta la diferencia conceptual entre la velocidad de una reacción enzimática y su equilibrio, esto no es sorprendente.<sup>16</sup>

### Histología

Contrariamente a las declaraciones publicadas, el músculo esquelético es normal bioquímica y morfológicamente. La irregularidad en el tamaño de los hepatocitos distendidos por glucógeno es considerable aunque tal vez no tan grande como en el tipo VIII.

Los hepatocitos de mayor tamaño, como en los tipos VI y VIII, tienden a estar en localización periportal. La membrana celular aparece gruesa y puede estar ondulado. La formación de septos es prominente y pueden estar cambios inflamatorios de bajo grado.

No hay hiperglucogenización nuclear. Las vacuolas citoplásmicas son prominentes. Por microscopía electrónica la apariencia de las células del hígado es muy similar a la de los tipos VI y X, excepto que los cuerpos lipídicos con inclusiones de glucógeno pueden ser más frecuentes.<sup>16</sup>

### Diagnóstico

Aunque la glucogenosis IX es un importante subgrupo de las glucogenosis, su diagnóstico bioquímico y genético ha sido problemático debido a su rareza, se superponen fenotípicamente con otros tipos de glucogenosis. Las mutaciones en PHKG2 se han asociado con anormalidades más severas clínicas y bioquímicas.

Por el análisis bioquímico de la actividad baja de la fosforilasa en la glucogenosis tipo IX se puede demostrar que no se debe a la deficiencia de

fosforilasa, sino a la deficiente actividad de la fosforilasa quinasa, es decir, uno de las enzimas activadoras del sistema de la fosforilasa.<sup>16</sup>

La confirmación del diagnóstico se basa en los estudios de genética molecular de genes específicos. La medición de la actividad enzimática en los glóbulos rojos se encuentra disponible para la glucogenosis IXa1, IXb y IXc, pero la normalidad no descarta el diagnóstico. Si el análisis de mutación no es capaz de identificar el defecto genético subyacente, la biopsia hepática es importante para la confirmación del diagnóstico por medición de la actividad enzimática en muestras de biopsia del hígado.<sup>1,4,41,42</sup>

### **Glucogenosis tipo X**

El único paciente descrito era una niña de nueve años de edad con hepatomegalia asintomática. Ella no tenía hipoglucemia, pero no había elevación de la glucosa en sangre después de la administración de glucagón. La irregularidad en el tamaño de los hepatocitos distendido con glucógeno es la alteración más prominente, con las células más grandes que aparece junto a áreas portales.

Las vacuolas citoplásmicas están ocasionalmente presentes en las células del hígado. Las membranas celulares son gruesas y pueden ser onduladas. La formación de septos es moderadamente prominente. Ahí hay hiperglucogenicación nuclear. Ultraestructuralmente los hallazgos en el hígado son indistinguibles de las de los tipos VI y IX.

A diferencia de los tipos VI, VIII, IX, también se incrementa el glucógeno en el músculo, localizado debajo del sarcolema y entre las fibras musculares de una manera totalmente similar a la observada en los tipos III, V, y VII.

El diagnóstico definitivo se logra por la demostración en el hígado y el músculo de la actividad de la fosforilasa, todo lo cual es en la forma inactiva. Esta



inactivación completa de la fosforilasa muscular parece ser el resultado de la actividad deficiente del AMP cíclico dependiente de quinasa.<sup>16</sup>

### **Glucogenosis tipo XI**

La glucogenosis tipo XI, es una enfermedad rara también conocida como síndrome de Fanconi-Bickel, el defecto primario es un transporte defectuoso de monosacáridos través de las membranas conocido como SLC2A2, el cual se expresa en enterocitos, hepatocitos, células renales tubulares y células beta pancreáticas. La utilización de glucosa y galactosa se deteriora.

La enfermedad se caracteriza por la acumulación de glucógeno hepatorenal y disfunción renal tubular proximal, alteración de la glucosa y la galactosa, y la acumulación de glucógeno en el hígado, con hepatomegalia y nefromegalia. Su gen responsable, gen de transporte de glucosa 2 (GLUT2), fue localizado en 3q26.1-q26.3.<sup>27</sup>

Los primeros síntomas se presentan entre los 3 y 10 meses. Además de la acumulación de glucógeno hepatorenal, existe una hipoglucemia rápida así como una hiperglucemia e hipergalactosemia postprandial, disfunción renal tubular proximal, marcado retardo del crecimiento.<sup>44</sup>

### **TRATAMIENTO**

Los polímeros de glucosa conocidos como maltodextrinas, almidón o fécula de maíz cruda, son fundamentales en el tratamiento nutricional de las glucogenosis I, III, IV, VI, XI, porque se utilizan como fuente alterna de energía. Estos polímeros, mediante la acción de las amilasas, se absorben en forma lenta y permiten mantener la normoglucemia por periodos de 4 a 6 horas, controlar la acidosis metabólica y la hiperlipidemia, disminuir la hepatomegalia, aumentar la

velocidad de crecimiento y favorecen el control de la enfermedad, previniendo el desarrollo de algunas complicaciones.<sup>4,45,46</sup>

Pero esta no siempre puede ser tolerada menores de un año de edad.<sup>4</sup>

Esto es importante en la prevención de complicaciones a largo plazo, ya que los estudios reportan una prevalencia más baja en sujetos que tuvieron un control metabólico cerca de lo normal frente a los que no lo tienen. Los parámetros bioquímicos y físicos son pilar fundamental en la evaluación de la respuesta al tratamiento en los pacientes con glucogenosis.<sup>3,4,21, 46</sup>

Se considera ampliamente que estos son los objetivos de manejo de hidratos de carbono a saber de 9 mg / kg / minuto en recién nacidos, 5 mg / kg / minuto en la infancia y 2 mg / kg / min en adultos.

Además de almidón de maíz crudo, otros alimentos que se consideran carbohidratos lentos se utilizan como alternativas para la alimentación durante el día.<sup>47</sup>

### **Glucogenosis tipo 0**

Los síntomas se alivian al servir frecuentes comidas ricas en proteínas, alimentación nocturna de almidón de maíz crudo y tomas frecuentes durante el día con una mayor cantidad de proteínas que proporcionan un sustrato para la gluconeogénesis y menos hidratos de carbono para evitar hiperglucemia postprandial y la elevación del ácido láctico.<sup>3,8</sup>

### **Glucogenosis tipo I**

El manejo de la dieta es el principal tratamiento, su objetivo es mantener la suficiente ingesta de carbohidratos exógenos para corregir la defectuosa producción de glucosa endógena evitando al mismo tiempo el almacenamiento de carbohidratos en la hígado.<sup>48</sup>

El objetivo debe ser para mantener glucosa sanguínea  $\geq 70$  y evitar flujos rápidos de glucosa.

Evitar el ayuno es la primera línea de tratamiento, se recomiendan pequeñas comidas frecuentes con alto contenido de hidratos de carbono complejos (preferentemente los más altos en fibra), uniformemente distribuido en 24 horas.

8,10

El almidón de maíz crudo se ha utilizado para el tratamiento de la hipoglucemia desde principios de 1980. Las pautas generales para la dosificación incluyen 1.6 gr de almidón crudo por kilogramo de peso corporal (peso corporal ideal) cada 3-4 horas para niños pequeños, y 1,7-2,5 g de almidón de maíz / kg cada 4-5 horas (a veces 6 horas) para niños mayores, adolescentes y adultos. La dilución es aproximadamente 1 g de almidón de maíz crudo a 2-3 ml de fluido.

Un almidón de maíz crudo modificado, el Glycosade, está disponible en Europa y los Estados Unidos para el tratamiento.

El tratamiento de la hipoglucemia incluye un aperitivo o maicena. Polímeros de glucosa de preparación comercial en tabletas de glucosa para diabéticos y geles. La composición de nutrientes de la dieta es de 60-70% de calorías de los carbohidratos, 10-15% de las calorías de las proteínas y el restante de las grasas (<30% para niños mayores de 2 años).

Se sugiere que tanto la sacarosa (fructosa y glucosa) y la lactosa (galactosa y glucosa) deben limitarse o evitarse. La limitación de estos azúcares reduce o elimina por completo el azúcar, fruta, zumos, productos lácteos y los alimentos que contienen estos productos de la dieta. En la infancia se sugiere fórmula a base de soya y se alimenten a demanda cada 2-3 horas.

Una vez que el bebé es capaz de dormir más de 3-4 horas a la vez, una opción es continuar despertando al bebé cada 3-4 horas para ofrecer alimentación y monitorear la glucemia. Otra opción es utilizar la alimentación gástrica durante la noche.

Si un niño tiene neutropenia (glucogenosis Ib), una sonda de gastrostomía debe valorarse con precaución, y se debe colocar sólo si se está administrando factor

estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que puede restaurar las funciones mieloides. El uso a largo plazo del G-CSF se asocia con complicaciones tales como hiperesplenismo y tumores, principalmente adenomas.<sup>4</sup>

La tasa de alimentación continua por sonda se calcula para proporcionar una velocidad de infusión de glucosa de 8 a 10 mg de glucosa / kg / min durante la infancia y 4-8 mg de glucosa / kg / min en niños mayores.

El alimento sólido es introducido a lo largo de la línea de tiempo normal entre los 4 y 6 meses de edad.

Un multivitamínico completo con minerales es esencial en niños mayores. Además de suplementos con calcio y vitamina D.

Si hay anemia, las causas deben ser evaluados y el tratamiento adecuado debe iniciarse.

Un buen manejo de la dieta reduce al mínimo las alteraciones metabólicas de la enfermedad y disminuye el riesgo de complicaciones a largo plazo.<sup>8,9,49</sup>

El alopurinol (10 mg / kg por día, divididos en 3 dosis) debe administrarse si la hiperuricemia está presente. Si la acidosis está presente (exceso de base en sangre <5 mmol / L o bicarbonato en sangre <20 mmol / L), bicarbonato (1-2 mmol / kg por día en 4 dosis) o citrato de potasio (5-10 mEq cada 8-12 h) deben ser prescritos.<sup>25</sup>

Se ha observado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril) son útiles para prevenir el deterioro de la función renal y para disminuir la albuminuria en algunos casos.<sup>8</sup>

Si los niveles séricos de triglicéridos se encuentran por arriba de 10.0 mmol/L es necesario optimizar el tratamiento dietético, y se recomiendan fármacos para reducir los niveles de triglicéridos (ácido nicotínico, fibratos) para reducir el

riesgo de colelitiasis y pancreatitis. En los adultos se pueden dar además las estatinas si el colesterol persiste elevado (>8-10 mmol/L).<sup>25</sup>

Otros agentes terapéuticos tales como clofibrato, lovastatina y niacina se han utilizado en estos pacientes. Sin embargo en los últimos años se ha considerado que no es necesaria la administración de medicamentos de este tipo si hay un buen control metabólico. Los efectos beneficiosos de los suplementos de aceite de pescado sobre los lípidos, lipoproteínas y la lipoproteína lipasa fue documentado hace muchos años en pacientes con glucogenosis tipo I<sup>(53)</sup> y pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.<sup>50</sup>

Se pensaba que los pacientes con glucogenosis Ib pueden requerir un trasplante de hígado para prevenir transformación maligna de los adenomas hepáticos y de la hipoglucemia refractaria, este concepto también ha cambiado, y los resultados muestran que el trasplante no favorece el control metabólico de la enfermedad y si puede aumentar los riesgos asociados a un trasplante.

En términos generales, los parámetros clínicos de crecimiento e índices de control bioquímico deben ser monitoreados con frecuencia en los menores de 5 años por lo general cada 3 meses. Se deben realizar ultrasonidos de control para medir el tamaño del hígado y monitorear la cirrosis (en su caso) y adenoma: el flujo portal también que debe evaluarse. Una densitometría mineral ósea se debe realizar cuando esté disponible.<sup>4</sup>

## **Glucogenosis tipo II**

Una dieta con alto valor proteico, baja en carbohidratos o una dieta rica en L-alanina ha mostrado beneficios en algunos pero no todos los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío. Algunos pacientes que experimentan debilidad extrema pueden requerir alimentación por sonda para mejorar el estado nutricional. Amalfitano et al reportaron los resultados de un estudio de la  $\alpha$ -glucosidasa humana recombinante infundido por vía intravenosa dos veces por semana en 3 lactantes; esta enzima recombinante fue bien tolerada, con

disminución en el tamaño del corazón y el mantenimiento y mejora de la función del músculo esquelético y cardíaco normal. Esto dio lugar a la aprobación de la terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad de Pompe en 2006.<sup>3,51</sup>

### **Glucogenosis tipo III**

El manejo nutricional es similar a la establecida para el tipo I pero puede ser menos estricto, ya que la enfermedad es menos grave.<sup>3</sup>

El enfoque inicial de la dieta del lactante y del niño pequeño, ya sea con el tipo IIIa o IIIb es para prevenir la hipoglucemia. Tomas pequeñas y frecuentes y evitar el ayuno.<sup>8</sup>

De acuerdo a los requerimientos en los niños el 55%- 60% de la energía se administra como hidratos de carbono, 10% a 15% como proteínas y 20% a 25% en forma de grasa. La ingestión de proteínas debe ser aumentada, especialmente en niños con miopatía. El uso de grasas poliinsaturadas puede ser útil para reducir la hipercolesterolemia.<sup>47,52</sup>

Una dieta alta en proteínas puede ser beneficioso en tres formas: con la gluconeogénesis intacta, la proteína derivada se puede utilizar como una fuente alternativa para la glucosa en momentos de ayuno; una mayor ingesta de proteínas en la dieta también puede mejorar la función muscular mediante el aumento de la síntesis de la proteína muscular y mediante la sustitución de algunos de los hidratos de carbono, proteínas, el almacenamiento de glucógeno innecesario puede ser reducido.<sup>53-54</sup>

El niño con glucogenosis IIIb sólo necesita almidón de maíz; sin embargo, la adición de proteína todavía puede ser beneficiosa tanto como una fuente alternativa de la glucosa y por la disminución de la acumulación de glucógeno anormalmente estructurado.

Debido a que la gluconeogénesis está intacta en GSD III, la sacarosa, fructosa y lactosa no están restringidas. Reducir azúcares simples, ya que una dieta que es alta en carbohidratos complejos y proteínas puede incrementar el

almacenamiento de glucógeno. Las recomendaciones dietéticas para la grasa siguen las pautas habituales para los niños. El uso de triglicéridos de cadena media (MCT) como una fuente alternativa de energía, un modificado de la dieta de Atkins y la dieta alta en proteínas se ha postulado como ser eficaz en el tratamiento de diversas formas de glucogenosis particularmente el tipo III.<sup>4</sup>

La reducción de la densidad mineral ósea ha sido reportada, por lo tanto, la ingesta de calcio y vitamina D deben ser evaluados como parte de la evaluación global de la nutrición.<sup>55</sup>

El seguimiento a largo plazo del crecimiento es importante. El monitoreo de la talla para la edad, peso para la edad, peso para la talla, índice de masa corporal y el perímetro cefálico para la edad en gráficos de crecimiento permite detectar cualquier cambio en la tendencia.<sup>10,56</sup>

#### **Glucogenosis tipo IV**

El único tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad hepática progresiva es el trasplante de hígado.<sup>3</sup>

#### **Glucogenosis tipo V**

En general, no existe un tratamiento específico para esta enfermedad. En algunos casos, la terapia de la dieta es útil. Una adherencia meticulosa a la dieta puede reducir el tamaño del hígado, prevenir la hipoglucemia, permitir la reducción de los síntomas y permitir el crecimiento y desarrollo.<sup>3</sup> Vissing y Haller plantearon la hipótesis de que la ingesta de sacarosa antes del ejercicio aumentaría la disponibilidad de glucosa y por lo tanto mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad de McArdle.<sup>57</sup>

#### **Glucogenosis tipo VI**

La creciente evidencia indica que una dieta alta en proteínas puede proporcionar un aumento de la función muscular en pacientes con debilidad o intolerancia al ejercicio, puede ralentizar o detener la progresión de la

enfermedad. Una dieta alta en carbohidratos es eficaz en la prevención de la hipoglucemia. La mayoría de los pacientes requieren poca intervención dietética específica.

### **Glucogenosis tipo IX**

No existe un tratamiento específico, pero los carbohidratos complejos y alimentos ricos en proteínas pueden prevenir la hipoglucemia, principalmente en etapa de lactantes, al paso del tiempo o aumento de edad, las formas suelen ser más leves, pero deben de cualquier modo llevar tratamiento. El consumo de almidón de maíz durante la noche puede evitar un ataque hipoglucémico durante el sueño. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar la disfunción hepática sobre una base regular. La ecocardiografía debe realizarse cada 5 años para estudiar la afección cardíaca en el músculo.<sup>59</sup>

### **Glucogenosis tipo XI**

El tratamiento sintomático se dirige hacia una estabilización de la homeostasis de la glucosa y la compensación de las pérdidas renales de varios solutos, que incluyen el reemplazo de agua, electrolitos y vitamina D, la restricción de la galactosa y una dieta como en la diabetes mellitus, con comidas pequeñas y frecuentes con una ingesta calórica adecuada, más la administración de almidón de maíz crudo. Debido a que el metabolismo de la fructosa no se ve afectado en estos pacientes, ésta puede ser utilizada como una fuente alternativa de carbohidratos. El tamaño del hígado y el contenido de glucógeno se recuden después de la dieta anticetogénica.<sup>8</sup>



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### **Magnitud.**

La glucogenosis envuelve un grupo de enfermedades metabólicas de tipo genéticas. Representa una de las 7000 enfermedades poco frecuentes a nivel mundial. Presente en 1 de cada 100,000 personas en el mundo, sin embargo, de acuerdo con la asociación mexicana de glucogenosis, nuestro país se ubica en el segundo lugar en el número de casos de éste padecimiento. Por lo que a pesar de su incidencia global, no puede ser devaluada su presencia.

Recordemos que constituye una causa importante de afectación al crecimiento, daño hepático y/o muscular de forma característica, por lo cual no debe continuar siendo una entidad subdiagnosticada.

A pesar de las implicaciones clínicas y bioquímicas que conlleva esta enfermedad, representa un grupo de entidades en las cuales podemos cambiar el rumbo.

Para lograr el adecuado control metabólico, el tratamiento se encuentra a nuestro alcance, es de fácil acceso, ofrece ventajas ya que no implica reemplazo enzimático o de alto costo.

El tratamiento ofrece evitar complicaciones e incluso en algunos casos revertirlas, logrando con esto un costo menor para la familia y para el sector salud. Sin olvidar además, el impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

Sin embargo de no realizarse un abordaje y seguimiento adecuado pueden encontrarse sus complicaciones, incrementando así la morbi-mortalidad.

En la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, al ser un hospital de referencia la frecuencia de esta patología puede ser subestimada por lo que la información obtenida es relevante, para conocer con mayor precisión, la frecuencia y las

características clínicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes pediátricos con glucogenosis.

### **Trascendencia.**

La incidencia de la glucogenosis en nuestro medio es desconocida, por lo que representa una oportunidad para conocer su frecuencia.

Además, el conocer la frecuencia y las características clínicas, bioquímicas e histológicas de estos pacientes nos brinda la oportunidad para formular estrategias tanto de abordaje, seguimiento y tratamiento.

Identificar a los pacientes con glucogenosis, nos permite además una aproximación a la clasificación de acuerdo al tipo y con esto ofrecer un manejo más específico, evitando con ello complicaciones, mejorar la calidad de vida y disminuir los costos asociados.

Debido a la escasa información que existe en nuestro país, consideramos que la información que nos proporcionó el realizar este estudio resulta de relevancia y trascendencia en nuestro medio.

### **Factibilidad.**

Éste estudio se realizó en el Hospital de Pediatría de Pediatría del CMNO, ya que al ser un hospital de alta especialidad y siendo de referencia, se cuenta con la infraestructura y capacitación profesional para realizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con glucogenosis. Contando con los recursos humanos y técnicos, Unidad de patología, laboratorio y radiología.

## **Vulnerabilidad.**

El desconocimiento de la incidencia y categorización de la glucogenosis en nuestro medio puede predisponer a los pacientes afectados por esta entidad a mayores complicaciones, por lo que al clasificar a estos pacientes podemos modificar el tratamiento y con esto mejorar la calidad de vida; además de tener mayor conocimiento del comportamiento de la glucogenosis en pacientes mexicanos.

## **Pregunta de investigación.**

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e histológicas del paciente pediátrico con glucogenosis de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Describir las características de los pacientes pediátricos con glucogenosis

### **Objetivos específicos.**

Determinar la frecuencia de glucogenosis en nuestro hospital.

Conocer las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con glucogenosis. (Antecedentes familiares, lugar de origen, edad, sexo)

Describir las características clínicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes pediátricos con glucogenosis.

Realizar una aproximación al tipo de glucogenosis de acuerdo a las características clínicas, bioquímicas e histológicas que presentan los pacientes.

## METODOLOGÍA

### **Diseño.**

Transversal descriptivo

### **Universo.**

Pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

### **Unidad de observación.**

Pacientes del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO con diagnóstico de glucogenosis.

### **Criterios de inclusión.**

- 1.- Edad: 1 mes – 15 años 11 meses
- 2.- Genero: Ambos géneros
- 3.- Diagnóstico de glucogenosis

### **Muestra.**

Muestreo y tamaño de la muestra por conveniencia, incluyéndose todos los pacientes con el diagnóstico de glucogenosis.

## **Variables.**

Variable dependiente: Diagnóstico de glucogenosis.

## **Variables independientes.**

1.- Demográficas. Sexo. Edad al momento del diagnóstico y edad actual. Lugar de origen. Historia familiar de glucogenosis.

2.- Clínicas. Fascies características, convulsiones, retraso del crecimiento, talla baja, hepatomegalia, esplenomegalia, miopatía, alteraciones en la marcha, debilidad, hiporreflexia, xantomas, infecciones frecuentes, sangrado, fracturas.

3.- Bioquímicas. Hipoglucemia, anemia, plaquetopenia, leucopenia, neutropenia, coagulopatía, transaminasemia, GGT, hiperlipidemia, hiperuricemia, acidosis láctica, cetosis, cetonuria, elevación de CPK, niveles de lactato, cinética de hierro, perfil tiroideo, urea, creatinina.

4.- Histológicas. PAS, PAS Diastasa, Patrón lobular uniforme, patrón en mosaico, hepatocitos esmerilados, glucogenización nuclear, fibrosis, cirrosis, esteatosis con macrovacuolas, esteatosis con microvacuolas.

## Definición de las Variables

Variable	Definición Conceptual
<p><b>Datos sociodemográficos</b></p>	<p><b>Sexo:</b> Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.</p> <p><b>Edad actual:</b> Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.</p> <p><b>Edad del inicio del diagnóstico:</b> Tiempo transcurrido al inicio del evento.</p> <p><b>Lugar de origen.</b> Lugar de donde procede originalmente una persona o una cosa.</p> <p><b>Antecedentes Familiares:</b> Historia previa de glucogenosis en la familia.</p>
<p><b>Datos clínicos</b></p>	<p><b>Fascies característica.</b> Se refiere a la suma de las características de una unidad (cara).</p> <p>Glucogenosis tipo I: fascies “de muñeca”, con una cara redonda y mejillas llenas, dándoles una apariencia cushinoide. Glucogenosis tipo III: puente nasal deprimido y una punta de la nariz respingada y amplia, pilares indistintos, arco en forma de labios con un borde pabellón delgado, ojos hundidos.</p> <p><b>Convulsiones.</b> Síntomas de un problema cerebral, por la aparición súbita de una actividad eléctrica anormal en el cerebro que conlleva a hallazgos físicos peculiares.</p> <p><b>Retraso del crecimiento.</b> Aumento de peso o talla insuficiente o anormalmente lento en un niño. Clasificación nutricional según la interrelación de peso/edad, estatura/edad, peso/estatura e IMC, con base en las tablas de la OMS.</p> <p><b>Talla Baja.</b> Se refiere cuando la talla del niño ésta por debajo de -2 DE para la edad y sexo.</p> <p><b>Hepatomegalia.</b> Aumento patológico del tamaño del hígado.</p>

	<p><b>Esplenomegalia.</b> Aumento patológico del tamaño del hígado.</p> <p><b>Miopatía.</b> Enfermedad neuromuscular que se traduce en una degeneración del tejido muscular.</p> <p><b>Alteración en la marcha.</b> Modificación de las características de la marcha como consecuencia de la alteración de la fuerza o de la coordinación.</p> <p><b>Debilidad.</b> Reducción de la fuerza en uno o más músculos.</p> <p><b>Hiporeflexia.</b> Disminución de las respuestas reflejas.</p> <p><b>Xantomas.</b> Afectación cutánea caracterizada por la formación de placas o nódulos más o menos planos, de tamaño diverso por acumulación de macrófagos.</p> <p><b>Infecciones frecuentes.</b> Invasión y desarrollo de un microorganismo de forma repetida.</p> <p><b>Sangrado.</b> Flujo de sangre que se produce por fuera de la circulación sanguínea natural.</p> <p><b>Fractura.</b> Interrupción de la continuidad ósea o cartilaginosa.</p>						
<p><b>Datos Bioquímicos</b></p>	<p><b>Hipoglucemia.</b> Estado definido por una concentración glucosa en sangre anormalmente baja, inferior a 45 mg/dl.</p> <p><b>Anemia:</b> Disminución del nivel de hemoglobina por debajo del nivel 10 gr/dl.</p> <p><b>Plaquetopenia:</b> Disminución del nivel de plaquetas menor a 150.000</p> <p><b>Leucopenia:</b> Disminución del nivel de leucocitos por debajo de 4500 miles/mcl.</p> <p><b>Neutropenia.</b> Disminución del número de neutrófilos por debajo de 1,000 - 1,500 cel/mm<sup>3</sup></p> <p><b>Tiempos de coagulación.</b> Tiempo en que la sangre logra coagularse. Hay 2 tiempos TP y TPT.</p> <table border="1" data-bbox="586 1675 1144 1883"> <thead> <tr> <th></th> <th>TP (segundos)</th> <th>TPT (segundos)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-5 años</td> <td>10.6-11.4</td> <td>24-36</td> </tr> </tbody> </table>		TP (segundos)	TPT (segundos)	1-5 años	10.6-11.4	24-36
	TP (segundos)	TPT (segundos)					
1-5 años	10.6-11.4	24-36					

6-10 años	10.1-12.1	26-36
11-16 años	10.2-12	26-37

**Transaminasas.** Enzimas contenidas principalmente en el hígado y músculo, del grupo transferasas que transfieren grupos amino desde un metabolito a otro. TGO (>50 U/L) y TGP (>45 U/L).

**GGT (Gamma-glutamil transpeptidasa).** Enzima hepática, involucrada en la transferencia de aminoácidos a través de la membrana celular. Puede encontrarse elevada en enfermedades hepáticas. Normal: 15-73 U/l.

**Hiperlipidemia.** Presencia de niveles elevados de lípidos en la sangre. Colesterol >200 mg/dl, Triglicéridos >150 mg/dl.

**Hiperuricemia.** Aumento de la concentración del ácido úrico en sangre, >6 mg/dl.

**Acidosis láctica.** Acumulación excesiva de ácido láctico en condiciones anaerobias, es un tipo de acidosis metabólica; encontrando pH <7.35

**Cetosis.** Aumento de los cuerpos cetónicos en la sangre, con producción de una acidosis metabólica.

**Cetonuria.** Alteración metabólica caracterizada por una alta concentración de cuerpos cetónicos en orina.

**Elevación de CPK.** Lactante >136 U/L, Niños >94 U/L.

**Lactato.** Compuesto orgánico, derivado del glucógeno durante el metabolismo anaerobio. Rango normal 0.7 – 2.1 mmol/L.

**Cinética de Hierro.** Ferritina refleja las reservas totales de hierro corporal. Hierro: elemento esencial para la vida, participa en los procesos de reducción-oxidación; participa para producir proteínas, hemoglobina, mioglobina.



	Ferritina	Hierro
2-5 meses	50-200 ng/ml	Lactante 40-100 Mcg/dl 7.2-17.9 mcmol/l
6 m a 15 años	7-140 ng/ml	Niño 50-120 Mcg/dl 9-21.5 mcmol/l

**Perfil Tiroideo.** Analítica sanguínea para evaluar la función de la glándula tiroides.

TSH (Basal)		
<1 mes	>10 mcU/ml	>10 mcU/ml
Niños y adultos	0.5-5 mcU/ml	0.5-5 mcU/ml

T4 total		
<1 mes	5.9-21.5 mcg/dl	76-276 nmol/L
<1 año	4.9-13.9 mcg/dl	63-179 nmol/L
Adultos	4.7-12.4 mcg/dl	60-160 nmol/L

Hipotiroidismo: TSH elevada, T4 libre baja.

Hipotiroidismo subclínico: TSH elevada, hormonas tiroideas libres normales.

Eutiroides enfermo: TSH normal, hormonas tiroideas bajas.

Hipertiroidismo: TSH baja, hormonas tiroideas libres altas.

**Urea.** Principal producto terminal del metabolismo de las proteínas.

	<p>Rango 19 – 43 mg/dl.</p> <p><b>Creatinina.</b> Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina como parte del metabolismo del músculo. Normal: 0.6 – 1.2 mg/dl.</p>
<b>Datos Histológicos</b>	<p><b>PAS</b></p> <p><b>PAS Diastasa</b></p> <p><b>Patrón lobular uniforme</b></p> <p><b>Patrón en mosaico</b></p> <p><b>Hepatocitos esmerilados</b></p> <p><b>Glucogenización nuclear</b></p> <p><b>Fibrosis</b></p> <p><b>Esteatosis con macrovacuolas</b></p> <p><b>Esteatosis con microvacuolas</b></p>

### Operacionalización de las variables

#### Datos sociodemográficos.

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Género	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X <sup>2</sup> , rango intercuartilico	1.- Masculino 2.- Femenino
<b>Edad al momento del diagnostico</b>	Cuantitativa	De razón	Años	Mediana, rango intercuartilico, U de Mann-Whitney	Años
<b>Edad actual</b>	Cuantitativa	De razón	Años	Mediana,	Años

				rango intercuartilico, U de Mann- Whitney	
<b>Lugar de Origen</b>	Cualitativa	De razón	Lugar	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	Ciudad, Estado.
<b>Antecedentes Familiares de Glucogenosis</b>	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No	Frecuencia, porcentaje	1.- Sí 2.- No

### Datos clínicos.

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Unidad de Medición</b>	<b>Estadística</b>	<b>Definición Operacional</b>
<b>Fascies característica</b>	Cualitativa	Nominal	Fascies tipo GSD I/Fascies tipo GSD III/No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Fascies tipo GSD I 2.- Fascies tipo GSD III 3.- Sin fascies características
<b>Convulsiones</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de	1.- Si 2.- No

				Fisher X2	
<b>Retraso del crecimiento</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Talla Baja</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Hepatomegalia</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Esplenomegalia</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Miopatía</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Alteración en la marcha</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Debilidad</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Hiporreflexia</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje,	1.- Si

				exacta de Fisher X2	2.- No
<b>Xantomas</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Infecciones frecuentes</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Sangrado</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Fracturas</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No

### Datos Bioquímicos

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Unidad de Medición</b>	<b>Estadística</b>	<b>Definición Operacional</b>
<b>Hipoglucemia</b>	Cualitativa	Nominal	mg/dl	Frecuencia, porcentajes exacta de Fisher X2.	1.- Si 2.- No
<b>Anemia</b>	Cualitativa	Nominal	gr/dl	Frecuencia, porcentaje, exacta de	1.- Si 2.- No

				Fisher X2	
<b>Plaquetopenia</b>	Cualitativa	Nominal	Miles/mcl	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Leucopenia</b>	Cualitativa	Nominal	Miles/mcl	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Neutropenia</b>	Cualitativa	Nominal	Miles/mcl	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>TP</b>	Cualitativa	Nominal	Segundos	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- TP normal 2.- TP alargado
<b>TPT</b>	Cualitativa	Nominal	Segundos	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- TPT normal 2.- TPT alargado
<b>TGO</b>	Cualitativa	Nominal	U/L	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Normal 2.- Transaminas emia
<b>TGP</b>	Cualitativa	Nominal	U/L	Frecuencia porcentajes, exacta de	1.- Normal 2.-

				Fisher X2	Transaminasemia
<b>GGT</b>	Cualitativa	Nominal	U/L	Frecuencia porcentajes, exacta de Fisher X2	1.- Normal 2.- Elevada
<b>Hipercolesterolemia</b>	Cualitativa	Nominal	mg/dl	Frecuencia porcentajes, exacta de Fisher X2	1.- Sí 2.- No
<b>Hipertrigliceridemia</b>	Cualitativa	Nominal	mg/dl	Frecuencia porcentajes, exacta de Fisher X2	1.- Sí 2.- No
<b>Hiperuricemia</b>	Cualitativa	Nominal	mg/dl	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Acidosis</b>	Cualitativa	Nominal	pH	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Cetosis</b>	Cualitativa	Nominal	pH	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Cetonuria</b>	Cualitativa	Nominal	Cuerpos cetonicos	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No

<b>Elevación de CPK</b>	Cualitativa	Nominal	U/L	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Lactato</b>	Cualitativa	Nominal	Mmol/L	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Normal 2.- Elevado
<b>Cinética de Hierro</b>	Cualitativa	Nominal		Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Normal 2.- Alterado
<b>Perfil Tiroideo</b>	Cualitativa	Nominal		Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Eutiroideo 2.- Eutiroideo enfermo 3.- Hipotiroidismo 4.- Hipotiroidismo o subclínico 5.- Hipertiroidismo
<b>Urea</b>	Cualitativa	Nominal	Mg/dl	Frecuencia,	1.- Normal



				porcentaje, exacta de Fisher X2	2.- Elevado
<b>Creatinina</b>	Cualitativa	Nominal	Mg/dl	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Normal 2.- Elevado

### Datos Histológicos

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Unidad de Medición</b>	<b>Estadística</b>	<b>Definición Operacional</b>
<b>PAS Diastasa</b>	Cualitativa	Nominal	Positivo / Negativo	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Positivo 2.- Negativo
<b>Patrón lobular</b>	Cualitativa	Nominal	Uniforme / No uniforme	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Uniforme 2.- No uniforme
<b>Patrón lobular en mosaico</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Células claras</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Glucogenización nuclear</b>	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje,	1.- Si

				exacta de Fisher X2	2.- No
<b>Esteatosis</b>	Cualitativa	Nominal	Si/No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Microvacuola r 2.- Macrovaular 3.- Mixta
<b>Fibrosis</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No
<b>Cirrosis</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher X2	1.- Si 2.- No

## **Criterios y estrategias de trabajo clínico y de laboratorio**

Sede: UMAE Hospital de Pediatría.

Identificación de pacientes.

Revisión de expediente.

Datos obtenidos directamente del paciente y su cuidador.

## **Método, técnicas y procedimientos.**

- a) Se tomaron los datos clínicos, bioquímicos, estudios de imagen del expediente clínico.
- b) Se realizó revisión de laminillas y/o bloques de parafina por el servicio de anatomía patológica.
- c) Una vez integrando el grupo de estudio se realizó el análisis.

## **Análisis estadístico.**

La redacción del proyecto se realizó con el procesador de palabras Word. La obtención de los gráficos se realizó en el programa Excel. Los datos fueron descargados en la base electrónica SPSS versión 22.0 para el análisis estadístico correspondiente. Se realizó estadística descriptiva frecuencias, porcentajes, mediana y rango intercuartílico (RIC) la asociación de las variables fue con  $\chi^2$  (exacta de Fisher) y U de Mann Whitney.

**Aspectos éticos.**

De acuerdo a la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud, Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, el presente estudio se consideró categoría II con riesgo mínimo, por lo tanto no se requiere de carta de consentimiento informado. Fue evaluado por el Comité de Investigación en salud que es el organismo responsable de analizar los aspectos éticos y se autorizó con el número de registro R-2016-1302-65.

**Recursos e infraestructura.**

En el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica se cuentan con los recursos humanos y materiales necesarios para realizar este trabajo.

## RESULTADOS

### Variables demográficas.

Se estudiaron 19 pacientes con Glucogenosis, ocho del sexo femenino (42%) y once del sexo masculino (58%). La mediana de la edad del grupo total al momento del diagnóstico fue de 20 meses (rango intercuartílico (RIC) 15, mínimo 6, máximo 92). La mediana de la edad del grupo total al momento actual fue de 78 meses (rango intercuartílico 90, mínimo 12, máximo 204).

La comparación de la mediana de la edad por sexo al momento del diagnóstico no mostró diferencia estadística (Tabla 1). La comparación de la mediana de la edad por sexo al momento actual no mostró diferencia estadística (Tabla 2).

La comparación de grupos etarios por sexo al momento del diagnóstico no mostró diferencia significativa (Tabla 3). La comparación de grupos etarios por sexo al momento actual no mostró diferencia significativa (Tabla 4).

**Tabla 1.** Comparación de la edad por sexo al inicio del diagnóstico en 19 pacientes pediátricos con glucogenosis (U de Mann-Whitney,  $p=0.075$ ).

Sexo	n	Mediana de la edad	(RIC)
Femenino	8	17	(15)
Masculino	11	24	(17)
Total	19	20	(15)

RIC Rango intercuartílico

**Tabla 2.** Comparación de la edad por sexo al momento actual en 19 pacientes pediátricos con glucogenosis (U de Mann-Whitney, p=0.930).

Sexo	n	Mediana de la edad	(RIC)
Femenino	8	84	(156)
Masculino	11	72	(84)
Total	19	78	(90)

RIC Rango intercuartílico

**Tabla 3.** Comparación de grupos etarios al momento del diagnóstico por sexo en 19 pacientes pediátricos con Glucogenosis (prueba  $\chi^2$  exacta de Fisher 0.850). Los porcentajes se refieren a la frecuencia por sexo.

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lactantes	8	(100)	6	(55)	14	(74)
Preescolares	0		4	(36)	4	(21)
Escolares	0		1	(9)	1	(5)
Adolescentes	0		0	(0)	0	(0)
		100	11	100	19	100

**Tabla 4.** Comparación de grupos etarios al momento actual por sexo en 19 pacientes pediátricos con Glucogenosis (prueba  $\chi^2$  exacta de Fisher 0.173). Los porcentajes se refieren a la frecuencia por sexo.

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lactantes	3	(37)	1	(9)	4	(21)
Preescolares	3	(37)	3	(27)	6	(32)
Escolares	0	(0)	6	(55)	6	(32)
Adolescentes	2	(26)	1	(9)	3	(15)
		100	11	100	19	100

Nueve pacientes (47%) son originarios de Guadalajara, tres de Tepatitlán de Morelos (16%), tres de Ocotlán (16), uno de Culiacán (5%), uno de Uruapan (5%), uno de Morelia (5%), uno de La Piedad (5%). 15 corresponden al estado de Jalisco, uno a Sinaloa y 3 al estado de Michoacán.

En relación a la presencia de antecedentes familiares de Glucogenosis, 7 pacientes (37%) si los tienen, y 63% (12 pacientes) no los presentan.

## Variables clínicas

Los datos encontrados a la exploración física en los 19 pacientes con glucogenosis, se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5.** Características clínicas al diagnóstico y momento del estudio en 19 pacientes con glucogenosis

Variable Clínica	Al diagnóstico. n=19		Actual. n=19	
	n	%	n	%
<b>Fascies característica</b>	11	61		
<b>Convulsiones</b>	5	26	1	5
<b>Retraso en el crecimiento</b>	6	32	4	21%
<b>Talla baja</b>	9	47	10	53
<b>Hepatomegalia</b>	17	90	15	79
<b>Esplenomegalia</b>	2	10	2	10
<b>Miopatía</b>	1	5	1	5
<b>Alteración en la marcha</b>	4	21	2	10
<b>Debilidad</b>	3	16	1	5
<b>Hiporreflexia</b>	0	0	1	5
<b>Xantomas</b>	0	0	0	0
<b>Infecciones frecuentes</b>	7	37	1	5
<b>Sangrado</b>	4	21	1	5
<b>Fracturas</b>	0	0	0	0



*Estado nutricional.* Los valores cuantitativos del peso inicial donde sólo tenemos datos de 14 pacientes, se obtuvo una mediana de 12.2 con un mínimo de 4.6 y un máximo de 25.8, y un RIC 4.5.

En relación al peso actual se obtuvieron los datos sólo de 18 pacientes, obteniendo la mediana de 22.7, un mínimo de 8.6 y un máximo de 59, con un RIC 24.

La talla inicial de los 14 pacientes, la mediana fue 84 cm, con un mínimo de 53 y un máximo de 66, un RIC 10; la talla actual en 18 pacientes se obtuvo una mediana de 115 cm, mínimo de 61 cm y máximo 153 cm, RIC 0.31.

La talla para la edad al momento del diagnóstico se encontró normal en el 71% de los pacientes (10), sólo 4 (29%) presentaron una desnutrición moderada. Se observó que la talla para la edad al momento del estudio fue normal en el 57% de los pacientes (9), 31% (5) presentaron afectación moderada de la talla y 12% (2) tuvieron afectación grave.

La clasificación del estado nutricional en relación al indicador T/E al inicio y actual por grupos etarios se presentan en la tabla 6 y 7.

**Tabla 6.** Estado Nutricional por grupos etarios considerando T/E al momento del diagnóstico de 14 pacientes con Glucogenosis ( $\chi^2$  0.769).

Estado Nutricio	Normal		Desnutrición moderada		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lactantes	6	(44)	3	(21)	9	(64)
Preescolares	3	(21)	1	(7)	4	(29)
Escolares	1	(7)	0	(0)	1	(7)
Adolescentes	0	(0)	0	(0)	0	(0)

**Tabla 7.** Estado Nutricio por grupos etarios considerando T/E al momento actual de 16 pacientes con Glucogenosis ( $\chi^2$  0.177).

Estado Nutricio	Normal		Desnutrición moderada		Desnutrición grave		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lactantes	1	(6)	0	(6)	1	(5)	2	(12.5)
Preescolares	1	(6)	2	(12.5)	0	(0)	3	(19)
Escolares	6	(37.5)	3	(19)	0	(0)	9	(56)
Adolescentes	1	(6)	0	(0)	1	(6)	2	(12.5)

### Variables bioquímicas

Los datos bioquímicos cualitativos en los 19 pacientes con glucogenosis, se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8.** Datos bioquímicos cualitativos de los pacientes con glucogenosis al diagnóstico y al momento actual.

Variable bioquímica Cualitativa	Al diagnostico			Actual		
	normal	anormal	total(%)	normal	anormal	total (%)
Hipoglicemia	2	17	90	14	4	21
Anemia	18	0	0	17	1	5
Plaquetopenia	18	0	0	17	1	5
Leucopenia	18	0	0	17	1	5
Neutropenia	16	2	10	16	2	10
TP alargado	15	2	79	9	9	47

<b>TPT alargado</b>	16	1	5	16	2	10
<b>Transaminasemia</b>	1	18	95	6	12	63
<b>Elevación GGT</b>	8	9	47	12	6	32
<b>Hipercolesterolemia</b>	9	8	42	11	7	37
<b>Hipertrigliceridemia</b>	3	15	79	7	11	58
<b>Hiperuricemia</b>	11	5	26	11	7	37
<b>Acidosis</b>	7	11	58	11	7	37
<b>Cetonuria</b>	11	4	21	13	2	10
<b>Elevación CPK</b>	7	8	42	8	10	53
<b>Elevación AFP</b>	15	0	0	17	0	0
<b>Hiperlactatemia</b>	4	11	58	9	7	37
<b>Hiperazoemia</b>	18	0	0	17	1	5
<b>Perfil tiroideo</b>				9	3	16
<b>Cinética de hierro</b>				7	3	16

Los datos bioquímicos cuantitativos en los 19 pacientes con glucogenosis, se muestran en la tabla 9.

**Tabla 9.** Datos bioquímicos cuantitativos de los pacientes con glucogenosis al diagnóstico y momento actual.

Variable Bioquímico Cuantitativas	Al diagnóstico			Actual		
	Mediana	Mínimo- máximo	RIC	Mediana	Mínimo- máximo	RIC
<b>Glucosa</b>	40	10-82	28.5	77	29-317	19
<b>Hb</b>	13.1	10.5-15.3	2	12.5	9.9-15	1.9

<b>Plaquetas</b>	431,000	230,000- 883,000	225,250	346,500	25,000- 590,000	203,750
<b>Leucocitos</b>	10,350	5400- 24,400	5592	8205	3350- 22,280	3732.5
<b>Neutrófilos</b>	3400	390-5920	2495	3505	390- 10,100	3010
<b>TP</b>	11.3	9.5-12.9	1.3	12.3	10.7-15.2	1.58
<b>TPT</b>	29	10.7-34.6	4.3	30.7	25.7-77.2	4.93
<b>TGO</b>	163	72-1382	784	112.5	27-1283	148.2
<b>TGP</b>	171	49-1679	359	114	30-310	162
<b>GGT</b>	71	20-203	83.5	46	15-359	66
<b>Colesterol</b>	181.5	106-330	72.5	169.5	104-284	57.5
<b>Triglicéridos</b>	316	84-1767	578	208	42-1641	262
<b>Ácido úrico</b>	5	3.1-12.2	2.8	4.5	2.3-41	4.9
<b>CPK</b>	89	20-3282	445	107	29-23,630	732.5
<b>Lactato</b>	2.85	1-10	4.67	1.4	1-18	5.1
<b>AFP</b>	2.5	0-13.2	5.1	.85	0-12	2.2
<b>Urea</b>	22.7	5-36	9.8	22.5	11-133	11
<b>Creatinina</b>	0.3	0.1-0.7	0.1	0.4	0.1-1.2	0.2

La complicación observada con mayor frecuencia en los pacientes que se incluyeron en este estudio fue la talla baja, seguida de infiltración miocárdica adenoma hepático, disfunción renal, choque séptico y muerte; cabe mencionar que las últimas tres se presentaron en una misma paciente.

## Variables histológicas

De los 19 pacientes incluidos en este estudio, se pudieron revisar variables histológicas en biopsia de hígado solo en 9 pacientes. Los hallazgos incluyen PAS positivo en 5 pacientes (55%), dos positivos focales (22%) y uno positivo leve (11%). En relación a PAS diastasa sólo un paciente fue positivo (11%). Datos de esteatosis con macrovacuolas estuvieron presentes en 3 pacientes (33%) considerando entre 10-30% y esteatosis con microvacuolas en 2 pacientes (22%). Se presentó patrón en mosaico en los 9 pacientes (100%). Los hepatocitos esmerilados se encontraron en un paciente (11%). Datos de glucogenización nuclear en 5 pacientes (55%). Se presentaron datos de fibrosis portal en 6 (66%) pacientes, con fibrosis portal con septos en 4 pacientes (44%), fibrosis portal con septos abundantes en 3 pacientes (33%), uno con septos delgados y otro con septos fuertes porta-porta. Un paciente con fibrosis perisinusoidal leve (11%). Ningún paciente con patrón lobular uniforme, fibrosis pericelular y cirrosis.

**Tabla 10.** Características histológicas de las biopsias hepáticas de 9 pacientes con glucogenosis.

Características Histológicas	n=9
PAS	5 (55%)
PAS Diastasa	1 (11%)
Esteatosis con macrovacuolas	3 (33%)
Esteatosis con microvacuolas	2 (22%)
Patrón lobular uniforme	0
Patrón en mosaico	9 (100%)
Hepatocitos esmerilados	1 (11%)
Glucogenización nuclear	5 (55%)
Fibrosis portal	6 (66%)

<b>Fibrosis portal con septos</b>	4 (44%)
<b>Fibrosis portal con abundantes septos</b>	3 (33%)
<b>Fibrosis perisinusoidal</b>	1 (11%)
<b>Fibrosis pericelular</b>	0
<b>Cirrosis</b>	0

Uno de los objetivos principales del estudio fue categorizar el tipo de glucogenosis de acuerdo a los datos clínicos, bioquímicos e histológicos; como se mencionó previamente solo se pudieron analizar en forma completa 9 pacientes.

- Cuatro se consideraron tipo I ya que la presentación fue en etapa de lactante, tuvieron hepatomegalia, signos y síntomas de hipoglucemia incluyendo convulsiones, tendencia a epistaxis o sangrado, fascies característica como de “muñeca”, hiperlipidemia principalmente con hipertrigliceridemia, hiperlactatemia, hiperuricemia, transaminasemia leve y puede existir diátesis hemorrágica. Dentro de estos pacientes dos se podrían considerar del tipo de glucogenosis Ib, considerando la presencia de neutropenia e infecciones recurrentes. En relación a la histología todos ellos tuvieron tinción PAS positivo, patrón en mosaico, glucogenización nuclear, sin fibrosis o fibrosis leve, esteatosis con macro y/o microvacuolas, sin datos de cirrosis.

- Tres pacientes se lograron categorizar como glucogenosis tipo III, ya que todos ellos presentaron hepatomegalia, hipoglucemia (menos marcada respecto a tipo I), hiperlipidemia pero éstas características mejoran con la edad, además que presentan afección muscular, y la elevación de transaminasas es más marcada respecto a tipo I, hay presencia de acidosis, cetonuria y elevación de CPK.

En relación a las características histológicas se demostró tinción PAS positivo, patrón en mosaico, glucogenización nuclear, fibrosis más importante respecto al

tipo I, formación de septos fibrosos, sin esteatosis con macrovacuolas aunque la presentación de microvacuolas en este tipo puede ser variable.

- Un paciente tipo VI por la presencia de esplenomegalia, (aunado a la hepatomegalia), antecedente de infiltración cardiaca, no datos clínicos de hipoglucemia, la hiperlipidemia no es marcada, el ácido úrico es normal y hay presencia de acidosis. La histología en la glucogenosis tipo VI hay presencia de esteatosis con microvacuolas, fibrosis y no existe glucogenización nuclear.

- Un paciente se consideró tipo IX por la mejoría de las características clínicas y bioquímicas con la edad, la presencia de hipoglucemia no fue tan marcada y sólo se presentó con ayunos prolongados, no hay elevación de lactato y este paciente es del sexo masculino que es una característica de género propia de este tipo de glucogenosis.

En los hallazgos histológicos se demostró que no existió un patrón lobular uniforme, la presencia de patrón en mosaico de los hepatocitos, sin presencia de glucogenización nuclear, sin fibrosis y sin esteatosis.

La categorización de los 10 pacientes restantes solo se realizó en base a características clínicas y bioquímicas con los siguientes resultados:

Tres pacientes con tipo I, uno de ellos considerado Ib, 4 pacientes tipo III y tres con tipo IX.

**Tabla 11.** Categorización de los tipos de glucogenosis en base a los datos obtenidos de 19 pacientes con glucogenosis.

Tipo de Glucogenosis	Datos clínicos, bioquímicos e histológicos	Datos clínicos y bioquímicos	Total
I	4	3	7
III	3	4	7
VI	1	0	1
IX	1	3	4



## DISCUSION Y CONCLUSIONES

A nivel mundial existen diversas publicaciones en relación a la glucogenosis; sin embargo en nuestro país la información sobre esta patología es escasa. Por ésta razón, se consideró de interés mostrar los resultados de este trabajo elaborado en un hospital pediátrico de referencia de la zona occidente del país, como lo es nuestro hospital.

En nuestro estudio se incluyeron 19 pacientes con glucogenosis, que acuden normalmente al servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de la Unidad de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

De este grupo de pacientes predominó el sexo masculino en once de ellos que equivale al 58% de la muestra, sin embargo no se encontró predominancia del sexo estadísticamente significativa, lo que va acorde a lo publicado en la literatura. <sup>(4)</sup>

Se observó que al momento del diagnóstico el grupo etario predominante fueron los lactantes, condición similar a lo reportado en otras series de pacientes con ésta patología, sobre todo en países desarrollados, en donde se menciona que los individuos afectados, por lo general acuden al hospital en el primer año de vida, en especial para los tipos I y III. <sup>(60)</sup> Al momento actual la mayoría de los pacientes pertenecen al grupo etario de preescolares y escolares.

Se considera que la glucogenosis puede estar presente en cualquier grupo étnico, siendo la tipo I más común en judíos askenazi, mormones, mexicanos y de ascendencia china. <sup>(60)</sup>

En nuestro estudio, el lugar de origen de los pacientes incluidos muestra predominio en el estado de Jalisco, y en menor proporción a los estados de Michoacán y Sinaloa; esto considerando que el hospital atiende solo la zona occidente del país.

Se observó que el 37% de los pacientes cuentan con antecedentes familiares de glucogenosis, que incluyen hermanos, tíos y primos; aunque no es estadísticamente significativo, es un dato llamativo, dado que es una enfermedad autosómica recesiva. Sin embargo podría ser mayor este porcentaje si se realiza tamizaje a toda la familia.

Respecto a las características clínicas, se observaron tres de forma predominante tanto al diagnóstico como en la última valoración: la hepatomegalia (inicial en 90%, a la última valoración 79%), talla baja siendo de forma inicial 47% y a la última valoración 53% y las manifestaciones musculares de forma inicial el 16% y a la última valoración en 5%.

Se describe en la literatura que los pacientes con un adecuado control metabólico, en su mayoría no desarrollen complicaciones, o en caso de estar presentes algunas puedan mostrar regresión.<sup>(10,11)</sup> Lo cual nos hace inferir que los pacientes en nuestro grupo de estudio requieren ajustes por medio de educación, manejo en la dieta y farmacológico, apoyo por psicología para aceptación de su enfermedad.

Refiriéndonos a las características bioquímicas al diagnóstico coinciden con las características que se refieren para establecer la sospecha de ésta entidad: pero se observa que persisten, lo cual no es lo ideal. Incluso con un perfil bioquímico que puede poner en peligro la vida.<sup>(3, 60)</sup>

Observamos en los pacientes con glucogenosis tipo I, que de 6 de 7 pacientes, los cuales representan el 86%, cursan con hipeuricemia, dato que nos obliga a investigar la presencia de tubulopatía, condición asociada a este tipo de enfermedad.<sup>(4)</sup>

En relación a las características histológicas, es de suma importancia comentar el estudio realizado por McAdams en 1974 donde ya desde esa época se consideró establecer las diferencias clínicas, bioquímicas e histológicas de los niños con glucogenosis, estas últimas son las que han servido de referencia a nivel mundial, para categorizar los hallazgos en las biopsias hepáticas de estos

pacientes y lo más trascendente es que los autores en este trabajo realizaron determinación enzimática para poder establecer el diagnóstico de certeza de cada uno de los tipos de esta patología, logrando establecer una excelente correlación de los datos clínicos, bioquímicos e histológicos, generando así la posibilidad de establecer el posible tipo de glucogenosis en los casos en lo que no sea posible realizar la determinación enzimática.

Los hallazgos histológicos coinciden con lo reportado con el autor previamente mencionado, documentando el hallazgo de patrón en mosaico en el 100% de las muestras estudiadas, a continuación con el 66% la presencia de fibrosis ya sea portal o con formación de septos, glucogenización nuclear en el 55% y por último con el mismo porcentaje la presencia de esteatosis con macro o micro vacuolas.

Respecto a la comparación de los hallazgos histológicos en nuestro grupo con lo reportado en la literatura coincidimos acorde al tipo en:

Glucogenosis del tipo I, en alteraciones histológicas en un 75%

Glucogenosis tipo III, en 75% de las características

Glucogenosis tipo VI, 100% de coincidencia con las características

Glucogenosis tipo IX, congruentes en un 50% de los hallazgos

Los hallazgos previos coinciden en alta proporción con lo reportado, sin embargo la limitante es que sólo se encontraron las biopsias de 9 pacientes.

Considerando uno de los objetivos principales de este trabajo fue que al conjuntar toda la información que se mencionó previamente, se pudiera establecer con alta probabilidad y sin determinación enzimática el tipo de glucogenosis de los pacientes incluidos en este estudio. Encontrando que los tipos de glucogenosis más frecuentes del grupo de 9 pacientes que incluían tanto hallazgos clínicos bioquímicos e histológicos fueron el tipo I con 4 pacientes, el tipo III con 3 pacientes el tipo VI y IX con un paciente cada uno.

Tomando en cuenta solo los hallazgos clínicos y bioquímicos se incluyó el resto de la muestra (10 pacientes) y se encontró que 4 pacientes pertenecían al tipo III, tres pacientes al tipo I y los últimos 3 al tipo IX.

Se observó de forma predominante el tipo I, mostrando como características la presentación en el primer año de vida con hipoglucemia en ayuno, hepatomegalia, retraso del crecimiento, talla baja, fascies tipo muñeca, datos relacionados con hipoglucemia como debilidad muscular y convulsiones, algunos de ellos con antecedentes de moretones y epistaxis, bioquímicamente con transaminasemia leve, hiperlactatemia, acidosis, hiperuricemia e hipertrigliceridemia, convulsiones, nefromegalia, tal como lo reporta la literatura.

Seguidas en frecuencia por la glucogenosis tipo III y tipo IX; como mencionan Heller y Chen en los estudios previos, refiriendo que los tipos I, III y IX representan el 80% de las enfermedades por almacenamiento de glucógeno hepático.<sup>(3,60)</sup>

El tipo III se consideró de acuerdo a la afectación hepática y/o muscular, con enfermedad hepática predominante en la infancia, hepatomegalia, hipoglucemia aunque menos marcada respecto al tipo I, hiperlipidemia, retraso del crecimiento, elevadas concentraciones de CPK, el desgaste muscular es lentamente progresivo.<sup>(60)</sup>

El tipo IX se consideró en base a hepatomegalia, hipoglucemia cetocica, estos síntomas son relativamente leves, presentación hepática o muscular con dolor muscular, debilidad o intolerancia al ejercicio, además que los síntomas pueden disminuir lentamente con la edad.<sup>(60)</sup>

Al momento actual no se tiene diagnóstico de pacientes con glucogenosis tipo II, conocida como enfermedad de Pompe.

Ozen, Weinstein y otros autores mencionan que no establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento efectivo pueden ocurrir complicaciones a largo plazo que incluyen afectación de la talla, retraso del crecimiento y desarrollo motor,

desarrollo de adenomas hepáticos, mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, disfunción renal, pancreatitis, colelitiasis, aterosclerosis temprana.

Las complicaciones observadas con mayor frecuencia en los pacientes que se incluyeron en este estudio fue la talla baja, seguida de infiltración miocárdica adenoma hepático, disfunción renal, choque séptico y muerte; cabe mencionar que las últimas tres se presentaron en una misma paciente.

Concluyendo, los hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos encontrados en el grupo de pacientes con glucogenosis no difieren de los reportados en la literatura nacional e internacional.

En nuestra población de estudio una alteración bioquímica importante es que el 42% tuvieron hiperuricemia, de los cuales la mayoría corresponde a la tipo I, lo que requiere ampliar pruebas para evaluar la presencia de disfunción tubular proximal que puede llevar a insuficiencia renal crónica.

La importancia de este estudio es haber logrado categorizar a cada uno de ellos con un tipo de glucogenosis, y algunos de ellos reclasificar, ya que algunos de ellos estaban prácticamente como tipo I; y que a pesar de no tener una determinación enzimática la probabilidad de que no pertenezcan a los tipos específicos de glucogenosis que se asignaron es relativamente muy baja.

La persistencia de hepatomegalia, talla baja y las alteraciones bioquímicas expresadas como transaminasemia, hipertrigliceridemia, hiperlactatemia, acidosis y elevación de CPK nos hablan que no tienen un control metabólico adecuado, encontrándose 13 pacientes (68%) en descontrol y 32% parcialmente controlados; lo cual favorece el riesgo de complicaciones evidentes en este grupo.

Lo anterior nos da la oportunidad de realizar intervenciones terapéuticas, entre las que se incluyen educación, manejo dietético y/o farmacológico y un manejo multidisciplinario.

Esto permitirá evitar complicaciones, brindar una mejor atención, actualizar y unificar criterios de diagnóstico y tratamiento, que se traducirá en una mejor calidad de vida del paciente y su familia y como grupo y servicio de gastroenterología seguir siendo un centro de referencia en la zona occidente del país.

## IMPLICACIONES Y PROPUESTAS

Se requiere actualizar guías de seguimiento y manejo del paciente con glucogenosis de forma interna, con las siguientes recomendaciones:

-Algoritmo con datos clínicos y bioquímicos en cada nuevo paciente para tratar de categorizar.

-Se requiere apoyo por el servicio de nutrición para cálculos de carbohidratos y proteínas en polvo para lograr adecuar dosis, sobre todo en la tipo III.

-Se entregarán anexos con hojas de materiales que deben tener al alcance los pacientes (bascula, glucómetro, etc.), la cual se irá perfeccionando acorde a las necesidades.

-Se recomienda hospitalizar al paciente una vez por año, para realizar pruebas y valorar ajustes en el tratamiento, evitando sobrepasar el manejo con carbohidratos o limitar proteínas.

-Recomendar la evaluación de la función tubular y/o evaluación por nefrología. Medición del factor de Von Willebrand por diátesis hemorrágica.

Continuar con esta línea de investigación para realizar otros trabajos con un rigor metodológico más estricto en el sentido de ofrecer un tratamiento nutricional específico de acuerdo a cada tipo de glucogenosis y observar los cambios hacia la mejoría tanto en las características clínicas, bioquímicas y la presencia de complicaciones, tamizaje a familiares, estudio comparativo para biopsias hepáticas para determinar tipo.

Incluir el reporte individual de las conclusiones de éste estudio. Anexar las guías rápidas, pruebas requeridas en el paciente con sospecha de glucogenosis, guías de seguimiento de acuerdo al tipo, guía de indicaciones médicas.

De forma personal, realizar la presentación en congreso nacional de gastroenterología 2017 y congreso de la NASPGHAN.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kim JA, Kim JH, Lee BH, Kim GH, Shin YS, et.al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of Glycogen Storage Type IX in a Child with Asymptomatic Hepatomegaly. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18:138-143.
2. Nalin T, Venema K, Weinstein DA, De Souza CF, Perry ID, Van Wandelen MT, 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. *J Inher Metab Dis.* 2015;38:529–536.
3. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *JPGN.* 2008; 47: 15-21.
4. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr.* 2015;4:240-248.
5. Lee PJ, Bhattacharya K. *Glycogen Storage Diseases.* Oxford: Oxford University Press, 2013. Available online: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199204854.001.1/med-9780199204854>.
6. Roach PJ. Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med.* 2002; 2: 101-120.
7. Kishnani PS, Koeberl d, Chen YT. Part 7:Carbohydrates. Chapter 71: Glycogen Storage Diseases. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein,Kinzler, Antonarakis & Ballabio, editors. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* Maryland: MacGraw-Hill
8. O' zen H. Glycogen storage diseases. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2541–53.
9. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Endocr Metab Disord.* 2003;4:95–102.



10. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Deeksha S, Boney A, 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:e1
11. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010; 12: 446-463.
12. L'hermine-Coulomb A, Beuzen F, Bouvier R, Rolland MO, Froissart R, Menez F, et al. Fetal type IV glycogen storage disease: clinical, enzymatic, and genetic data of a pure muscular form with variable and early antenatal manifestations in the same family. *Am J Med Genet A.* 2005; 139:118-122.
13. Maichele AJ, Burwinkel B, Maire I, Sovik O, Kilimann MW. Mutations in the testis/liver isoform of the phosphorylase kinase gamma subunit (PHKG2) cause autosomal liver glycogenosis in the gsd rat and in humans. *Nat Genet.* 1996; 14:337–340.
14. Dagli AI, Weinstein DA. Glycogen storage disease type VI. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Rolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®*[Internet], Seattle, Seattle (WA): ;1993-2014.
15. Goldstein J, Austin S, Kishnani P, et al. Phosphorylase kinase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K Editors. *GeneReviews®* [Internet], University of Washington, Seattle, Seattle (WA): Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
16. McAdams AJ, Hug G, Bore KE. Glycogen storage disease, types I to X. Criteria for morphologic Diagnosis. *Hum Pathol.* 1974;5:463–487.
17. Jevon GP, Finegold MJ. Reliability of histological criteria in glycogen storage disease of the liver. *Pediatric Pathology.* 1994;14: 709-721.

18. Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11:155–73.
19. Lee PJ, Bhattacharya K. *Glycogen Storage Diseases.* Oxford: Oxford University Press, 2013. Available online: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199204854.001.1/med-9780199204854>
20. Laberge AM, Mitchell GA, van de Werve G, Lambert M. Long-term follow-up of a new case of liver glycogen synthase deficiency. *Am J Med Genet A.* 2003; 120: 19-22.
21. Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab.* 2006; 87: 284-288.
22. Van Schaftingen E, Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J.* 2002; 362: 513-532.
23. Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL, Weinstein DA, Bach G, Abeliovich D, et.al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet A.* 2004; 129: 162-164.
24. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002;2:121–43.
25. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1: S20-S34.
26. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood.* 2014;123: 2843-53.

27. Saltik-Temizel IN, Kocak N, Ozen H, Yuce A, Gurakan F, Demir H. Inflammatory bowel disease-like colitis in a young Turkish child with glycogen storage disease type 1b and elevated platelet count. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 180-182.
28. 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.
29. Muhlhausen C, Schneppenheim R, Budde U, Merkel M, Muschol N, Ullrich K, et al. Decreased plasma concentration of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 945-950.
30. Lee PJ, Dalton RN, Shah V, Hindmarsh PC, Leonard JV. Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:705-10.
31. Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med.* 2002; 2: 167-175.
32. Van Hoof F, Hers HG. The subgroups of type 3 glycogenosis. *Eur J Biochem.* 1967;2:265-270.
33. Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, et al. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol.* 2007;46:492-498.
34. DiMauro S, Spiegel R. Progress and problems in muscle glycogenoses. *Acta Myol.* 2011;30:96-102.
35. Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Chen YT. Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features. *J Inherit Metab Dis.* 1992;15: 869-881.

36. Clayton PT. Diagnosis of inherited disorders of liver metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:135–146.
37. Cosme A, Montalvo I, Sánchez J, Ojeda E, Torrado J, Zapata E, Bujanda L, et.al. Type III glycogen storage disease associated with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(10):622-5.
38. Moses SW, Wanderman KL, Myroz A, Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatrics.* 1989;148:764–766.
39. Moses SW, Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med.* 2002; 2: 177-188.
40. Grunfeld JP, Ganeval D, Chanard J, Fardeau M, Dreyfus JC. Acute renal failure in McArdle's disease. Report of two cases. *N Engl J Med.* 1972; 286: 1237-1241.
41. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 113:171-6.
42. Bali D, Goldstein JL, Fredrickson k, Rehder C, Boney A, Austin S, et.al. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. *Mol Genet Metab.* 2014; 111: 309–313.
43. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, et.al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab.* 2007; 92:88–99.
44. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome--a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med.* 2002;2:213-27.

45. Moraru E<sup>1</sup>, Cuvinciuc O, Antonesei L, Mihaila D, Bozomitu L, Rusu T, et.al. Glycogen storage disease type I--between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(1):47-51.
46. Yepes NL, Henao Roldan C, Mesa Valencia DC, Sepulveda Hincapié ME. Modificación del almidón de maíz y sus efectos en el tratamiento de niños con glucogenosis. *Gastrohnutp.* 2012; 14: 6-10.
47. Wolfsdorf JI<sup>1</sup>, Ehrlich S, Landy HS, Crigler JF Jr. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type 1 glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:587-92.
48. Preisler N<sup>1</sup>, Laforet P, Madsen KL, Hansen RS, Lukacs Z, Ørngreen MC, et.al. Fat and carbohydrate metabolism during exercise in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2012;107:462-8.
49. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, et.al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1272–1276.
50. Nagasaka H<sup>1</sup>, Chiba H, Hui SP, Takikawa H, Miida T, Takayanagi M, et.al. Depletion of high-density lipoprotein and appearance of triglyceride-rich low-density lipoprotein in a Japanese patient with FIC1 deficiency manifesting benign recurrent intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:96-105.
51. Amalfitano A<sup>1</sup>, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, et.al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med.* 2001;3:132-8.
52. Yekeler E<sup>1</sup>, Dursun M, Emeksiz E, Akkoyunlu M, Akyol Y, Demir F, et.al. Prediction of premature atherosclerosis by endothelial dysfunction and increased intima-media thickness in glycogen storage disease types Ia and III. *Turk J Pediatr.* 2007;49:115-9.

53. Lucchiari S<sup>1</sup>, Pagliarani S, Salani S, Filocamo M, Di Rocco M, Melis D, et.al. Hepatic and neuromuscular forms of glycogenosis type III: nine mutations in AGL. *Hum Mutat.* 2006 Jun;27(6):600-1.
54. Demo E<sup>1</sup>, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, et.al. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol.* 2007;46:492-8.
55. Mundy HR<sup>1</sup>, Williams JE, Lee PJ, Fewtrell MS. Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:418-23.
56. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc.* 1993;93:1423-30.
57. Vissing J<sup>1</sup>, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med.* 2003;349:2503-9.
58. Selby R<sup>1</sup>, Starzl TE, Yunis E, Brown BI, Kendall RS, Tzakis A. Liver transplantation for type IV glycogen storage disease. *N Engl J Med.* 1991;324:39-42.
59. Kim JA, Kim JH, Lee BH, Kim GH, Shin YS, et.al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of Glycogen Storage Type IX in a Child with Asymptomatic Hepatomegaly. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18:138-143.
60. Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Translational Science of Rare Diseases.* 2016; 1: 45–72.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Cronograma de actividades

Actividad	2016			2017
	Enero a Abril	Mayo a Agosto	Septiembre a diciembre	Enero a Febrero
Elaboración del Protocolo	X	X		
Presentación al Comité			X	
Recolección y Captura de Datos			X	X
Análisis de la Información				X
Presentación de Resultados y Conclusiones				X
Elaboración de la Tesis				X
Publicación de la Tesis				X

## Anexo 2. Hoja de recolección de datos

### Hoja de Recolección de Datos

#### Datos generales

Fecha	Sexo
Nombre	NSS
Lugar de Origen	Antecedentes Familiares de Glucogenosis
Edad al diagnóstico	Edad actual
Fecha de Nacimiento	Teléfono
Fecha de Biopsia	Folio

#### Datos Clínicos

	Peso	Talla	PC	Estado Nutricio
Inicial				
Actual				
	Fascie característica	GSD I	GSD III	Convulsiones
Inicial				
Actual				
	Retraso del crecimiento	Talla Baja	Hepatomegalia	Esplenomegalia
Inicial				
Actual				
	Miopatía	Alteración de la marcha	debilidad	Hiporreflexia
Inicial				
Actual				
	Xantomas	Infecciones frecuentes	Sangrado	Fracturas
Inicial				
Actual				



## Complicaciones

Adenomas	Carcinoma	Enterocolitis
Cirrosis	Osteoporosis	Disfunción renal
Pancreatitis	Gota	Afección cardíaca

## Datos Bioquímicos

	Hipoglucemia	Anemia	Plaquetopenia	Leucopenia
Inicial				
Actual				
	Neutropenia	TP alargado	TPT alargado	
Inicial				
Actual				
	Elevación TGO	Elevación TGP	Elevación GGT	Hipercolesterolemia
Inicial				
Actual				
	Hipertrigliceridemia	Hiperuricemia	Acidosis	Hiperlactatemia
Inicial				
Actual				
	Cetonuria	Elevación CPK	AFP	Urea
Inicial				
Actual				
	Creatinina	Perfil tiroideo		Cinética de Fe
Inicial				
Actual				

## Datos Histológicos

PAS	PAS- Diastasa	Esteatosis con microvacuolas
Patrón lobular uniforme	Patrón en mosaico	Hepatocitos esmerilados
Glucogenización nuclear	Fibrosis	Esteatosis con microvacuolas

**Anexo 3.**

**LISTA DE PACIENTES CON GLUCOGENOSIS**

	Nombre	NSS	Tipo de GSD pble	Folio Biopsia	Fecha Biopsia	Teléfono
1	Arellano Doño César Shaiel	0402 82 0005 3M2003OR	IX	No tiene		3339541842
2	Arellano Doño Fernando Jasiel	0402 82 0005 3M2007OR	IX	9773-06	11/Julio/ 2006	3339541842
3	Contreras Hernández Alondra Monserrat	0498 83 2313 3F2009OR	I	14,507	14/Oct/2 015	Casa: 36071717 Celular: 3314 571031
4	Coronado Luna Ulises de Jesús	5491 74 3607 3M2012OR	III	11578-13	06/08/20 13	
5	García García José Eduardo	5303 86 1065 3M2009OR	I	9362-12	Julio/20 10	044 352 112 0448
6	González Frías Danna Paola	0497 80 5359 3F2014OR	III	306	Diciemb re/2015	3314580277 (Mamá Celina Frias) 3317876718 (Julio González)
7	León Hernández Ana	5395 66 0033 3F2001OR	Ib	21347-01		4443 21 7032 4443 32 34319
8	Martín Navarro Ana Paola	5687 66 3746 3F 1999OR	III	302-01	2001	Casa: 36205700 Cel mamá: 044 3338 99 1719
9	Martínez Madrid Jorge Alexis	0409 89 7370 3M2012OR  0401 75 0748 3M2012OR	VI	16826-13		3310251851
10	Padilla Ruiz Judith	7506 888942 3F 2010OR	I	15962-11	28/Oct/2 011	3911011861 (Abuelo: 3334770798)
11	Plascencia Díaz Jonathan Higinio	5494 70 1313 3M2004OR (Previo 0400 70 0476 3M04OR)	IX	2109	07/Feb/ 2006	Mamá: 372109 8680 Papá: 3334770798)
12	Plascencia Díaz José Reyes	5494 70 1313 3M2005OR	IX	2109-06, 1816-08	Febrero/ 2008	01 378 78 13 580 Cel mamá: 3781098680 Cel. Papá: 3781122140
13	Rivera Andrade Enrique de Jesús	0403 80 4851 3M2013OR	III	6709-15		Casa: 3292 53296
14	Rivera Andrade Javier Román	0403 80 4851 3M2014OR	III	No tiene		Casa: 3292 53296

15	Torres Martínez Eduardo Otoniel	5312 83 0610 3M10OR	III	8734-13	2013	45210948610
16	Torres Murguía Valentina	0404 85 2562 3F2015OR	Ib	13143-15	17/Sept/ 2015 Finada	Casa: 3651 7491 Mamá: 3314440644
17	Uribe Ramírez Katherine Esmeralda	0412 95 9855 3F2015OR	I	8531-16	13/Junio /2016	
18	Villareal Portillo Melanie Esthepania	2307 88 5530 3F2005OR	I	17619-07	2008	6673 17 5523
19	Zaragoza Oldendorff Alberto Iñaki	0492 76 1655 3M2006OR	III	2973-09	25/Feb/ 2009	Mamá: 31205627 Celular: 044 3312099983

**Anexo 4.**

**AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO A SOLICITAR ANTE SOSPECHA DE  
GLUCOGENOSIS**

<b>Glucemia</b>	<b>Biometría Hemática Completa</b>	<b>Pruebas de Función hepática</b>
<b>Estudio de coagulación</b>	Perfil Lipídico: Colesterol, triglicéridos	Enzimas musculares: CPK, CPK-MB
<b>Ácido úrico</b>	EGO (cuerpos cetónicos)	Lactato
<b>Química sanguínea</b>	Alfafetoproteína	Perfil Tiroideo
<b>Gasometría</b>	Cinética de hierro	
<b>Factor de Von Willebrand</b>	US abdominal	En caso de hiperuricemia: electrolitos urinarios, cuantificar proteinuria, depuración de creatinina

Anexo 5.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LAS GLUCOGENOSIS**

TIPO	I	III	IV	VI	IX
Hipoglucemia (ayunas)	Sí. Grave (<45 mg/dl)	Sí (menos severa que tipo I)	No	No (Puede ocurrir con el ayuno prolongado)	No (De presentarse con ayuno prolongado, es menos severa)
Ácido láctico	++	+	No	No (Puede haber elevación postprandial)	No (Puede haber elevación postprandial)
Hiperlipidemia	Sí	Sí	No	+/-	+/-
Colesterol	++	++	++		
Triglicéridos	+++	+ ó Normal		Normal	Normal
Ácido úrico	+	Normal	Normal	Normal	Normal
Acidosis	No	Sí	No	+/- / Sí	+/- / Sí
Cetonuria	No	Sí	No	+/- / Sí	+/- / Sí
Transaminasemia	+	++ (>500 U/L) (>20 veces)	++	+	+
CPK	Normal	+	Normal	+ ó Normal	+ ó Normal
Afectación muscular	No	Sí	No	Sí (Hipotonía)/ No	Sí / No
Afectación renal	Sí	No	No	No	No
Nefromegalia	+	No			
Afectación cardíaca	No	Sí	Sí / No	No	No
Síntomas Gastrointestinales	-	-	-	-	Sí
TP			TP prolongado		
GGT			+		
Diátesis hemorrágica	+	No	-	-	-

## Anexo. 6 Indicaciones médicas para pacientes con glucogenosis

### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNO IMSS

#### INDICACIONES MÉDICAS GLUCOGENOSIS TIPO I

##### EQUIPO

- ✚ Contar con un glucómetro del tipo Freestyle de Abbot (ya que este no interfiere con el lactato)
- ✚ Bascula para pesar en gramos maicena y proteína
- ✚ Libreta para el control o registro de glucemias capilares (destroxtix)
- ✚ Botecitos con tapadera (tipo tuperware)pequeños para guardar la maicena y proteína y llevarlos consigo a la escuela o calle
- ✚ Gel de glucosa ( en caso de hipoglicemias puede untarse el dedo y comerla)
- ✚ Snakcs en su bolsillo
- ✚ Llevar siempre a la mano hoja de recomendaciones en caso de una urgencia



## MEDICIONES DE RUTINA

- ✚ Realizar mediciones nocturnas y durante el día, o cuando lo note decaído, pálido, sudoroso, con dolor de cabeza o crea que le bajo la glucosa (azúcar), registrar en la libreta de control y acudir con la libreta a la consulta.
- ✚ Mantener glucemias arriba de 70 mg/dl
- ✚ Acudir a consulta con resultado de mediciones de BH, QS, PFH, ácido úrico, lactato, gasometría venosa, colesterol, triglicéridos, USG hepático en cada consulta médica.

## ALMIDON

- ✚ Ofrecer almidón de maíz crudo (Maizena®) con agua, a una dilución 1 gr de maicena a 2-3 ml de agua a temperatura ambiente
- ✚ La maicena debe ser de caja, NO a granel.
- ✚ La Maizena® se puede introducir antes de la edad de dos años.
- ✚ Es importante introducir de forma paulatina el tratamiento con almidón de maíz, utilizando concentraciones crecientes a medida que avanza el tratamiento, con el objeto de “madurar” el sistema enzimático del páncreas.



Edad	Almidón de maíz	Frecuencia
Lactantes Preescolares	- 1.6 gr/Kg	Cada 3-4 horas
Escolares, adolescentes y adultos	1.7-2.5 gr/kg	Cada 4-5 horas

## Glycosade

Sustituto de almidón de maíz crudo que permite espaciar más los tiempos de ingestión, especialmente durante el horario nocturno.



## ALIMENTACION

- ✚ Evitar el ayuno
- ✚ Alimentación cada 3-4 horas en lactantes y preescolares, cada 4-5 horas a partir de los escolares, incluso por la NOCHE con el fin de evitar hipoglucemias.
- ✚ Comidas con alto contenido de hidratos de carbono complejos (preferentemente los más altos en fibra), uniformemente distribuido en 24 horas.
- ✚ Se sugiere que tanto la sacarosa (fructosa y glucosa) y la lactosa (galactosa y glucosa) deben limitarse o evitarse.
- ✚ Una vez que el bebé es capaz de dormir más de 3-4 horas a la vez, una opción es continuar despertando al bebé cada 3-4 horas para ofrecer alimentación y monitorear la glucemia o utilizar la alimentación gástrica durante la noche.
- ✚ La tasa de alimentación continua por sonda se calcula para proporcionar una velocidad de infusión de glucosa de 8 a 10 mg de glucosa / kg / min durante la infancia y 4-8 mg de glucosa / kg / min en niños mayores.
- ✚ La alimentación complementaria es introducido a lo largo de la línea de tiempo normal entre los 4 y 6 meses de edad.

Alimentos Permitidos	Alimentos Prohibidos
<b>Almidones precocinados</b> (arroz y maíz)	Frutas incluyendo zumos
<b>Carne de res y cerdo</b>	Lácteos
<b>Pollo</b>	Edulcorantes con lactosa
<b>Pescado</b>	Mermeladas de frutas prohibidas
<b>Clara de huevo</b>	Sorbitol en jarabe
<b>Pepino y Jícama</b>	No bebidas edulcoradas con azúcar
<b>Fórmula de soya o sin lactosa</b>	
<b>Cereales.</b> Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz.	
<b>Todas las pastas manufacturadas sin leche:</b> fideos, macarrones,	



espagueti, tortitas, palomitas de maíz sin mantequilla

### **Aceites vegetales.**

### **Verduras:**

Calabaza, chicharos, coliflor, coles de Bruselas, apio, col, lechuga, tomate, champiñón, rábano, zanahoria, cebolla, brócoli, pepino, papa, espinacas.

## **APORTES NUTRICIONALES**

<b>Carbohidratos</b>	<b>Proteínas</b>	<b>Lípidos</b>
<b>61%</b>	<b>10%</b>	<b>29%</b>

## **SUPLEMENTOS**

- ✚ Un multivitamínico completo con minerales más suplementos de calcio y vitamina D (calcio 500 a 1000 mg/día, vitamina D3 400 a 800 UI/día) es esencial en niños mayores.
- ✚ Proteína (proteínx de PISA), la ideal es la unjury.



## **COLACIONES**

- ✚ Ofrecer colaciones con jicama o pepino entre los alimentos.

## **SNACKS** (cuando sale fuera, en la escuela)

- ✚ Atún, Brócoli, Pepino, Jícama, Huevo

### **KIT DE EMERGENCIAS** (en caso de que le baje el azúcar)

- + Glucosa en gel (Dex4) dar una probadita con un dedo
- + Polímeros de glucosa de preparación comercial en tabletas de glucosa para diabéticos

### **EN CASO DE HOSPITALIZACIÓN o POR OTRO MOTIVO LLEGUE A URGENCIAS**

- + NO administrar solución Hartmann ni Ringer lactato, NO glucagón.
- + NO suspender soluciones intravenosas con glucosa de forma súbita.
- + En caso de requerir cirugía: valorar los tiempos de sangrado y la adhesividad plaquetaria antes de la cirugía por cirujano y anestesiólogo. Hospitalizar un día previo.
- + Si los resultados de plaquetas y pruebas de coagulación son anómalos, debe instaurarse nutrición enteral continua la semana previa a la cirugía o administrar glucosa intravenosa las 24 o 48 horas previas a la cirugía para disminuir el riesgo de sangrado.
- + En caso de vómitos puede darse ondansetrón o dramamine o ibuprofeno

### **MEDICAMENTOS PROHIBIDOS**

Tylenol (acetaminofen)	Amoxicilina clavulanato	con Eritromicina
Insulina	Robitussin clorfenamina, dextrometorfano)	Mucinex (guaifenesina)

### **ACUDIR A URGENCIAS EN CASO DE:**

- + Fiebre, Diarrea, Vómitos o que no tenga tolerancia a alimentos vía oral por una infección

### **ANTIBIOTICOS PERMITIDOS**

Amoxicilina (sola)	Azitromicina	Ciprofloxacino	Vancomicina
Keflex (cefalexina)	Clindamicina	Aciclovir	

### **EN CASO DE NEUTROPENIA (GSD Ib)**

- ✚ Valorar administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que puede restaurar las funciones mieloides.
- ✚ Dosis 3 mg/kg de peso/día, ambas por vía subcutánea.

***“Un buen manejo de la dieta reduce al mínimo las alteraciones metabólicas de la enfermedad y disminuye el riesgo de complicaciones a largo plazo”***

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNO IMSS

INDICACIONES MÉDICAS GLUCOGENOSIS TIPO III

EQUIPO

- ✚ Contar con un glucómetro del tipo Freestyle de Abbot (ya que este no interfiere con el lactato)
- ✚ Bascula para pesar en gramos maicena y proteína
- ✚ Libreta para el control o registro de glucemias capilares (destroxtix)
- ✚ Botecitos con tapadera (tipo tuperware)pequeños para guardar la maicena y proteína y llevarlos consigo a la escuela o calle
- ✚ Gel de glucosa ( en caso de hipoglicemias puede untarse el dedo y comerla)
- ✚ Snakcs en su bolsillo
- ✚ Llevar siempre a la mano hoja de recomendaciones en caso de una urgencia



## MEDICIONES DE RUTINA

- ✚ Realizar mediciones nocturnas y durante el día, o cuando lo note decaído, pálido, sudoroso, con dolor de cabeza o crea que le bajo la glucosa (azúcar), registrar en la libreta de control y acudir con la libreta a la consulta.
- ✚ Mantener glucemias arriba de 70 mg/dl
- ✚ Acudir a consulta con resultado de mediciones de BH, QS, PFH, ácido úrico, lactato, gasometría venosa, colesterol, triglicéridos, USG hepático en cada consulta médica.

## ALMIDON

- ✚ Ofrecer almidón de maíz crudo (Maizena®) con agua, a una dilución 1 gr de maicena a 2-3 ml de agua, la maicena debe ser de caja, NO a granel.



Edad	Almidón de maíz	Frecuencia
Lactantes Preescolares	- 1.6 gr/Kg	Cada 3-4 horas
Escolares, adolescentes y adultos	1.7-2.5 gr/kg	Cada 4-5 horas

## ALIMENTACION

- ✚ Evitar el ayuno
- ✚ Alimentación cada 3-4 horas en lactantes y preescolares, cada 4-5 horas a partir de los escolares, incluso por la NOCHE con el fin de evitar hipoglucemias.
- ✚ Comidas con alto contenido de hidratos de carbono complejos (preferentemente los más altos en fibra), uniformemente distribuido en 24 horas.
- ✚ Reducir azúcares simples.
- ✚ La sacarosa, fructosa y lactosa no están restringidas.

- ✚ Una vez que el bebé es capaz de dormir más de 3-4 horas a la vez, una opción es continuar despertando al bebé cada 3-4 horas para ofrecer alimentación y monitorear la glucemia o utilizar la alimentación gástrica durante la noche.
- ✚ La alimentación complementaria es introducido a lo largo de la línea de tiempo normal entre los 4 y 6 meses de edad.
- ✚ La ingestión de proteínas debe ser aumentado, especialmente en niños con miopatía.
- ✚ Se recomienda dar alimentaciones ricas en proteínas al menos 3 veces al día, de preferencia leche, carnes magras, pescado, pollo, pavo, yogurt descremado, leguminosas, clara de huevo.
- ✚ El uso de grasas poliinsaturadas puede ser útil para reducir la hipercolesterolemia.

Alimentos Permitidos	Alimentos Prohibidos
Almidones precocinados (arroz y maíz)	
Carne de res, cerdo, pollo y pescado	
Clara de huevo	
Pepino y Jícama	
Lácteos	
Frutas, zumos, mermeladas	
Cereales. Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz.	
Pastas manufacturadas: fideos, macarrones, espagueti, tortitas, palomitas de maíz sin mantequilla	
Aceites vegetales.	
Verduras: Calabaza, chicharos, coliflor, coles de Bruselas, apio, col, lechuga, tomate, champiñón, rábano, zanahoria, cebolla, brócoli, pepino, papa, espinacas.	

## APORTES NUTRICIONALES

Carbohidratos	Proteínas	Lípidos
55 - 60%	10 - 15%	20 - 25%

## SUPLEMENTOS

- ✚ Un multivitamínico completo con minerales más suplementos de calcio y vitamina D es esencial en niños mayores.
- ✚ Proteína (proteínx de PISA), la ideal es la unjury.
- ✚ Suplementos de proteínas se pueden adicionar a las fórmulas infantiles (3 g/100 ml)

## COLACIONES

- ✚ Ofrecer colaciones con jicama o pepino entre los alimentos.

## SNACKS (cuando sale fuera, en la escuela)

- ✚ Atún, Brócoli, Pepino, Jícama, Huevo

## KIT DE EMERGENCIAS (en caso de que le baje el azúcar)

- ✚ Glucosa en gel (Dex4) dar una probadita con un dedo
- ✚ Polímeros de glucosa de preparación comercial en tabletas de glucosa para diabéticos

## EN CASO DE HOSPITALIZACIÓN o POR OTRO MOTIVO LLEGUE A URGENCIAS

- ✚ NO administrar solución Hartmann ni Ringer lactato, NO glucagón.
- ✚ NO suspender soluciones intravenosas con glucosa de forma súbita.
- ✚ En caso de requerir cirugía: valorar los tiempos de sangrado y la adhesividad plaquetaria antes de la cirugía por cirujano y anestesiólogo. Hospitalizar un día previo.
- ✚ Si los resultados de plaquetas y pruebas de coagulación son anómalos, debe instaurarse nutrición enteral continua la semana previa a la cirugía o administrar glucosa intravenosa las 24 o 48 horas previas a la cirugía para disminuir el riesgo de sangrado.
- ✚ En caso de vómitos puede darse ondansetrón o dramamine o ibuprofeno

## MEDICAMENTOS PROHIBIDOS

Tylenol (acetaminofen)	Amoxicilina clavulanato	con Eritromicina
Insulina	Robitussin clorfenamina,	(maleato Mucinex (guaifenesina)

dextrometorfano)

**ACUDIR A URGENCIAS EN CASO DE:**

- + Fiebre, Diarrea, Vómitos o que no tenga tolerancia a alimentos vía oral por una infección

**ANTIBIOTICOS PERMITIDOS**

Amoxicilina (sola)	Azitromicina	Ciprofloxacino	Vancomicina
Keflex (cefalexina)	Clindamicina	Aciclovir	

*“Un buen manejo de la dieta reduce al mínimo las alteraciones metabólicas de la enfermedad y disminuye el riesgo de complicaciones a largo plazo”*



# INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNO IMSS

### INDICACIONES MÉDICAS GLUCOGENOSIS TIPO IX

#### EQUIPO

- ✚ Contar con un glucómetro del tipo Freestyle de Abbot (ya que este no interfiere con el lactato)
- ✚ Bascula para pesar en gramos maicena y proteína
- ✚ Libreta para el control o registro de glucemias capilares (destroxtix)
- ✚ Botecitos con tapadera (tipo tuperware)pequeños para guardar la maicena y proteína y llevarlos consigo a la escuela o calle
- ✚ Gel de glucosa ( en caso de hipoglicemias puede untarse el dedo y comerla)
- ✚ Snakcs en su bolsillo
- ✚ Llevar siempre a la mano hoja de recomendaciones en caso de una urgencia



## MEDICIONES DE RUTINA

- ✚ Realizar mediciones nocturnas y durante el día, o cuando lo note decaído, pálido, sudoroso, con dolor de cabeza o crea que le bajo la glucosa (azúcar), registrar en la libreta de control y acudir con la libreta a la consulta.
- ✚ Mantener glucemias arriba de 70 mg/dl
- ✚ Acudir a consulta con resultado de mediciones de BH, QS, PFH, ácido úrico, lactato, gasometría venosa, colesterol, triglicéridos, USG hepático en cada consulta médica.

## ALMIDON

- ✚ Ofrecer almidón de maíz crudo (Maizena®) con agua una hora después de los alimentos, 3 veces al día, a una dilución 1 gr de maicena a 2-3 ml de agua.
- ✚ La maicena debe ser de caja, NO a granel.
- ✚ Al paso del tiempo o aumento de edad, las formas suelen ser más leves y requerir dosis más bajas de la Maizena®, pero deben de cualquier modo llevar tratamiento.
- ✚ El consumo de almidón de maíz durante la noche puede evitar una hipoglucemia durante el sueño.
- ✚ En niños mayores el almidón de maíz crudo puede mezclarse con proteína (proteínox de PISA), o la ideal unjury.



Edad	Almidón de maíz	Frecuencia
Lactantes	- 1.6 gr/Kg	Cada 3-4 horas
Preescolares		
Escolares, adolescentes y adultos	1.7-2.5 gr/kg	Cada 4-5 horas

## ALIMENTACION

- ✚ Evitar el ayuno
- ✚ Alimentación cada 3-4 horas en lactantes y preescolares, cada 4-5 horas a partir de los escolares, incluso por la NOCHE con el fin de evitar hipoglucemias.
- ✚ Comidas con alto contenido de hidratos de carbono complejos (preferentemente los más altos en fibra), uniformemente distribuido en 24 horas.
- ✚ Una vez que el bebé es capaz de dormir más de 3-4 horas a la vez, una opción es continuar despertando al bebé cada 3-4 horas para ofrecer alimentación y monitorear la glucemia.
- ✚ La alimentación complementaria es introducido a lo largo de la línea de tiempo normal entre los 4 y 6 meses de edad.

Alimentos Permitidos	Alimentos Prohibidos
<b>Almidones precocinados</b> (arroz y maíz)	
<b>Carne de res, cerdo, pollo y pescado</b>	
<b>Clara de huevo</b>	
<b>Pepino y Jícama</b>	
<b>Lácteos</b>	
<b>Frutas, zumos, mermeladas</b>	
<b>Cereales.</b> Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz.	
<b>Pastas manufacturadas:</b> fideos, macarrones, espagueti, tortitas, palomitas de maíz sin mantequilla	
<b>Aceites vegetales.</b>	
<b>Verduras:</b> Calabaza, chicharos, coliflor, coles de Bruselas, apio, col, lechuga, tomate, champiñón, rábano, zanahoria, cebolla, brócoli, pepino, papa, espinacas.	

## APORTES NUTRICIONALES

<b>Carbohidratos</b> <b>61%</b>	<b>Proteínas</b> <b>10%</b>	<b>Lípidos</b> <b>29%</b>
------------------------------------	--------------------------------	------------------------------

## COLACIONES

- ✚ Ofrecer colaciones con jicama o pepino entre los alimentos.

## SNACKS (cuando sale fuera, en la escuela)

- ✚ Atún, Brócoli, Pepino, Jícama, Huevo

## KIT DE EMERGENCIAS (en caso de que le baje el azúcar)

- ✚ Glucosa en gel (Dex4) dar una probadita con un dedo
- ✚ Polímeros de glucosa de preparación comercial en tabletas de glucosa para diabéticos

## EN CASO DE HOSPITALIZACIÓN o POR OTRO MOTIVO LLEGUE A URGENCIAS

- ✚ NO administrar solución Hartmann ni Ringer lactato, NO glucagón.
- ✚ NO suspender soluciones intravenosas con glucosa de forma súbita.
- ✚ En caso de requerir cirugía: valorar los tiempos de sangrado y la adhesividad plaquetaria antes de la cirugía por cirujano y anestesiólogo. Hospitalizar un día previo.
- ✚ Si los resultados de plaquetas y pruebas de coagulación son anómalos, debe instaurarse nutrición enteral continua la semana previa a la cirugía o administrar glucosa intravenosa las 24 o 48 horas previas a la cirugía para disminuir el riesgo de sangrado.
- ✚ En caso de vómitos puede darse ondansetrón o dramamine o ibuprofeno

## MEDICAMENTOS PROHIBIDOS

Tylenol (acetaminofen)	Amoxicilina clavulanato	con Eritromicina
Insulina	Robitussin clorfenamina, dextrometorfano)	(maleato Mucinex (guaifenesina)

## ACUDIR A URGENCIAS EN CASO DE:

- ✚ Fiebre, Diarrea, Vómitos o que no tenga tolerancia a alimentos vía oral por una infección

## ANTIBIOTICOS PERMITIDOS

Amoxicilina (sola)	Azitromicina	Ciprofloxacino	Vancomicina
Keflex (cefalexina)	Clindamicina	Aciclovir	

*“Un buen manejo de la dieta reduce al mínimo las alteraciones metabólicas de la enfermedad y disminuye el riesgo de complicaciones a largo plazo”*

MEXICO

**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **13 CI 14 039 254** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA  
JALISCO, JALISCO

FECHA **27/12/2016****M.C. YOLANDA ALICIA CASTILLO DE LEÓN****P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Características clínicas, bioquímicas e histológicas del pacientes con Glucogenosis de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-1302-65

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL