



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

### **CAMPO DE CONOCIMIENTO**

Ciencias de la Salud

### **CAMPO DISCIPLINARIO**

Epidemiología Clínica

### **TÍTULO DEL PROYECTO**

Efectividad de la proteína como fuente de energía alternativa en sustitución de energía proveniente de azúcares, frutas y lactosa en la homeostasis de glucosa y control metabólico en los pacientes pediátricos con glucogenosis tipo III del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **TESIS**

Para optar el grado de  
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

### **PRESENTA**

Magali Reyes Apodaca

### **TUTOR PRINCIPAL**

Dr. Miguel Klünder Klünder  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **COMITÉ DE TUTORAL**

Dr. Rodrigo Vázquez Frías  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Mara Medeiros Domingo  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Ciudad Universitaria, CDMX, agosto 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

*Planet Earth is blue and there's nothing I can do* 

## ÍNDICE

Antecedentes .....	4
Planteamiento del problema .....	14
Pregunta de investigación .....	16
Justificación .....	16
Hipótesis principal del estudio .....	16
Hipótesis secundaria .....	16
Objetivo general .....	17
Objetivos específicos .....	17
Objetivo secundario.....	17
Material y métodos .....	17
Población de estudio .....	17
Cálculo de tamaño de muestra .....	18
Criterios de inclusión .....	18
Criterios de exclusión .....	18
Criterios de eliminación .....	18
Descripción de las variables .....	18
Descripción general del estudio .....	21
Análisis estadístico.....	22
Aspectos éticos .....	23
Resultados .....	24
Discusión de resultados .....	41
Limitaciones del estudio .....	44
Conclusiones .....	45
Bibliografía .....	46

## I. Antecedentes

### *Introducción*

#### *Glucogenosis*

Las enfermedades por atesoramiento de glucógeno o glucogenosis (GSD, por sus siglas en inglés), son un conjunto de enfermedades hereditarias causadas por un déficit específico de una de las enzimas que intervienen en el metabolismo del glucógeno. Dependiendo del sitio de expresión de la enzima, se pueden clasificar en hepáticas y musculares, del mismo modo se tendrán datos clínicos y bioquímicos específicos de cada tipo.[1]

En 1929, von Gierke realizó la primera identificación histopatológica y clínica para estas enfermedades, la entidad presentaba afección en hígado y riñón, se dio a conocer con el nombre de enfermedad de von Gierke, actualmente conocida como GSD tipo I, posterior a esa primera descripción se fueron identificando los otros tipos de acuerdo a las diferencias clínicas y bioquímicas que presentan, de tal forma que a la fecha se conocen 16 tipos. [2]

#### *Metabolismo del glucógeno*

El glucógeno es la forma principal de almacenamiento de los hidratos de carbono en el cuerpo, es un polímero  $\alpha$ - D- glucosa que se almacena principalmente en hígado y músculo. El glucógeno muscular es una fuente disponible de glucosa para la glucólisis en el propio músculo, mientras que el glucógeno hepático sirve para el almacenamiento y exportación de glucosa así como para conservar la homeostasis de la misma en periodos de ayuno prolongado; en condiciones normales después de 12 o 18 horas de ayuno el glucógeno hepático se agota.[3]

El metabolismo del glucógeno se lleva a cabo mediante reacciones enzimáticas diversas que son desencadenadas por variaciones en las concentraciones de glucosa. La glucogenólisis es la ruptura de cadenas de glucógeno para la obtención de glucosa, mientras que la gluconeogénesis abarca todas las vías encargadas de convertir los precursores que no son hidratos de carbono, como grasas, proteínas y lactato, en glucosa o glucógeno, con esta reacción se cumplen las necesidades de glucosa cuando no hay suficiente cantidad proveniente de la dieta, y cada una de estas reacciones va desencadenada por una enzima específica que participa en la activación o inhibición del ciclo, estos procesos son indispensables para el entendimiento de la GSD.[3]

#### *Clasificación de las GSD*

Como anteriormente se ha mencionado, las GSD pueden clasificarse de acuerdo al sitio de expresión de la deficiencia enzimática, en el grupo de las GSD hepáticas se encuentran los tipos 0, I, VI, IX, XI, en los tipos II, IV, V, VII, XII se observa afección muscular y para el caso del tipo III presenta afección hepática y muscular. [4, 5]

Una de las características clínicas que comparten las GSD hepáticas es la hipoglucemia, seguido de alteraciones en el perfil de lípidos y hepatomegalia, mientras que las musculares también pueden compartir algunas características clínicas como el incremento de creatina quinasa (CPK) e intolerancia al ejercicio. Lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial. Existen datos clínicos y bioquímicos que pueden ayudar a distinguirlas entre sí, se enlistan a continuación:

Tipo de GSD	Gen afectado	Similitudes con GSD III	Distinción de entidades
<i>GSD 0</i> <i>Deficiencia de glucógeno sintetasa</i>	GYS2	Hipoglucemia en ayuno y cetosis	Ausencia de hepatomegalia, hiperglucemia y elevación de lactato postprandial
<i>GSD I</i> <i>Deficiencia de glucosa 6 fosfato/transportador</i>	G6PC SLC37A4	Hipoglucemia severa y alteraciones en el perfil de lípidos, hepatomegalia, retardo en el crecimiento	Acidosis láctica severa, hiperuricemia, neutropenia (tipo IB), ausencia de cetosis, nefromegalia y ausencia de síntomas musculares.
<i>GSD II</i> <i>Deficiencia de alfa-glucosidasa ácida</i>	GAA	Miopatía con CPK elevada, incremento de enzimas hepáticas	Ausencia de síntomas hepáticos, AST más alta que ALT, miopatía proximal y distal, glucógeno lisosomal en la histología
<i>GSD IV</i> <i>(Presentación hepática: enzima ramificante de glucógeno)</i>	GBE	Hepatomegalia, elevación de ALT y AST	Hipoglucemia se presenta hasta la etapa final de la enfermedad hepática, biopsia muscular de poliglucosano.
<i>GSD IV:</i> <i>(Presentación neuromuscular: enzima ramificante de glucógeno)</i>	GBE	Incremento de CPK y miopatía	Hipotonía, inclusiones de tipo amilopectina, atrofia muscular, insuficiencia respiratoria.
<i>GSD V (deficiencia de glucógeno fosforilasa muscular)</i>	PYGM	Ateoramiento de glucógeno en músculo, incremento de CPK	Síntomas dinámicos de contracturas musculares y rabdomiólisis
<i>GSD VI (deficiencia de fosforilasa)</i>	PYGL	Hepatomegalia, elevación de AST y ALT, hipoglucemia	Ausencia de síntomas musculares, presentación con clínica leve.
<i>GSD VII</i> <i>(Deficiencia de fosfofructoquinasa)</i>	PFKM	Intolerancia al ejercicio, acumulo de glucógeno en músculo	Hemolisis compensada con aumento de bilirrubina y reticulocitos, insuficiencia renal por mioglobinuria
<i>GSD IX (deficiencia de fosforilasa quinasa)</i>	PHKA2, PHKB, PHKG2, PHKA1	Hepatomegalia, incremento de ALT y AST, hipoglucemia, elevación media de CPK	Ligada al gen X, clínica leve, otras formas progresan a fibrosis rápidamente, variabilidad entre diferentes subtipos
<i>GSD X (deficiencia de fosfoglicerato mutasa)</i>	PGAM2	Afección muscular, incremento de CPK, intolerancia al ejercicio	Insuficiencia renal, mialgias y calambres inducidas por ejercicio
<i>GSD XI (deficiencia de glut- 2)</i>	SLC2A2	Hepatomegalia, elevación de ALT y AST, hipoglucemia, retardo en el crecimiento	Síntomas gastrointestinales, síntomas renales como acidosis tubular, raquitismo hipofosfatémico

<i>GSD XII (déficit de aldolasa)</i>	ALDOA	Afección muscular	Ausencia de hipoglucemia
<i>GSD XIII (déficit de beta- enolasa)</i>	ENO3	Afección muscular, incremento de CPK, intolerancia al ejercicio	Ausencia de hipoglucemia, mialgias, sin elevaciones de lactato
<i>GSD XIV (Deficiencia de fosfoglucomutasa tipo 1)</i>	PGM1	Afección muscular, intolerancia al ejercicio, hipoglucemia, incremento de ALT y AST.	Puede encontrarse también como un defecto de la glicosilación, paladar hendido o úvula bífida, taquicardia.
<i>GSD XV (deficiencia de glucogenina)</i>	GYG1	Afección muscular, cardiomiopatía,	Presentación muy rara, 22 reportes de pacientes a nivel mundial, arritmia cardíaca, disminución de masa muscular, proliferación mitocondrial, CPK normal o ligeramente elevada.

ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa CPK: creatina quinasa.

*Adaptación de la guía de diagnóstico y manejo para glucogenosis tipo III.* [2, 6]

### *Glucogenosis tipo III*

En 1952, Barbara Illingorth y Gerty Cori describieron un paciente con datos histológicos que mostraba cantidades excesivas de glucógeno de cadenas cortas, con estructura anormal en el hígado y músculo, se logró identificar que se debía a la actividad anormal de la enzima amilo 1-6 glucosidasa, conocida como enzima desramificadora de glucógeno (EDG) que participa en la ruptura de las cadenas de glucógeno, mediante diversas reacciones, para la obtención de glucosa, como resultado de esta deficiencia enzimática se presenta la GSD III, también conocida como enfermedad de dextrinosis límite, enfermedad de Cori o Forbes.[6, 7]

La EDG es una de las pocas conocidas con dos actividades catalíticas independientes que ocurren en sitios separados en una única cadena polipeptídica. La primera acción es realizada por oligo-1,4- glucantransferasa, que se encarga de hacer la transferencia de residuos de glucosa a la cadena de glucógeno y la segunda acción es realizada por amilo 1,6 glucosidasa que se encarga de realizar la hidrólisis de glucógeno a glucosa; ambas esenciales y necesarias para la degradación completa de glucógeno a glucosa-1-fosfato y posteriormente a glucosa.[4, 6, 7]

La EDG tiene expresión tanto en músculo como en hígado, por lo que de acuerdo al sitio donde se presenta la deficiencia enzimática se ha realizado una clasificación por subtipos para la GSD III, ya sea de una o ambas acciones catalíticas. Los tipos de GSD más conocidos son la tipo IIIa y IIIb, ambas presentan afección en hígado; pero en la tipo IIIa se afecta también el músculo (esquelético y cardíaco) y se presenta con mayor frecuencia que la tipo IIIb, con un reporte de 80 – 85 % de los casos de los casos totales de GSD III, para el tipo IIIb se reporta una frecuencia de 15 – 25 % de los casos, los tipos IIIc y III d representan menos del 1% e implican afecciones selectivas en uno de los sitios de acción de la enzima, ya sea de glucosidasa (IIIc) o transferasa (III d), esta afección igualmente se ve reflejada en hígado, en músculo o ambos. [1, 6, 7]

## Epidemiología

La GSD III, es una enfermedad autosómica recesiva que ha sido reportada en distintos grupos étnicos, caucásicos, africanos, hispanos y asiáticos. La prevalencia más alta encontrada es de 1:5400, en los judíos sefardíes del Norte de África. La incidencia estimada para Europa es de 1:83 000 recién nacidos, en Norteamérica 1:100 000 recién nacidos. En México, no se cuentan con datos de incidencia o prevalencia. [6]

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la GSD III es un reto, ya que, al compartir características clínicas con otros tipos se dificulta su diagnóstico inicial. Durante la infancia, la presentación de la se caracteriza por hipoglucemia, hepatomegalia, facies de muñeca, alteraciones en el perfil de lípidos y las enzimas hepáticas, como en los tipos I y IX, afección muscular con hipotonía y elevación de CPK, como en los tipos II, V, VI, VII, IX, y de forma crónica, los tipos I y XI presentan retardo en el crecimiento. [1, 5-7]

Es importante realizar un abordaje completo para realizar el diagnóstico diferencial de la GSD III, dentro de los laboratorios que se sugieren se enlistan a continuación:

Evaluación primaria	Glucosa y lactato (sangre) Ácido úrico Pruebas de función hepática Perfil de lípidos completo CPK en plasma Cetonas en sangre Perfil de acilcarnitinas, con carnitina total y libre* Aminoácidos en plasma* Ácidos orgánicos en orina*
Evaluación secundaria*	Insulina Hormona de crecimiento Cortisol Revisión de tamiz metabólico ampliado

\*Recomendados para descartar cualquier otra enfermedad metabólica. *Adaptación de la guía de diagnóstico y manejo para glucogenosis tipo III.* [2, 6]

Los síntomas clínicos son atribuibles a la incapacidad de degradación de glucógeno y al incremento en su acumulación; la hipoglucemia es de las principales manifestaciones clínicas, algunos pacientes presentan episodios de hipoglucemia leve, ya que la vía de la gluconeogénesis se encuentra intacta, por lo que es posible que los eventos de hipoglucemia se acompañen de cetosis. [1, 5-7]

Otras de las manifestaciones clínicas principales, es la presencia de hepatomegalia, que se acompaña con elevación de aminotransferasas, hasta 10 veces respecto al valor de referencia. También se presenta miopatía, incluso, algunos pacientes, pueden presentar un patrón mixto de miopatía y neuropatía. La afección a nivel muscular también se manifiesta mediante cardiomiopatía, con algunos reportes de muerte súbita.[8, 9]

Los pacientes con GSD III presentan incremento en los niveles de triglicéridos y colesterol, estas alteraciones se explican por el incremento en la oxidación de ácidos grasos de tejido adiposo al hígado al encontrarse intacta la gluconeogénesis como respuesta compensatoria

a episodios de hipoglucemia o incremento de las demandas energéticas, se pueden presentar elevaciones en el ácido úrico con ejercicios extenuantes.[5, 10, 11]

La recomendación al día de hoy para establecer un diagnóstico definitivo es mediante secuenciación molecular. El tipo de herencia para GSD III es autosómica recesiva con afecciones en el gen *AGL*, el cual posee 35 exones y 33 codones codificantes. Se han descrito todos los tipos de mutaciones para este gen, incluyendo mutaciones en sentido equivocado, sin sentido, del sitio de empalme, supresiones e inserciones de desplazamiento, así como duplicaciones genéticas. La mutación p.R864X, se reporta como la más común en Estados Unidos. [6, 8] En México no hay reportes de mutaciones.

### *Complicaciones*

#### *Hepáticas*

La hepatomegalia es característica en los pacientes con GSD III, como consecuencia del acumulo de glucógeno y de acuerdo a la historia natural de la enfermedad, se genera daño hepatocelular que se evidencia por el incremento en la movilización de aminotransferasas, como consecuencia, este daño progresa a cirrosis y en algunos pacientes se ha documentado evolución a adenomas y hepatocarcinoma, quedando esta lista de complicaciones como las principales a nivel hepático. [1, 5, 6, 12]

#### *Musculares*

La afección muscular en los pacientes con GSD III es muy variable, algunos individuos presentan intolerancia al ejercicio al realizar caminatas, uso de escaleras o trote, otros pueden presentar afección al grado de inhabilitar su movilidad. En los pacientes recién nacidos y lactantes la afección muscular se hace evidente en cuanto su actividad física o movilidad se incrementa, el daño muscular puede verse reflejado en los niveles de CPK y aminotransferasas. En algunos casos puede presentarse cardiomiopatía la cual puede ser asintomática, pero, para otros incluso conducir a muerte súbita; sin embargo, algunos pacientes pueden presentar afección al músculo esquelético sin afección cardíaca. [6, 13]

#### *Neuromusculares*

Las complicaciones neuromusculares de la GSD III se presentan en el 63% de los casos, normalmente después de los 4 años de edad. De acuerdo al estudio de *Ben Cheida* las afecciones más frecuentes son intolerancia al ejercicio reportada en el 80% de los casos, seguida de debilidad muscular con 66%, con mayor presencia de afección en miembros inferiores, el 59% presenta debilidad en el los músculos del tronco y músculos abdominales, mientras que el retraso en el caminar se presenta en el 43%, con una mediana de inicio a los 18 meses. Se ha observado que la debilidad muscular en los pacientes con GSD III en los primeros años de vida puede iniciar en el tronco y luego a extremidades inferiores. [14]

Como indicador bioquímico de la afección muscular se utiliza la CPK, de acuerdo a lo reportado, menos del 20 % de los pacientes con GSD III presenta niveles de CPK normales durante los primeros años de vida. Entre los 0 – 4 años de edad se reporta incremento de CPK en el 85 %, entre los 4 y 11 años de edad en el 90% y posterior a los 11 años en el 100% de los casos. [8, 14]

## *Cardíacas*

Desde los primeros casos clínicos de GSD III reportados se han encontrado depósitos de glucógeno en el músculo cardíaco con hipertrofia cardíaca importante. Otras complicaciones reportadas son la insuficiencia cardíaca congestiva como consecuencia de la hipertrofia cardíaca debido a la acumulación de glucógeno. [6, 8]

A nivel ventricular, se reporta hipertrofia ventricular izquierda, la evidencia en relación al número de casos con este hallazgo ha sido muy variable, entre el 30 y el 80 % de los casos, sin relación con los niveles de CPK, por lo que no hay un parámetro bioquímico que ayude a la detección asintomática, por lo que en 1984 se sugirió el uso de ecocardiogramas para seguimiento de los pacientes con GSD III que presenten compromiso cardíaco. [8]

## *Crecimiento y desarrollo*

Existen hormonas contra reguladoras que también tienen una participación en la homeostasis de glucosa tales como la epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento, además también se ha identificado que estas hormonas están relacionadas con la velocidad de crecimiento y se ha correlacionado positivamente con la somatomedina plasmática e inversamente con la concentración de glucosa-insulina, cortisol plasmático y concentraciones de la hormona del crecimiento plasmática, dado que los pacientes con GSD no tienen la capacidad de mantener la homeostasis de glucosa, las afecciones en la velocidad de crecimiento y en la talla de estos pacientes puede ser explicada dadas las alteraciones de estos mecanismos compensatorios. [15]

## *Tratamiento*

Actualmente, el único tratamiento disponible para la GSD III es nutricional. El objetivo principal es la prevención de hipoglucemias, existen al menos cuatro puntos esenciales que marcan los retos en el manejo de los pacientes con GSD:

- 1- La capacidad gastrointestinal, tanto en tamaño como en tránsito. En niños pequeños puede limitar las posibilidades de carga de hidratos de carbono para proveer glucosa necesaria de forma exógena, la estimación de los requerimientos de glucosa en población pediátrica involucra diversos factores como, peso, talla, crecimiento y actividad física, lo cual dificulta el cálculo de las necesidades de glucosa y puede conducir a ofrecer una mayor o menor cantidad de energía necesaria, como consecuencia se puede presentar un mal control metabólico.
- 2- El desarrollo del cerebro es más susceptible a la hipoglucemia, comparado con el cerebro adulto, por lo que un manejo inapropiado puede tener consecuencias en el desarrollo cognitivo del paciente.
- 3- La relación de peso cerebral y peso corporal en relación a la producción endógena de glucosa es aproximadamente 3 a 4 veces mayor en la infancia que en la etapa adulta.
- 4- Las infecciones con fiebre son más frecuentes en la edad pediátrica, lo que incrementa las necesidades energéticas, provoca variaciones en las necesidades de glucosa y el control metabólico del paciente. [12]

Por lo anterior, el manejo dietético de los pacientes con GSD es el pilar del tratamiento, el cual tradicionalmente se ha enfocado en la prevención de hipoglucemias. En 1968, J. Fernandes realizó un ensayo clínico con 5 pacientes con GSD III y un paciente sano, se les

administró diversos tipos de hidratos de carbono y mezclas de aminoácidos en dosis equivalentes para valorar los incrementos de las concentraciones séricas de glucosa, lactato y ácidos grasos no esterificados, con el objetivo de establecer las condiciones dietéticas óptimas para este grupo de pacientes. [12, 16] Se documentó que existían al menos tres puntos esenciales a considerar en el tratamiento de estos pacientes:

- 1- La proteína induce incrementos graduales y prolongados de las concentraciones de glucosa sin elevaciones de lactado sérico.
- 2- La fructosa y galactosa causan fluctuaciones en la curva de glucosa, con incremento significativo en las concentraciones de lactato sérico, ya sea por el incremento de glucólisis o disminución de reutilización del lactato, este fenómeno sugiere una extralimitación del mecanismo cuando el aporte de glucosa no está disponible normalmente de manera inmediata.
- 3- Los incrementos de glucosa al utilizar almidones se presentan de forma gradual, constante con disminuciones lentas en comparación con el uso de glucosa o su polímero.

Posterior a ese ensayo clínico han surgido diversos tratamientos con el mismo objetivo, infusión continua o infusiones nocturnas con polímeros de glucosa, comidas frecuentes, uso de almidón de maíz crudo y dietas altas en hidratos de carbono.

#### *Hidratos de carbono*

Los hidratos de carbono son compuestos orgánicos que se pueden encontrar en cereales, tubérculos, semillas, leguminosas, frutas y verduras, químicamente están compuestos por carbono, hidrogeno y oxígeno, tienen como unidad básica los monosacáridos, los cuales ya no pueden hidrolizarse para dar origen a otros hidratos de carbono, conocidos también como hidratos de carbono simple, por ejemplo glucosa, fructosa y galactosa, los disacáridos, que están formados por dos monosacáridos, lactosa, sacarosa y maltosa. Los oligosacáridos que son moléculas de pocas unidades, entre 3 y 9 monosacáridos, mientras que los polisacáridos pueden contener 10 o hasta miles de unidades, estos compuestos también se conocen como hidratos de carbono complejos. [3]

El almidón, al ser ingerido se convierte el principal proveedor de energía en la alimentación humana, está formado por cadenas de amilosa y amilopectina y es la principal forma de almacén de energía de las plantas. [3]

Para los pacientes con GSD se han buscado múltiples opciones de fuentes de hidratos de carbono que sean útiles para mantener la homeostasis de glucosa, lo que les da un papel principal en el manejo nutricional de estos pacientes.

#### *Infusiones con polímeros de glucosa*

De los primeros tratamientos disponibles para GSD fueron comidas frecuentes e infusiones con polímeros de glucosa, las cuales eran administradas de forma continua durante la noche, si bien era un tratamiento efectivo para el mantenimiento de la glucosa, el principal riesgo se presentaba con alguna falla en la infusión, ya que se corría riesgo de una hipoglucemia severa como respuesta a los niveles circulantes de insulina. [5, 17]

### *Almidón de maíz crudo*

En 1980, se describió por primera vez el uso de almidón de maíz crudo como alternativa de tratamiento nocturno para mantener normales los niveles de glucosa sanguínea. En 1990 David A. Gremse y colaboradores demostraron la eficacia del uso de almidón de maíz crudo en dosis alternadas contra la infusión nocturna de polímeros de glucosa, esto se debe a que el almidón de maíz es hidrolizado lentamente por la amilasa pancreática y la glucoamilasa intestinal, lo cual provee un constante aporte de glucosa que logra evitar hipoglucemias, esto también puede disminuir lipogénesis y a su vez los niveles de colesterol y triglicéridos. Adicionalmente, la terapia con almidón es menos invasiva, más económica y simple de administrar ya que no requiere el uso de sondas comparada con la infusión nocturna de glucosa. En estos pacientes el uso de la terapia de almidón de maíz reflejó un incremento en la velocidad de crecimiento, disminución en el tamaño del hígado y disminución en los niveles de aminotransferasas. [18] [12, 16]

Sin embargo, a la fecha, no hay consenso sobre la cantidad de almidón de maíz a utilizar que asegure tanto estabilidad de la glucosa como control metabólico del paciente. La controversia va que algunos estudios sugieren el uso de 1 g/kg dosis de 1 a 3 veces al día. Otros estudios recomiendan desde 1.75 g/kg hasta 2 g/kg dosis, hasta que algunos reportes de casos sugieren que no es necesario utilizar almidón de maíz y que la restricción de hidratos de carbono puede ser beneficiosa en la reversión del daño a nivel cardiaco. Cabe mencionar que estos últimos, son reportes de casos con un máximo de 3 sujetos, no concuerdan sus recomendaciones y no existe evidencia de una mejoría global de los pacientes; ya que presentan mejoría en los niveles de glucosa, pero un incremento en el perfil de lípidos. Además, estos reportes son en pacientes que presentan cardiomiopatía severa. No hay evidencia del efecto de dicha intervención a largo plazo en pacientes y las complicaciones que pueden presentar. [6, 18-20]

### *Otros hidratos de carbono*

En los pacientes con GSD III, dado que la gluconeogénesis está intacta, es posible metabolizar azúcares como, sacarosa, fructosa y galactosa para la obtención de glucosa, por lo que bajo este mecanismo, no deberían ser restringidos en la dieta, esto no significa que estos hidratos de carbono deben de ofrecerse de manera ilimitada, en este sentido, se ha demostrado que en estos pacientes, las infusiones de galactosa o fructosa tienen como respuesta hiperglucemias, dadas por la rápida conversión a glucosa, el incremento en la glucolisis de estos azúcares induce el atesoramiento de glucógeno, además de elevar los niveles de lactato sérico. Sin embargo, la evidencia reportada en relación con la cantidad de hidratos de carbono o las restricciones necesarias para lograr un control metabólico adecuado es insuficiente. [4, 6, 12, 16]

### *Proteína*

El rol principal de la proteína en el tratamiento de los pacientes con GSD III, es que al ser utilizada la alanina como combustible para la gluconeogénesis mantiene la homeostasis de glucosa y al mismo tiempo evitar el uso de proteínas musculares y perpetuar el daño muscular, además el reemplazo de proteínas por hidratos de carbono ayuda a disminuir el acumulo innecesario de glucógeno a nivel hepático, músculo esquelético y cardiaco, esta función depende de la distribución de la ingesta de proteína a lo largo del día. [7, 12]

Así mismo, la estimulación de gluconeogénesis como respuesta a hipoglucemia en los pacientes con GSD III puede resultar en el incremento del catabolismo proteico y una disminución en la concentración de aminoácidos precursores de alanina, como valina, leucina e isoleucina, al mismo tiempo la sobreestimulación de esta vía metabólica puede inducir mayor uso del músculo, incrementando el daño, lo que se refleja en el incremento de los niveles de CPK y aminotransferasas, para evitar estas alteraciones se recomienda una dieta alta en proteína . [18, 21]

#### *Otras intervenciones*

Existen diversas propuestas de tratamiento para los pacientes con GSD III, basadas en reportes de casos, de las cuales ninguna ha demostrado tener un efecto al 100 % en el control metabólico del paciente, una de las propuestas más recientes es la dieta Atkins modificada, que consiste en la ingesta de 10 g de hidratos de carbono al día y consumo de proteína a libre demanda, mostrando resultados favorables en la reversión de la cardiomiopatía, sin evidencia de mejoría significativa en el control metabólico; igualmente, se ha experimentado el efecto de la dieta cetogénica en conjunto con el uso de DL-3 hidroxibutirato; en estos pacientes incluso se ha probado retirar al 100% el almidón, pero los resultados obtenidos únicamente reflejan mejora de la afección cardíaca sin tener impacto en el control bioquímico del paciente. [19, 20]

Los estudios actuales, muestran diversas intervenciones con resultados muy diferentes entre sí, incluso la cohorte de estudio internacional de GSD III, con 174 pacientes describe que no ha sido posible recabar información sobre las intervenciones nutricionales dada la variabilidad que presentaron los centros participantes,[8] lo cual demuestra la falta de evidencia global para estandarizar las intervenciones a nivel internacional. El uso de la proteína aún es subestimado como parte del tratamiento del paciente con GSD III, tampoco existe un consenso para establecer la cantidad necesaria de proteína requerida para el manejo de estos pacientes en edad pediátrica, de igual forma la distribución de energía recomendada solo se ha sugerido para población adulta y establece 20 - 30 % de proteínas, 35 - 55% de hidratos de carbono, 20 - 35% de grasa, ocasionalmente estas recomendaciones se utilizan para población pediátrica, pero, poca es la evidencia en la que se avale las cantidades específicas en las diferentes etapas de crecimiento de la población pediátrica. [4, 6]

Durante el seguimiento de los pacientes con GSD III, uno de los objetivos actuales del tratamiento es la disminución del atesoramiento de glucógeno, principalmente a nivel hepático y al mismo tiempo mejorar la función hepática, *Hanna El Karal y colaboradores*, realizaron una cohorte de seguimiento de 32 pacientes con GSD III para evaluar el efecto del almidón de maíz en el crecimiento, dentro de sus hallazgos se observó una reducción en el tamaño del hígado en 12 meses de intervención, con un valor p. de 0.01. [22] Por otro lado en 1990 *David A. Gremse y colaboradores* realizaron un estudio en 3 pacientes con GSD III, con el objetivo de observar el efecto del almidón de maíz en las concentraciones de glucosa, entre sus resultados se encontró una disminución de 4 cm en el tamaño del hígado en relación a la visita basal luego de 16 meses de intervención.[18] En promedio en ambos estudios los cambios en el tamaño del hígado fueron de 27% en relación a la primera visita después de más de 12 meses de intervención. A continuación, se presenta un cuadro con la evidencia de las distintas intervenciones nutricionales realizadas en los pacientes con GSD III:

<b>Año y Autor</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Métodos/ Intervención</b>	<b>Resultados</b>
<i>Hanaa El-Karakasy, y cols. 2014 [22]</i>	Determinar la tolerancia de ayuno individual en los pacientes con GSD III, evaluar velocidad de crecimiento después cambios en la dosis en el intervalo de almidón de maíz	Cohorte prospectiva	N= 32 6 m – 11.5 años M:19, F: 13 Test tolerancia ayuno. Desayuno libre de galactosa. Intervalos de almidón de maíz de acuerdo a tolerancia al ayuno, entre 4-6 horas	Reducción significativa de los episodios de convulsiones asociadas a hipoglucemias (p < 0.01), <b>reducción del tamaño de hígado (p. &lt;0.01), 20 % de cambio respecto al valor inicial.</b> Mejoría en la velocidad de crecimiento post-intervención después de 12 meses de intervención (p. <0.02). Sin cambios en las enzimas hepáticas.
<i>David A. Gremse y cols. 1990 [18]</i>	Valorar efectividad del uso de almidón de maíz en el control de glucosa de pacientes con GSD III sin tratamiento previo.	Ensayo clínico	N= 3 (5-9 años) Ingreso hospitalario, 2 días de dieta previa, día 3 prueba de tolerancia a almidón de maíz, incremento gradual del espacio entre tomas de acuerdo a tolerancia, seguidos por 16 meses.	<b>Reducción de 4 cm promedio del lóbulo hepático, equivalente al 27.3% de cambio.</b> Disminución en 60 % de AST y ALT, disminución 40% en el nivel de triglicéridos, 45% menos en el nivel de colesterol.
<i>Alessandra Brambilia, Savina Mannarino y cols, (2014) [23]</i>	Describir la mejoría de la cardiomiopatía con una intervención nutricional.	Reporte de caso	N= 2 pacientes  1 año de tratamiento con dieta alta en grasa. Ingesta de proteína 3.5 – 4 g/kg de peso ideal, 60% de grasas del VET, 15% de HCO del VET	Reducción de espesor de septum y pared posterior. <b>Disminución de CPK, ALT y AST.</b>
<i>Sebene Mayorandan, Hans Hartmann y cols, (2014) [19]</i>	Reportar la mejoría de cardiomiopatía con una adaptación de la dieta Atkins	Reporte de caso	N= 2 pacientes  Aporte total de HCO 10 g al día. Ingesta de productos de origen animal, huevo y pescado y grasas a libre demanda.	<b>Incremento en el nivel de triglicéridos,</b> disminución en CPK sin llegar a niveles normales, disminución de espesor de septum ventricular, mayor tolerancia al ejercicio.
<i>A.I. Dagli, R.T, Zori, D.A. Weinstein y cols (2009) [13]</i>	Reporte de reversión de cardiomiopatía con modificaciones dietéticas	Reporte de caso	N = 1 paciente 22 años Incremento al 30% en el aporte total de proteína, reducción de almidón de maíz 2.95 g/kg a 1.36 g/kg	Ayuda a revertir la cardiomiopatía asociada a GSD IIIa.

<i>Christiaan P. Senter y cols (2011) [24]</i>	Mejoría de la insuficiencia cardiaca una intervención nutricional	Reporte de caso	Reporte de caso N=1 32 años de edad Incremento gradual del aporte de proteína en la dieta.	<b>Disminución en los niveles de CPK</b> , y el grosor del septum interventricular.
<i>Vassili V. y cols (2011) [20]</i>	Uso de DL-3 hidroxibutirato en conjunto con dieta cetogénica y alta en proteína para mejorar cardiomiopatía severa	Reporte de caso	N= 1 2 m Dieta, lípidos al 65%, 15% proteína (3g/kg/día) y 20% glucosa. Infusión continua nocturna para evitar hipoglucemias.	Reducción del Z-score de la pared ventricular de 7.4 a 3.6 después de 24 meses, <b>sin cambios en la hepatomegalia</b> ni en las enzimas hepáticas.

Cols: colaboradores, HCO: hidratos de carbono, VET: valor energético total, CPK: creatina quinasa.

Las intervenciones nutricionales reportadas están principalmente enfocadas en la reversión de la cardiomiopatía de los pacientes con GSD III, dada la variabilidad de las intervenciones, se ha sugerido que para mantener un buen control metabólico se aseguren niveles de glucosa entre 70 – 100 mg/dl. Debido a la utilización de vías alternativas en respuesta a las demandas de energía o periodos de hipoglucemia, también se recomienda en conjunto el monitoreo de los niveles de cetonas en sangre para evaluar la efectividad del tratamiento en curso. [6, 18, 25] El monitoreo de los niveles séricos de glucosa deberá realizarse 1 o 2 veces al día periódicamente, y específicamente durante etapas de crecimiento y/o enfermedad. Los momentos ideales de monitoreo dependen del esquema individual del paciente, idealmente deben realizarse antes de las comidas o la toma de almidón de maíz, antes de dormir y al despertar antes de cualquier actividad o alimento. [6]

El conocimiento actual del curso clínico de la enfermedad, en relación al tratamiento, está basado en reportes de casos y pequeños estudios de cohorte en población joven cuyo manejo dietético es experimental o basado en las últimas guías de tratamiento, sin tener aún estudios de seguimiento a largo plazo que avalen las recomendaciones alimentarias. [20]

### Planteamiento del problema

Las GSD, son consideradas como enfermedades “huérfanas”, la investigación que se realiza en este grupo de enfermedades es escasa y principalmente está dirigida a la evolución y pronóstico de la enfermedad, a diferencia de otros errores innatos del metabolismo, el único tratamiento actual para GSD es nutricional, a pesar de ello, la mayoría de la información disponible sobre GSD III y las intervenciones nutricionales está enfocada en el manejo de las complicaciones, sin tener conclusiones consistentes para poder emitir una recomendación basada en la evidencia.

Si bien existe una guía internacional de manejo, la frecuencia con la que se presenta la GSD III es muy baja, el diagnóstico es complicado e inoportuno, por lo que los médicos al no tener casos frecuentes, no están actualizados en su manejo terapéutico, es por esto que pese a las guías de manejo aún hay diferentes prácticas e intervenciones a nivel mundial, sin un consenso sobre el tratamiento nutricional de los pacientes con GSD III.

Dentro de las principales diferencias que se encuentran en el manejo son las restricciones alimentarias, el uso de almidón de maíz crudo, principalmente en cantidad y frecuencia, la cantidad de hidratos de carbono permitidos o si es necesario restringirlos y bajo qué situaciones clínicas o bioquímicas se establece el aporte de hidratos de carbono tanto de la dieta como de almidón de maíz crudo. También la cantidad de proteínas que se debe ofrecer presenta diferencias, si bien la recomendación general existe, al no estar demostrado en estudios la efectividad de la proteína en pacientes sin complicaciones, aún hay desconfianza de su uso porque sobrepasa las recomendaciones seguras establecidas por la OMS.

En relación a la cantidad de proteínas, principalmente en población pediátrica, resulta complicado alcanzar la meta establecida por las recomendaciones, ya que, en algunos casos se requieren más de 150 g de proteína al día, lo que regularmente es imposible de lograr mediante los alimentos además de que se agrega una cantidad importante de grasa a la dieta, dado esto también existen diferencias en relación a la presentación de la proteína, es posible que un suplemento en polvo sea la mejor forma de asegurar la ingesta recomendada, sin embargo, existen diferentes presentaciones en el mercado que pueden contener azúcares u otro tipo de hidratos de carbono, pero tampoco existe un recomendación al respecto.

Otra diferencia en el tratamiento de los pacientes con GSD III importante de mencionar, es la ingesta de fructosa, lactosa y sacarosa, en los pacientes con GSD III no hay afección de la glucosa 6 fosfato, que es la enzima encargada de metabolizar esos azúcares, por lo que se podrían utilizar para la formación de glucosa, no obstante, uno de los estudios iniciales concluye que el uso de fructosa y galactosa causa fluctuaciones de glucosa que conducen al incremento en los niveles de lactato, además de que favorecen el atesoramiento de glucógeno, aunado a esto, el uso de hidratos de carbono complejos en lugar de azúcares simples ayudan al incremento paulatino de glucosa, lo que evita que haya cambios bruscos, esto es significativo porque incrementos muy rápidos de glucosa pueden tener como consecuencia una hipoglucemia reactiva, por lo que en busca de un control metabólico adecuado, estos hidratos de carbono no deberían formar parte del tratamiento de los pacientes con GSD III, sin embargo, actualmente no hay una recomendación o evidencia sobre su restricción total u ofrecer una cantidad específica.

De forma general, el objetivo del tratamiento en los pacientes con GSD III, es mantener los niveles de glucosa normales, hoy en día, la disminución del atesoramiento de glucógeno y un control metabólico adecuado, también forman parte de los objetivos que, si bien están descritos, no existe información disponible para lograrlos, ya sea en adultos o en población pediátrica, sin evidencia que avalé las pautas a seguir, no se puede realizar una homologación del tratamiento.

Debido a la falta de un tratamiento específico, la mayoría de los pacientes con GSD III presentan complicaciones propias de la historia natural de la enfermedad, como hipoglucemia, talla baja, dislipidemia, hepatomegalia, fibrosis hepática, intolerancia al ejercicio, afección muscular y cardiomiopatía en las formas más severas, todas presuntamente evitables o manejables con un adecuado control metabólico, lo que se logra con una intervención nutricional específica.

## **Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son las diferencias antes y después de la restricción de fructosa, lactosa y sacarosa en combinación con un suplemento de proteína libre azúcares en el tamaño del hígado y el perfil metabólico de los pacientes pediátricos con glucogenosis tipo III?

## **Justificación**

La falta de información en relación al tratamiento en los pacientes con GSD III es muy amplia, es necesario generar evidencia del manejo de los pacientes pediátricos con GSD III, principalmente para conocer el efecto de las intervenciones en conjunto que ayude a promover la creación de un consenso de manejo nutricional, dada la variabilidad en los requerimientos de glucosa en pediatría, adicional a las necesidades de crecimiento y actividad física, así como en los periodos de enfermedad resulta muy complejo realizar una recomendación general para este grupo de edad.

Gran parte de la evidencia disponible está dirigida a pacientes que ya presentan complicaciones, tomando en cuenta a aquellos que aún no las tienen, los principales puntos en el manejo que deben ser especificados, son los tipos y cantidad de hidratos de carbono permitidos, cantidad de almidón de maíz, intervalos de tiempo máximo, ajustes o intervenciones dietéticas para evitar el atesoramiento de glucógeno, cantidad y fuente de proteína necesaria para asegurar crecimiento, evitar daño muscular y mejorar el control metabólico.

Es importante conocer los efectos de las intervenciones nutricionales en los pacientes pediátricos con GSD III que aún no presentan complicaciones. El conocimiento de las interacciones del uso de almidón de maíz y suplementos de proteínas además del impacto de las restricciones de azúcares en la evolución del paciente con GSD III, así como de las repercusiones a nivel bioquímico y al mismo tiempo crear nuevas líneas de investigación para ofrecer una intervención nutricional oportuna y efectiva contra la historia natural de la enfermedad.

En pediatría, una intervención nutricional en cualquier patología debe asegurar el crecimiento y desarrollo de los pacientes, esto tiene que ser prioridad para los cuidadores de la salud, debido a la falta de información específica es fundamental la generación de evidencia que ayude a encontrar la mejor intervención nutricional para los pacientes pediátricos con GSD III.

## **Hipótesis Principal Del Estudio**

**H<sub>1</sub>** Los pacientes con glucogenosis tipo III que llevan a cabo una adecuada restricción de fructosa, lactosa y sacarosa en combinación con un suplemento de proteína libre de azúcares presentan una reducción del 30% en el tamaño del hígado 12 meses posteriores a la intervención.

## **Hipótesis Secundaria**

**H<sub>1</sub>** Existen diferencias en el perfil metabólico de los pacientes con glucogenosis tipo III establecido por glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, ácido úrico, ALT, AST y CPK que llevan a cabo una adecuada restricción de fructosa, lactosa y sacarosa en combinación con un suplemento de proteína libre de azúcares.

## Objetivo General

- Evaluar el efecto de la restricción de fructosa, lactosa y sacarosa en conjunto con la administración de un suplemento de proteína libre de azúcares durante 12 meses sobre el tamaño del hígado de pacientes pediátricos con glucogenosis tipo III.

## Objetivos específicos

- Describir las características basales, antropométricas, clínicas y bioquímicas de los pacientes pediátricos con GSD III previo a la restricción de fructosa, lactosa y sacarosa, además de la administración de un suplemento de proteína libre de azúcares
- Evaluar los cambios en las características basales de los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la restricción de fructosa, lactosa y sacarosa, además de la administración de un suplemento de proteína libre de azúcares

## Objetivo secundario

- Determinar el porcentaje de cambio en el perfil metabólico de los pacientes con glucogenosis tipo III establecido por glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, ácido úrico, ALT, AST y creatina quinasa posterior a una restricción de fructosa, lactosa y sacarosa en combinación con un suplemento de proteína libre de azúcares.

## Material y métodos

Estudio cuasiexperimental de antes y después.

Pacientes	Intervención	Diseño	Resultado
Sexo, masculino, femenino Edad: 2 a 18 años Condición de Salud: Glucogenosis tipo III	Restricción de fructosa, lactosa y sacarosa + Almidón de maíz crudo + Suplemento de proteína libre de azúcares.	Cuasiexperimental Antes-después.	Tamaño del Hígado

Sexo y edad se consideraron posibles co-variables en el estudio. Para sexo, no hay evidencia que el tamaño del hígado, historia natural de la enfermedad y el perfil bioquímico se modifique de acuerdo al sexo.

Edad, se consideró como posible co-variable, por lo que para el resultado principal del estudio se establecieron puntos de corte por edad en puntaje z de acuerdo al estudio de Özdikici M. [26]

## Población de estudio

Pacientes pediátricos de 2 a 18 años con diagnóstico de glucogenosis tipo III que tienen seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde enero de 2013.

## Cálculo de tamaño de muestra

Para la estimación del tamaño de muestra se consideraron los estudios dónde se reportan cambios en el tamaño del hígado, se consideraron los estudios de Hanaa El-Karaksy, y cols. 2014, y el estudio de David A. Gremse y cols. 1990, dónde se hace referencia a disminución en el tamaño del hígado. [18, 22] de los cuales se realizó una estimación promedio de 30 % de diferencia entre los valores basales y posteriores luego de 12 meses de intervención.

Se estimó la comparación de dos medias pareadas en un solo grupo, dónde el desenlace primario es una diferencia del 30% del tamaño del hígado en 12 meses, con una desviación estándar estimada de 16%, con un nivel de confianza del 95 %, margen de error 5% y una potencia del 80%.

Donde:

$$n_c = n_e = \frac{\left( Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \right)^2 * S^2}{d^2} = 14 + 20\% \text{ pérdidas} = N= 17 \text{ pacientes}$$

## Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes pediátricos con diagnóstico de glucogenosis tipo III
- 2.- Edades comprendidas de 2 a 18 años

## Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes con otra enfermedad crónica agregada

## Criterios de eliminación

- 1.- Falta a más de 3 consultas de seguimiento

## Descripción de variables

Variable	Definición operacional
Edad	Edad en meses
Sexo	1. Hombre 2. Mujer
Peso	Kg de peso
Talla	cm de talla
IMC	Peso / talla <sup>2</sup>
Talla (Z score) / OMS [27]	> 3 Muy alto para la edad 2 a – 2 Normal < -2 Talla baja < - 3 Talla baja severa
IMC (Z score) /OMS [27]	> 3 Obeso > 2 Sobrepeso > 1 Posible riesgo de sobrepeso 1 a -1 Normal < - 2 Emaciado

	< - 3 Severamente emaciado
IMC (z score) menores de 5 años [27]	< 2 Riesgo de bajo peso $\geq - 1$ a 1 normal > 1 a 2, riesgo de sobrepeso > 2 a 3, sobrepeso > 3, Obesidad
Intolerancia al ejercicio	Incapacidad de realizar ejercicio físico durante mucho tiempo, presencia de dolor o molestias en extremidades, debilidad muscular, fatiga severa. Pregunta dirigida en cada visita.
Actividad física	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos, con el consiguiente consumo de energía. 0. Ninguna actividad física 1. Leve (actividades cotidianas, caminar a paso lento, tareas domésticas y jardinería sin esfuerzo) 2. Moderada (caminar a paso rápido, bailar, jardinería y tareas domésticas con esfuerzo, caza y recolección tradicional, participación activa en juegos y deportes con niños, paseos con animales domésticos, trabajos de construcción generales, pintar, desplazamiento de cargas moderadas $\leq 20$ kg) 3. Intensa (Footing, ascender a paso rápido o trepar por una ladera, desplazamientos rápidos en bicicleta, aerobics, natación rápida, deportes y juegos competitivos, trabajo intenso con pala o excavación de zanjas, desplazamiento de cargas pesadas $\geq 20$ kg)
Tamaño de hígado (mm)	Medición por ultrasonido del tamaño del hígado.
Tamaño del hígado para la edad (z score)	Estimación de z score de acuerdo a las mediciones reportadas en estudios de acuerdo a la edad, calculada por edad, tomando como valor de referencia de -1.65 a 1.65 .[26]
<b>Control metabólico</b>	
Glucosa	mg/dl en sangre, V.R. >70 mg/dl
Colesterol total [28]	mg/dl en sangre, V.R. < 200 mg/dl
Colesterol HDL [28]	mg/dl en sangre, V.R. > 40 mg/dl
Colesterol LDL [28]	mg/dl en sangre. V.R. <130 mg/dl
Triglicéridos [28]	mg/dl en sangre, V.R. <150 mg/dl
ALT [29]	U/L en sangre de alanina aminotransferasa, VR <40 U/L
AST [29]	U/L en sangre de aspartato-aminotransferasa, V.R. < 40U/L
CPK [29]	U/L de creatina quinasa en sangre, V.R. <200 U/L
Ácido úrico [29]	mg/dl en sangre, V.R. <7.0 mg/dl
BUN [29]	mg/dl de nitrógeno ureico en sangre (mg/dl) V.R. < 20 mg/dl

Creatinina [29]	mg/dl de creatinina en sangre V.R. <0.7 mg/dl
TFG [30]	Fórmula de Schwartz actualizada: $\text{Talla (cm)} \times 0,413 / \text{Creatinina (mg/dl)} = \text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ V.R < 140 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
Albúmina [29]	mg/dl de albúmina en sangre, V.R. > 3.6 – 5.1 mg/dl
GGT [29]	U/L de gama glutamil transpeptidasa V.R. <50 U/L
Fosfatasa alcalina [29]	U/L de fosfatasa alcalina en sangre V.R. < 400 U/L
<b>Evaluación de la intervención nutricional</b>	
Ingesta de calorías de la dieta	Calorías totales ingeridas (kilocalorías)
Evaluación de la dieta	Recordatorio de 24 horas Diario de alimentos de 3 días Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de transgresión alimentaria, sin ingesta de frutas, lácteos y alimentos fabricados con sacarosa
Ingesta de gramos de hidratos de carbono	Gramos de hidratos de carbono ingeridos (gramos de hidratos de carbono de verduras, cereales, frutas, almidón de maíz crudo)
Ingesta de gramos de proteína de la dieta	Gramos totales de proteína ingeridos (gramos de suplemento de proteína y aporte proteína de alto valor biológico por dieta sólida)
Ingesta de gramos de suplemento de proteína	Gramos totales de suplemento de proteína sin hidratos de carbono ingeridos (gramos de polvo de proteína ingerido)
Ingesta de gramos de grasa en la dieta	Gramos totales de grasa indicados en la visita previa (grasa de productos de origen animal, lípidos)
Porcentajes de valor energético total de macronutrientes ingeridos	% de calorías ingeridas de hidratos de carbono % de calorías ingeridas de proteína % de calorías ingeridas de grasas
Indicación de almidón de maíz crudo	Uso de almidón de maíz crudo por indicación médica
Dosis de almidón de maíz crudo	Gramos de almidón de maíz crudo por dosis/ kilogramos de peso
Horas de ayuno	Intervalo de tiempo más amplio en horas sin ingesta de alimentos o almidón maíz
Porcentaje de adecuación de la dieta	Porcentaje de adecuación entre la indicación de calorías y macronutrientes con las calorías y macronutrientes ingeridos reportados mediante el recordatorio de 24 horas.
Adherencia a la dieta	De acuerdo al porcentaje de adecuación de la dieta se considerará aquellos pacientes que cubran $\pm$ 10% de la indicación dietética de la consulta previa.

## Descripción general del estudio

Se identificaron los pacientes pediátricos con diagnóstico de GSD, se seleccionaron a aquellos pacientes que cumplieran criterios clínicos para GSD III de acuerdo a lo establecido como protocolo de diagnóstico diferencial para estas entidades.

La visita basal, se consideró el inicio de la intervención nutricional, el momento en el que se indicó la restricción de frutas, lactosa y sacarosa más el suplemento de proteína libre de azúcares en conjunto con las dosis de almidón de maíz. Se realizó toma de pruebas de laboratorio: pruebas de funcionamiento hepático, glucosa, perfil de lípidos, determinación de creatina quinasa, ácido úrico, creatinina, nitrógeno ureico. Toma de ultrasonido con medición de hígado. Se realizó recordatorio de 24 horas, se recolectó diario de alimentos de 3 días, se tomó antropometría con peso, talla, se calcularon indicadores para diagnóstico de estado nutricional. Un pediatra gastroenterólogo realizó exploración física, medición de perímetro abdominal y palpación de hígado y bazo, búsqueda de ascitis, interrogación dirigida sobre intolerancia al ejercicio y fuerza muscular, así como de clínica de hipoglucemia u otra condición al momento de la visita. También de recolección datos del diario de alimentos que fue realizado por los familiares o el paciente.

La intervención nutricional consistió 3 puntos específicos:

- 1) Restricción de alimentos con contenido de fructosa (frutas), lactosa (leche y derivados) y sacarosa (azúcar de mesa y alimentos preparados con sacarosa).
- 2) Incremento del aporte de proteínas a más de 3 g/kg/día por medio de un suplemento 100% de suero en polvo sin azúcar. Información nutricional por cada 100 g de producto: 80 g de proteína, 0 g grasa, 0 g de hidratos de carbono, 0 g azúcar, 0 g fibra dietética, sodio 180.7 mg, calcio 624.3 mg, fósforo 378.3 mg, potasio 336.3 mg, vitamina A 1747 µg, vitamina E 27.7 mg, vitamina C 101.7 mg, vitamina B2 1 mg, vitamina B6 1.7 mg, vitamina B12 3.7, vitamina D 9.3 µg.
- 3) Aporte de almidón de maíz crudo, la dosis se estimó de acuerdo a la fórmula de tasa metabólica basal de glucosa ( $Y = 0.0014X^3 - 0.214X^2 + 10.411 X - 9.084$ , Y= miligramos de glucosa por minuto X= kg peso corporal) y se resumió como g de almidón de maíz por kilogramo de peso al momento de la visita (g/kg/dosis), se utilizó marca Maizena®. Información nutricional por cada 100 g: 87.8 g hidratos de carbono, 0 g azúcar, 0 g fibra dietética, 0 g proteína, 0 g grasa, sodio 22.2 mg.

Los intervalos entre dosis se establecieron por tolerancia al ayuno. De acuerdo a edad se estimaron requerimientos de energía y se realizó el ajuste necesario de macronutrientes para cumplir con la meta calórica, lo mismo para vitaminas y minerales, todos los pacientes se les dio suplemento de calcio y multivitamínicos. Suplementaciones extras se hicieron con base a niveles séricos.

La visita posterior, se tomó como tiempo de evaluación 12 meses posteriores al inicio de la intervención que se realizó en la visita basal, entre ese periodo hubo al menos 3 visitas para reforzar el plan de alimentación y realizar ajustes en caso necesario ya que la proteína y el almidón de maíz eran proporcionales al peso, se recabaron los mismos datos que en la visita basal, de igual forma se realizó evaluación antropométrica, dietética y exploración física. (Figura 1)

Figura 1. Línea de tiempo del estudio antes y después de la intervención nutricional en los pacientes pediátricos con GSD III.



El recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo fueron recabados durante las visitas. Los datos obtenidos se ingresaron en el software *Food Processor Nutrition Analysis* para la obtención de calorías, hidratos de carbono, proteínas y lípidos, así como la distribución de los macronutrientes.

### Procesamiento de datos y análisis estadísticos

Los datos fueron procesados en el programa estadístico *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. IBM Corp.*

Análisis estadístico:

Para el análisis univariado, de acuerdo al tamaño de la muestra, realizó pruebas de normalidad mediante el test de *Shapiro Wilk*. Considerando como distribución normal aquellas variables que presentaron un valor de p mayor a 0.05, mientras que para las variables que no cumplieran esos criterios se consideraron como de libre distribución.

Se realizó análisis de frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se obtuvieron percentiles, 25, 50 y 75.

Análisis bivariado: para analizar diferencias entre grupos se utilizó el test de McNemar y rangos pareados de Wilcoxon, considerando un valor p <0.05 como significancia estadística.

Para el objetivo principal se realizó un análisis bayesiano, donde las hipótesis a contrastar son:

- $H_0$  = Los pacientes con glucogenosis tipo III que llevan a cabo una restricción de fructosa, lactosa y sacarosa en combinación con un suplemento de proteína no presentan disminución en el tamaño del hígado 12 meses posteriores a la intervención nutricional.

- $H_1$ = Los pacientes con glucogenosis tipo III que llevan a cabo una restricción de fructosa, lactosa y sacarosa en combinación con un suplemento de proteína presentan disminución en el tamaño del hígado 12 meses posteriores a la intervención nutricional.

Considerando una probabilidad *a priori*:

- $P(H_1) / P(H_0) = 30 / 100 = 0.3$
- $P(H_1)$  = Probabilidad de veracidad de la hipótesis de diferencia o asociación
- $P(H_0)$  = Probabilidad de no diferencia o asociación.

Para el cálculo de la probabilidad se consideraron los estudios de Hanaa El-Karaksy, y cols. 2014, y el estudio de David A. Gremse y cols. 1990, dónde se hace referencia a disminución en el tamaño del hígado. [18, 22]

Para resumen de resultados del resto de las variables se realizaron gráficos de cambio de la visita basal y la visita final.

Debido al tamaño de la muestra, no es posible realizar un análisis estratificado por covariables, para sexo, no hay evidencia que el tamaño del hígado se modifique de acuerdo al sexo, de igual forma en GSD III, no hay diferencias clínicas de acuerdo al sexo y la historia natural de la enfermedad. Edad, se consideró como posible covariable, por lo que, para controlar su influencia para el resultado principal del estudio, el tamaño del hígado se establecieron puntos de corte por edad en puntaje z de acuerdo a Özdikici y cols. [19].

### **Aspectos éticos**

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Considera las investigaciones de riesgo mínimo, aquellos estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimiento comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación, se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo en empleo en combinaciones.

El tipo de investigación e intervención que se realizó se consideró una investigación de riesgo mínimo.

## Resultados

Se reclutaron 12 pacientes, 9 pacientes de sexo femenino, la mediana de edad de los pacientes fue de 101.5 meses al momento de la intervención. En la evaluación del estado nutricional, 9 pacientes tuvieron estado nutricional normal y 3 pacientes con sobrepeso. En relación a la talla, la mediana de z score fue de -2.6. Se clasificaron los pacientes por z score para la talla, donde 8 pacientes se presentaron talla baja.

Para el tamaño del hígado se observó una mediana de 164 mm, mientras que la estimación de z score para el tamaño del hígado se presentó con una mediana de 4.23, 9 pacientes presentaron intolerancia al ejercicio y sólo 2 pacientes realizaban actividad física leve antes de la intervención. Los porcentajes y percentiles 25 y 75 se encuentran reportados en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes pediátricos con GSD III

	n 12 mediana	q25-q75
Edad (meses)	101.5	62.2 -180.5
Mujeres – n, (%)		9 (75)
Talla (z score)	-2.6	-3.6 – 1.3
Talla baja (%)		8 (66.6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18.5	15.4 – 21.7
IMC (z score)	1.0	-0.1 – 2.7
Diagnóstico nutricional por IMC		
Normal (%)		9 (75)
Sobrepeso (%)		3 (25)
Tamaño del hígado (mm)	164	156.5-174.2
Tamaño de hígado (Z score)	4.2	1.83 – 5.0
Intolerancia al ejercicio (%)		9 (75)
Tipo de actividad física		
Ninguna (%)		10 (83.4)
Leve (%)		2 (8.3)

q25: percentil 25, q75: percentil 75, kg: kilogramos, IMC: índice de masa corporal, cm: centímetros.

En relación con la evaluación del perfil de lípidos la mediana estimada para colesterol total fue de 180.0, colesterol HDL de 27, colesterol LDL de 116.1 y para triglicéridos de 167.5. En relación con los pacientes que se encontraron con valores elevados, para colesterol total 5 pacientes, para colesterol-LDL 5 pacientes, triglicéridos 7 pacientes, mientras que para colesterol HDL 11 pacientes tenían valores por debajo de la referencia. La agrupación de los datos, percentiles 25, 75 y porcentajes se encuentran reportados en la tabla 1.1.

Tabla 1.1 Perfil de lípidos basal de los pacientes pediátricos con GSD III

	n 12	q25-q75
Colesterol total (mg/dl)	180.0	154.2 – 259.0
Colesterol total >200 mg/dl – n, (%)		5 (41.6)
Colesterol HDL (mg/dl)	27.0	19 -38
Colesterol HDL <40 mg/dl – n, (%)		11 (91.6)
Colesterol LDL (mg/dl)	116.1	94.1 – 156.5
Colesterol LDL >130mg/dl – n, (%)		5 (41.6)
Triglicéridos (mg/dl)	167.5	135.5 – 420.5
Triglicéridos >150 mg/dl – n, (%)		7 (58.3)

q25: percentil 25, q75: percentil 75, mg: miligramos, dl: decilitros.

Al evaluar la función hepática todos de los pacientes presentaron elevación de aminotransferasas con una mediana para AST de 469 y ALT de 452.5, no se encontraron alteraciones registradas para síntesis de proteínas. Se detectó hipoglucemia en 6 pacientes, con una mediana de 69.5. En relación con los niveles de fosfatasa alcalina, 4 pacientes presentaron elevación con una mediana de 335.5, para la GGT fueron 9 pacientes quienes tuvieron niveles por encima del valor de referencia con mediana de 265.5. La CPK se encontró elevada en 11 pacientes con una mediana de 670, al analizar los datos de función renal no se encontraron alteraciones. Los valores descritos, así como los percentiles 25,75 y porcentajes se encuentran resumidos en la tabla 1.2

Tabla 1.2 Perfil de función hepática y función renal basal de los pacientes pediátricos con GSD III

	n (12) mediana	q25-q75
Perfil de función hepática		
Glucosa (mg/dl)	69.5	42.75 – 82.5
Glucosa < 70 mg/dl – n, (%)		6 (50)
AST (U/L)	469.0	122.5 - 691.0
AST> 40 U/L – n, (%)		12 (100)
ALT (U/L)	452.5	128.7 – 704.2
ALT > 40 U/L – n, (%)		12 (100)
Albúmina (g/dl)	4.05	3.9 – 4.3
Fosfatasa alcalina (U/L)	335.5	280.0 – 424.5
Fosfatasa alcalina > 400/UL – n, (%)		4 (33.3)
GGT (U/L)	265.5	49.0 - 488.0
GGT > 50 u/l – n, (%)		9 (75)
CPK (U/L)	670.0	248.5 – 1518.0
CPK > 200 U/L – n, (%)		11 (91.6)
Perfil función renal		
Ácido úrico (mg/dl)	5.2	4.9 – 5.8
Ácido úrico > 7.0 mg/dl – n, (%)		2 (16.6)
Nitrógeno ureico (mg/dl)	13.0	11.1 – 16.2
Creatinina (mg/dl)	0.45	0.2 – 0.6
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	107.0	95.5 – 152.5

TFG > 140 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> – n, (%)

3 (25)

q25: percentil 25, q75: percentil 75, mg: miligramos, dl: decilitros, U: unidades, L: litro, g: gramos, ml: mililitros, min: minutos, m<sup>2</sup>: metros cuadrados, GGT: gama glutamil transpeptidasa, CPK: creatina quinasa, AST: aspartato-aminotransferasa, ALT: alanino-amittransferasa DHL: deshidrogenasa láctica, TFG: tasa de filtración glomerular.

Los datos recabados para la evaluación de la dieta, la mediana de consumo fue de 1500 calorías, es importante considerar que existe variabilidad por edad. La distribución de macronutrientes en relación con el valor energético total se obtuvo para hidratos de carbono una mediana de 53.5 %, proteínas 14.3 % y grasas 31.2 %. La mediana de ingesta, en gramos totales neta, para hidratos de carbono fue de 211.3 g, proteínas 46.3 g y grasas de 52.7 g, la indicación de almidón de maíz la tenían 9 pacientes con una mediana de dosis de 0.7 g/kg/dosis y una mediana de ayuno de 6 horas. La mediana de consumo de proteína fue de 1.9 g/kg/día. Los valores descritos, así como los percentiles 25,75 y porcentajes se encuentran resumidos en la tabla 1.3.

Tabla 1.3 Características basales de la dieta de los pacientes pediátricos con GSD III

	n (12) mediana	q25-q75
Energía total ingerida (kcal)	1500	1407.0 – 1791.3
% Hidratos de carbono del VET	53.5	49.8 – 61.7
% Proteínas del VET	14.3	10.5 – 17.8
% Grasa del VET	31.3	27.7 – 32.9
Hidratos de carbono total ingeridos (g)	211.3	174.1 – 235.4
Almidón de maíz indicado (%)		8 (66.6)
Número de tomas de almidón de maíz	1.0	0 – 1.7
Dosis de almidón de maíz (g/kg/dosis)	0.7	0.1 – 1.3
Horas ayuno máximo	6	(6.0 – 8.0)
Proteínas totales ingeridas (g)	46.3	35.7 – 71.6
Proteínas/kg/día	1.9	1.4 – 2.3
Grasa total ingerida (g)	52.7	40.5 – 57.4

q25: percentil 25, q75: percentil 75, kcal kilocalorías, kg: kilogramos, VET: valor energético total, g: gramos.

Al evaluar el objetivo principal del estudio se observó un cambio en la mediana de la medición de hígado por ultrasonido, en la visita basal la mediana de tamaño de hígado fue de 164 mm, mientras que la visita final fue de 158 mm, una diferencia -6 mm. Representado en el gráfico 1. En tanto también se observaron los cambios en la z score de hígado, para la visita basal la mediana fue de 4.23 y para la visita final de 3.44, siendo consistente la disminución en la z score de hígado, lo que dio una diferencia -0.79. Representado en el gráfico 1.1. Ambos valores están especificados en la tabla 2.

Gráfico 1. Cambios en el tamaño del hígado de los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención.

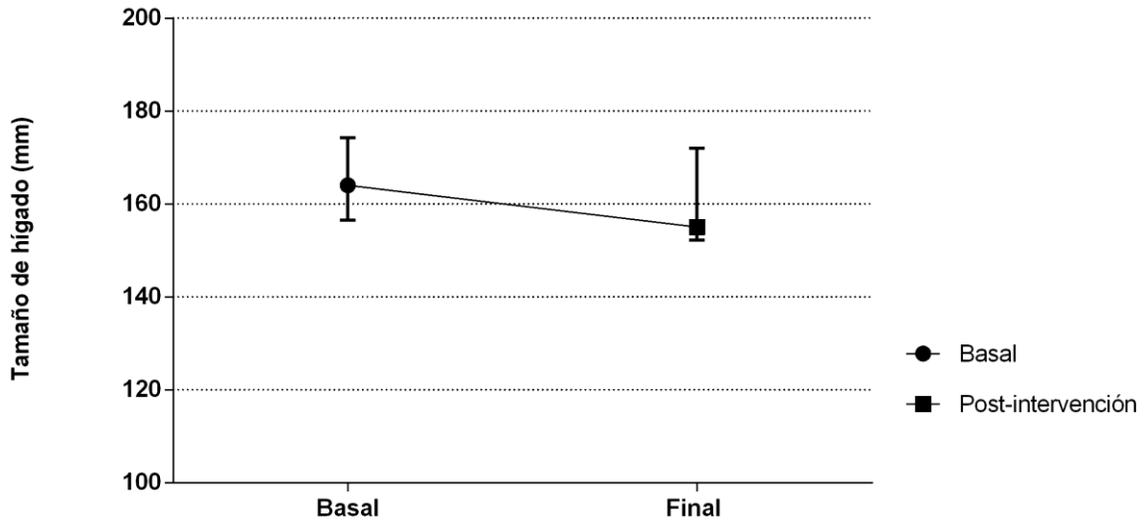
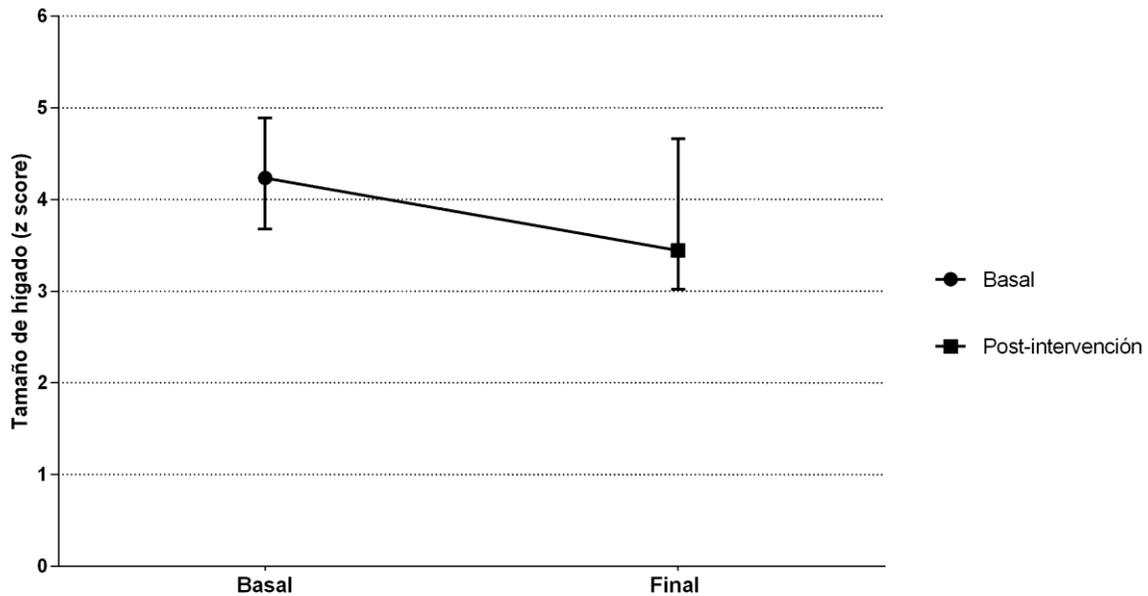
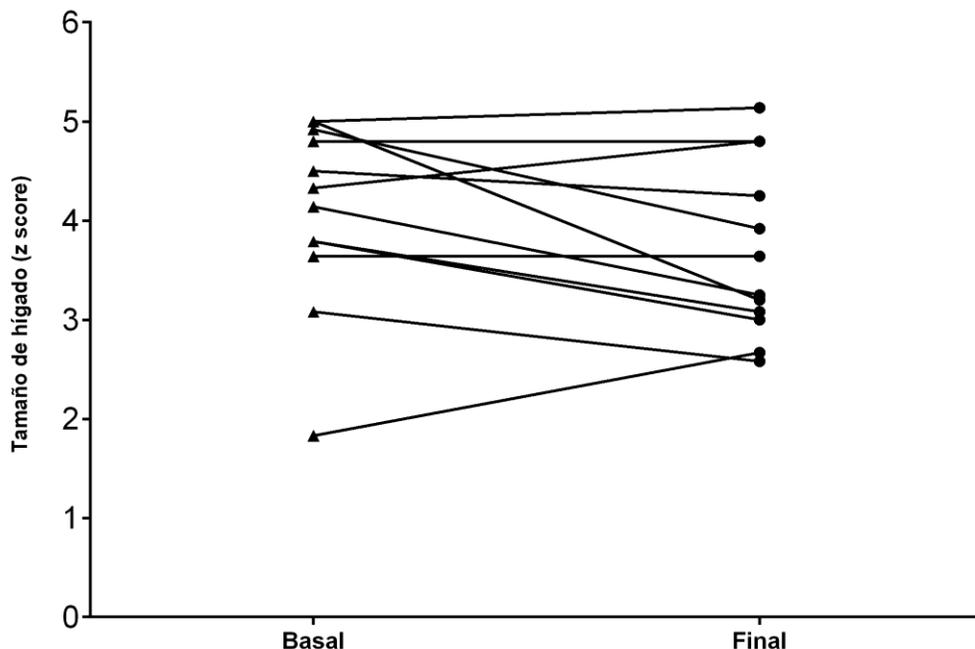


Gráfico 1.1. Cambios de z score de tamaño del hígado posterior a la intervención nutricional en los pacientes pediátricos con GSD III.



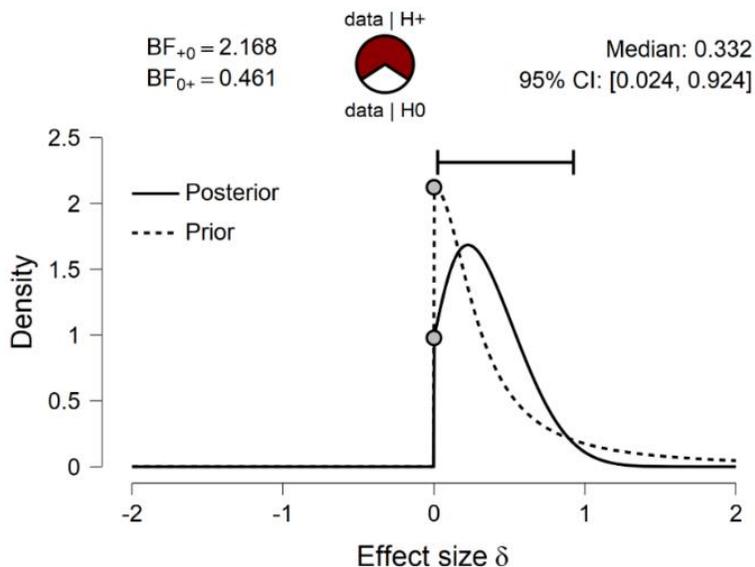
Se analizaron los cambios que presentaron los pacientes en el tamaño del hígado posterior a la intervención. De acuerdo a z score de hígado estimado para la edad, se observó que 7 pacientes presentaron disminución en el tamaño del hígado posterior a la intervención, 2 no tuvieron modificaciones y 3 pacientes presentaron incrementos en relación a la visita basal, la mayor disminución observada -1.8, mientras que el mayor incremento fue una diferencia de 0.84. Datos resumidos en el gráfico 1.2

Gráfico 1.2 Cambios por paciente de z score de tamaño de hígado posterior a la intervención nutricional de los pacientes pediátricos con GSD III.



Para el análisis del objetivo principal del estudio, también se realizó el análisis bayesiano, con los cambios de z score de tamaño de hígado, de la visita basal a la visita final, considerando una probabilidad *a priori* de 0.3 de veracidad para la hipótesis  $H_1$ , encontrando  $BF_{+0} = 2.168$ , lo que representa 2.168 veces más compatibilidad de los datos de los datos de la  $H_1$  contra la  $H_0$ , y un  $BF_{0+} = 0.416$  veces más compatibilidad en comparación con la  $H_1$ , con una mediana de diferencia de 0.33 y un intervalo de confiabilidad (95%) de 0.024 a 0.924, con un % de certeza a favor de la  $H_1$  de 82.5 % a favor de  $H_1$ . Gráfico 1.3

Gráfico 1.3 Tamaño del efecto estimado de acuerdo a los cambios de z score para hígado en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional.



Posterior a la intervención nutricional, se encontraron cambios en la mediana de z score de talla, con una diferencia de 0.06, se observaron modificaciones en el IMC con una mediana de 1.0, por lo que el diagnóstico por IMC 11 pacientes fue de eutróficos, 1 paciente con obesidad, ningún paciente con sobrepeso. Los q25 y q75, así como las diferencias se encuentran en la tabla 2.

En relación a la intolerancia al ejercicio, hubo una disminución de 41.7 % respecto a la visita basal, con 4 pacientes que continuaban con datos de intolerancia al ejercicio posterior a la intervención. En relación a la actividad física realizada por los pacientes, se observó un incremento del 50% para actividad leve y 1 paciente incrementó su actividad física de leve a moderada. Los datos descritos y los percentiles 25 y 75 están resumidos en la tabla 2.

**Tabla de 2. Comparación de las diferencias demográficas antes y después de la intervención nutricional en los pacientes pediátricos con GSD III**

	Antes de la intervención		Post – intervención		Diferencia
	n 12 Mediana	q25-Q75	n 12 Mediana	q25-q75	
Edad (meses)	101.5	62.2 -180.5	114.5	76 -194.5	13.0
Mujeres n (%)		9 (75)		9 (75)	-
Talla (Z score)	-2.6	-3.6 – 1.3	-2.57	-3.33 - -1.9	0.06
Talla baja n (%)		8 (66.6)		7 (58.3)	1 (8.4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18.5	15.4 – 21.7	19.7	17.6 - 23.4	1.2
IMC (Z score)	1.0	-0.1 – 2.7	0.96	.54 – 1.64	- 0.04
Dx por IMC					
Eutrófico (%)		9 (75)		11 (91.6)	2 (16.6)
Sobrepeso (%)		2 (25)		-	-1 (-8.4)
Obesidad (%)		-		1 (8.4)	1 (8.4)
Tamaño del hígado (mm)	164	156.5 -174.2	155	152.2 – 172	- 9
Tamaño hígado (Z score)	4.23	1.83 – 5.00	3.44	3.02 – 4.7	-0.79
Intolerancia al ejercicio (%)		9 (75)		4 (33.3)	-5 (41.7)
Tipo de actividad física					
Ninguna (%)		10 (83.4)		4 (33.3)	-6(-50) †
Leve (%)		2 (8.3)		7 (58.3)	5 (50) †
Moderada (%)				1 (8.4)	1 (8.4)

RIC: rango intercuartil, q25: percentil 25, q75: percentil 75, kg: kilogramos, IMC: índice de masa corporal, cm: centímetros. †: valor p. < 0.05

Para la evaluación global antropométrica se tomaron datos de z score de talla e IMC para analizar los cambios posteriores a la intervención. Se observó un incremento en la z score para la talla, hubo disminución de la z score de IMC. Lo que se encuentra resumido en el gráfico 2.

De forma individual, en relación a la talla se encontró una mejoría en la z score de talla en 5 pacientes, con la mayor diferencia de 1.89, mientras que la menor diferencia observada

fue de 0.1. Para aquellos pacientes que no tuvieron incrementos en el z score para la talla la mayor disminución observada fue de -0.62 mientras que la diferencia menor fue de -0.06. La información previa se encuentra resumida en el gráfico 2.1

Gráfico 2. Porcentaje de cambio global de los indicadores antropométricos de los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional.

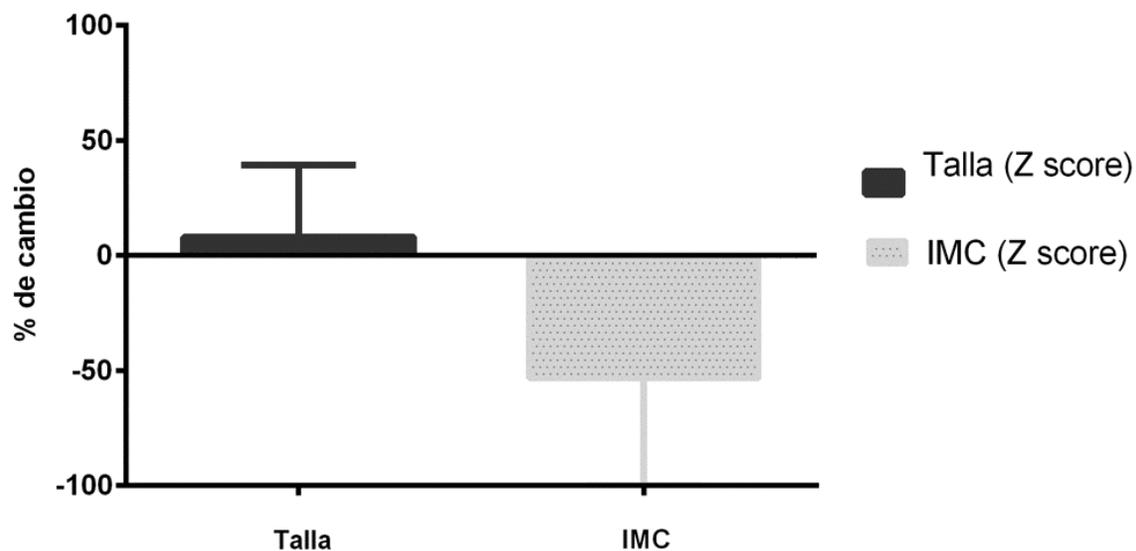
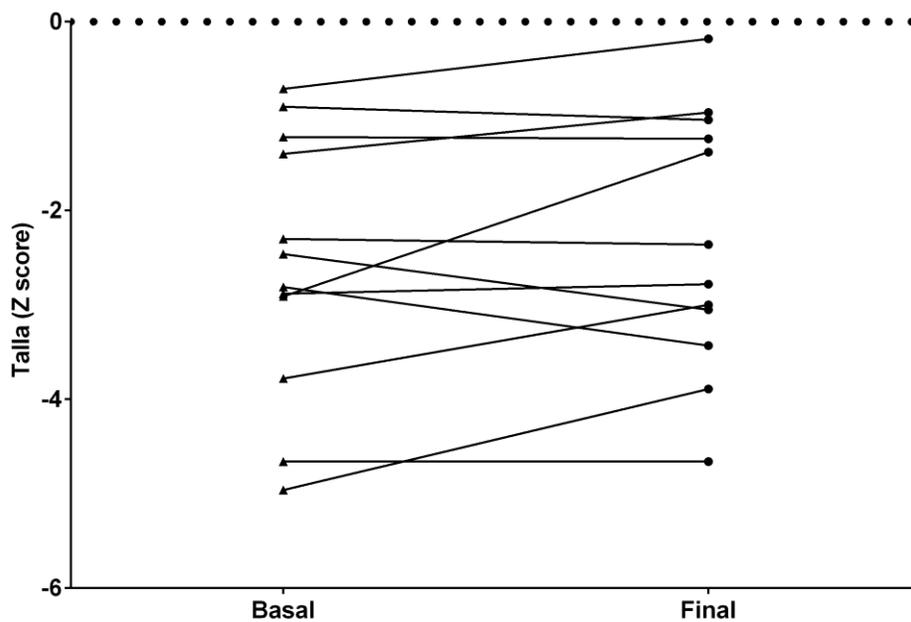
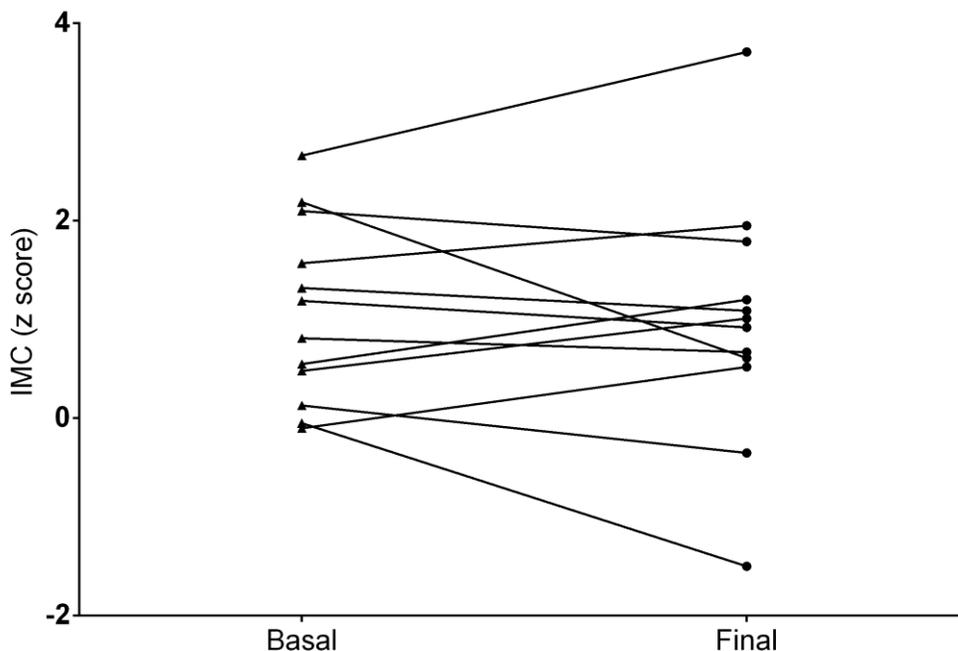


Gráfico 2.1 Cambios por paciente de z score de talla posterior a la intervención nutricional de los pacientes pediátricos con GSD III.



Los cambios observados para z score de IMC, fueron disminuciones en 7 pacientes, con una diferencia máxima de -1.58 y una mínima de 0.14. El paciente con mayor incremento fue de 1.0, el incremento menor observado fue de 0.38, el resto de los pacientes tuvo un estado nutricional normal. Gráfico 2.2

Gráfico 2.2. Cambios por paciente de z score de IMC posterior a la intervención en los pacientes pediátricos con GSD III.



De acuerdo al objetivo secundario del estudio se evaluaron los cambios en el perfil de lípidos, la mediana de colesterol total incremento 3 mg/dl en relación a la visita basal, sin cambios en el total de pacientes con niveles por arriba del valor de referencia, para colesterol-LDL la mediana disminuyó 5.2 mg/dl, al final del estudio 4 pacientes aún presentaban niveles por arriba del valor de referencia, para colesterol-HDL la mediana disminuyó 1.5 mg/dl, al final del estudio 9 pacientes continuaron con niveles por debajo del valor de referencia. Para triglicéridos la mediana posterior a la intervención incrementó 27 mg/dl, con 11 pacientes por arriba del valor de referencia. Estos datos, con las diferencias, así como los q25 y q75 se encuentran resumidos en la tabla 2.2

Tablas 2.2 Comparación de las diferencias en el perfil de lípidos antes y después de la intervención nutricional en los pacientes pediátricos con GSD III

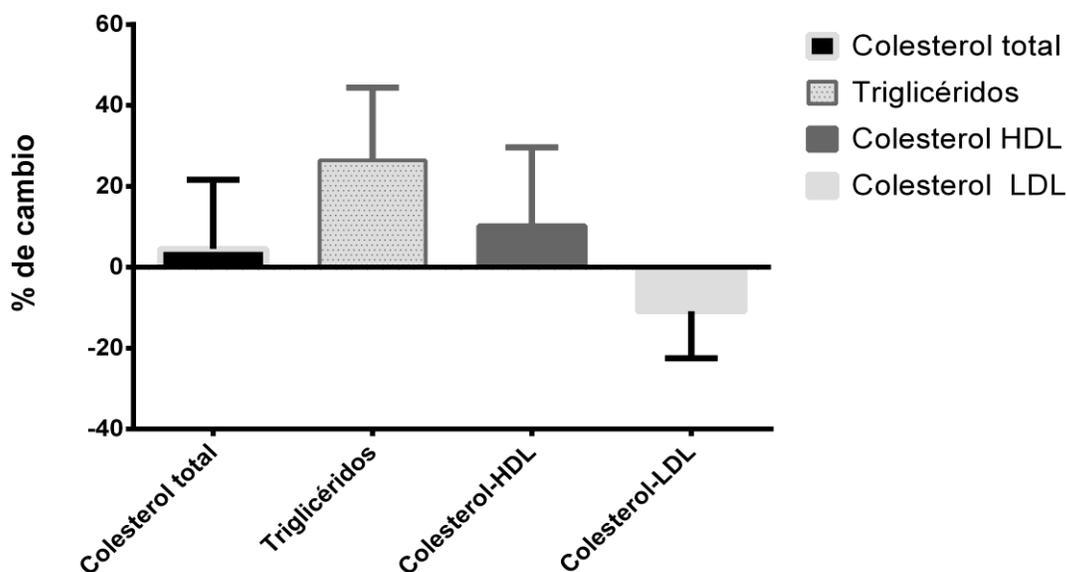
	Previa		Posterior		Diferencia
	N 12	q25-q75	N 12	q25-q75	(%)
	Mediana		Mediana		
Colesterol total (mg/dl)	180	154.25 - 259	183	135 - 275	3
Colesterol total > 200 mg/dl, n (%)		5 (41.6)		5 (41.6)	0

Colesterol - HDL (mg/dl)	27	19 -38	25.5	21.25 – 42.75	-1.5
Colesterol HDL < 40 g/dl – n, (%)		11 (91.6)		9 (75)	- 2 (-16.6)
Colesterol – LDL (mg/dl)	116.1	94.1 – 156.5	110.9	87.8 – 135.7	-5.2
Colesterol LDL >130 mg/dl – n, (%)		5 (41.6)		4 (33.3)	- 1 (-8.4)
Triglicéridos (mg/dl)	167.5	135.5 – 420.5	194.5	168.5 – 283	27
Triglicéridos > 150 mg/dl – n, (%)		7 (58.3)		11 (91.6)	4 (33.3)

RIC: rango intercuartil, q25: percentil 25, q75: percentil 75, mg: miligramos, dl: decilitros. No se encontraron diferencias significativas

Se realizó una evaluación global de los cambios en el perfil de lípidos presentados posteriores a la intervención, se observó una disminución en el colesterol LDL, así como un incremento en colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. No se encontraron diferencias significativas. Ver gráfico 4.

Gráfico 4. Porcentaje de cambio global del perfil de lípidos los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional.



Igualmente se evaluaron los cambios en el perfil de lípidos de forma individual, para colesterol total 7 pacientes presentaron incrementos en los niveles séricos en relación a la visita basal, observándose el mayor incremento de 59 mg/dl, y el menor de 2 mg/dl, 5 pacientes que presentaron disminución en los niveles séricos el mayor cambio observado fue de -251 mg/dl y el menor fue de -15 mg/dl. Gráfico 4.1

Para colesterol LDL, 7 pacientes presentaron disminución en los niveles séricos posterior a la intervención, con el mayor cambio observado de -96.5 mg/dl y el menor cambio observado de -12.6 mg/dl, para los 5 pacientes que presentaron incrementos, el mayor cambio observado fue 33.2 mg/dl mientras que el menor cambio fue de 9 mg/dl. Gráfico 4.2

La evaluación en colesterol HDL 5 pacientes tuvieron disminución en los niveles séricos observándose un cambio máximo de -11 mg/dl, mientras que el menor cambio observado fue de -1 mg/dl. Los 6 pacientes que tuvieron aumento en colesterol HDL, 33 mg/dl fue el mayor cambio, el menor cambio fue de 5 mg/dl. Gráfico 4.3

Gráfico 4.1 Cambios por paciente en los niveles de colesterol total en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional

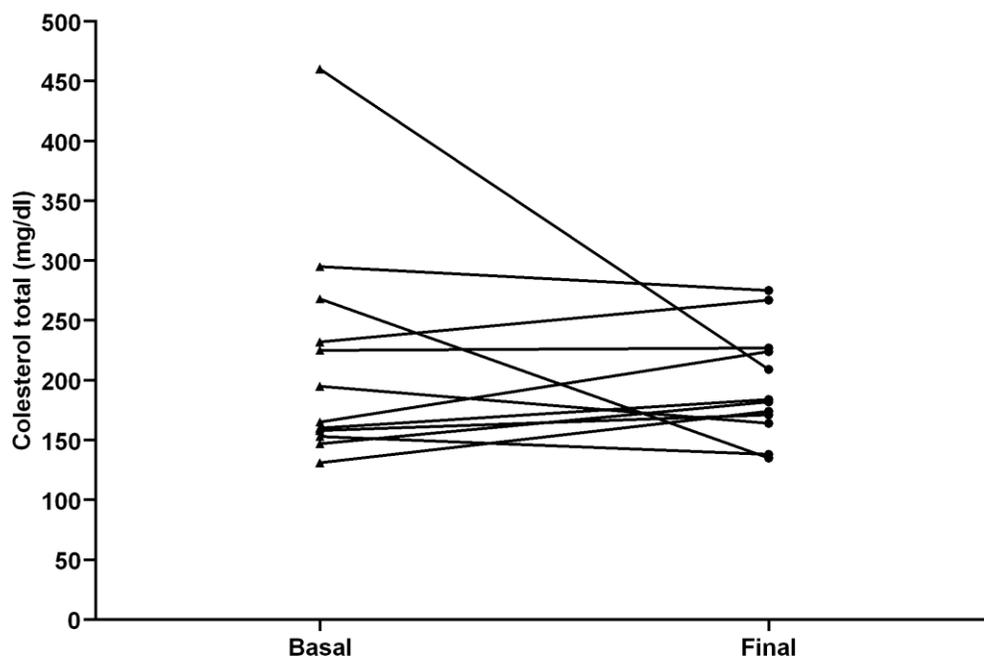


Gráfico 4.2 Cambios por paciente en los niveles de colesterol LDL en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional

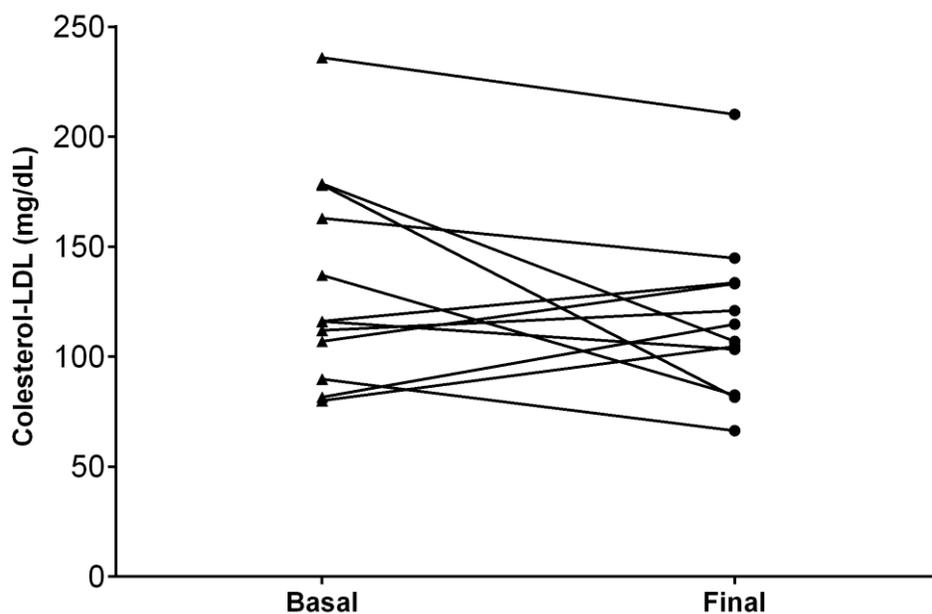


Gráfico 4.3 Cambios por paciente en los niveles de colesterol HDL en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional

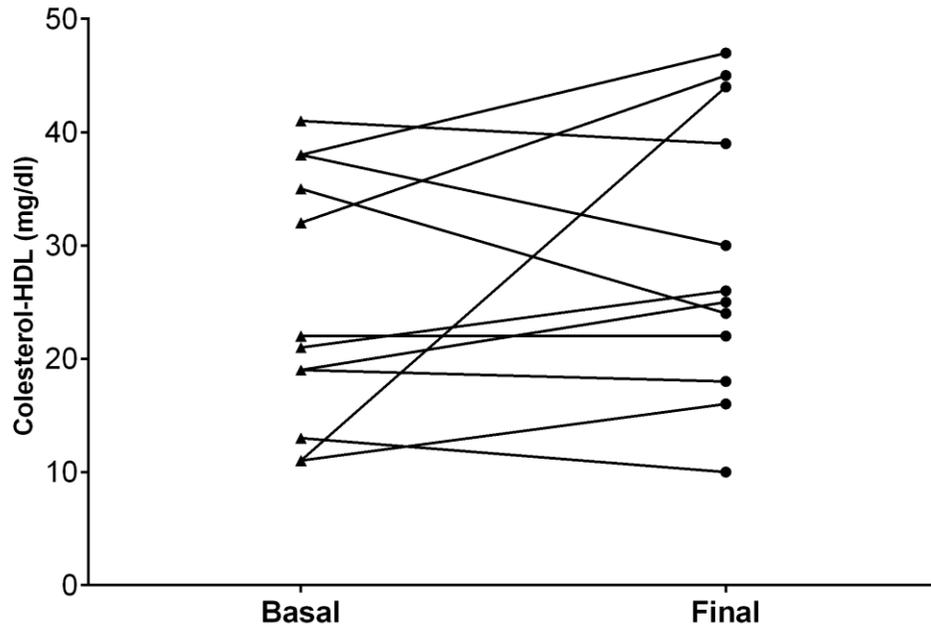
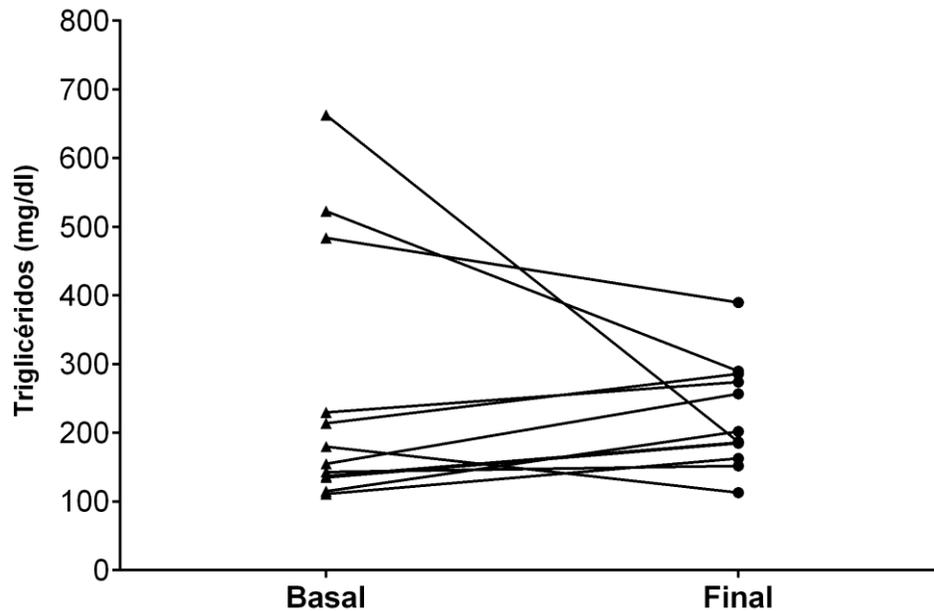


Gráfico 4.4 Cambios por paciente en los niveles de triglicéridos en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional



En el nivel de triglicéridos incrementó en 9 pacientes, con el mayor cambio de 102 mg/dl, la disminución en triglicéridos se observó en 3 pacientes, -476 mg/dl fue el mayor decremento y el menor de -94 mg/dl., con un cambio mayor de 102 mg/dl en el paciente 9 y el menor cambio de 9 mg/dl. Gráfico 4.4

Se evaluaron los cambios en la glucosa, observando que la mediana incrementó 19.5 mg/dl, al final de la intervención el 91.6% de los pacientes tenía niveles normales de glucosa, lo que representó una diferencia significativa con un valor  $p < 0.01$ . Los niveles de aminotransferasas permanecieron elevados en todos los pacientes, se observó disminución la mediana de AST con una diferencia de -139.5U/L y para la de ALT de -51.5 U/L. Para CPK no hubo cambios en relación al número de pacientes con niveles elevados, se incrementó la mediana, con una diferencia de 276 U/L y una diferencia significativa con un valor  $p$  de 0.004. Los q25 y 75 así como las diferencias se encuentran en la tabla 2.3

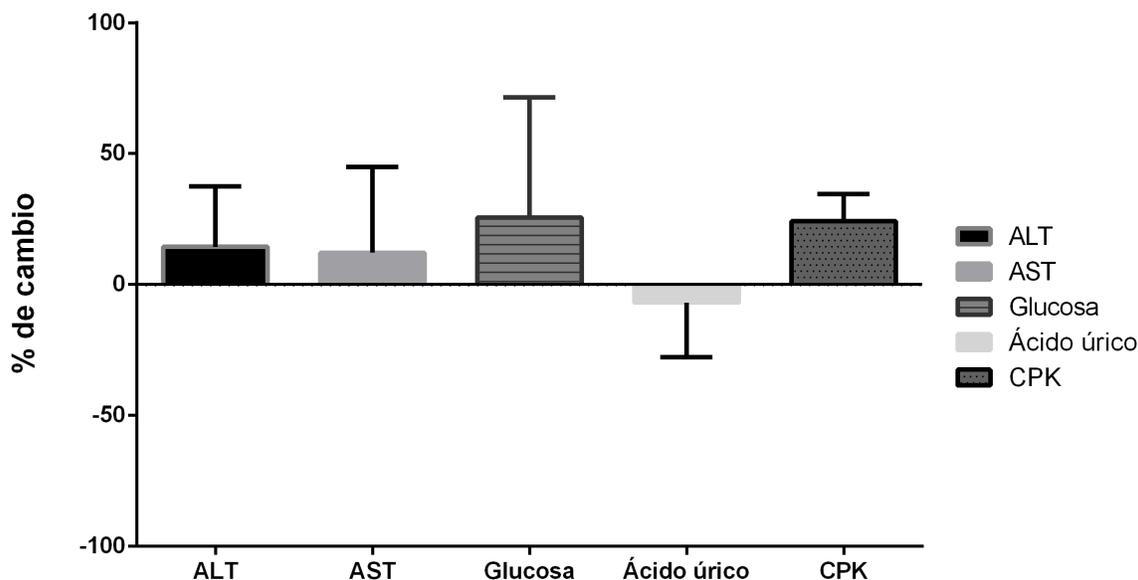
Los cambios observados en resto de los bioquímicos, para fosfatasa alcalina la mediana con una diferencia de -23 U/L. La mediana de GGT se modificó -173.5 U/L. La mediana de ácido úrico incrementó 0.25 mg/dl. La diferencia de las medianas de BUN fue de 6.05, para la TFG y la creatinina las modificaciones que se observaron no fueron mayores a 2. Los q25 y 75 así como las diferencias se encuentran en la tabla 2.3

**Tabla 2.3 Comparación de las diferencias en el perfil de lípidos antes y después de la intervención nutricional en los pacientes pediátricos con GSD III**

	Previa		Posterior		Diferencia
	n 12 Mediana	q25-q75	n 12 Mediana	q25-q75	
<b>Perfil de función hepática</b>					
Glucosa (mg/dl)	69.5	42.75 – 82.5	89	76.5 – 102.7	19.5 <sup>†</sup>
Glucosa <70 mg/dl n, (%)		6 (50)		1 (8.4)	41.6
AST (U/L)	469	122.5 - 691	329.5	170.2 -695	-139.5
AST > 40 U/L n, (%)		12 (100)		12 (100)	0
ALT (U/L)	452.5	128.7 – 704.2	401	188.7 – 700	- 51.5
ALT > 40 U/L, n (%)		12 (100)		12 (100)	0
Albúmina (g/dl)	4.05	3.9 – 4.3	3.9	3.8 – 4.2	-0.1
Fosfatasa alcalina (U/L)	335.5	280 – 424.5	312.5	156 – 389.7	-23
Fosfatasa alcalina > 400 U/L, n (%)		4 (33.3)		3 (25)	-8.3
GGT (U/L)	265.5	49 -488	92	36.7 – 297.7	- 173.5
GGT > 50 U/L, n (%)		9 (75)		6 (50)	- 25
CPK (U/L)	670	248.5 - 1518	946	329 – 3169	276 <sup>†</sup>
CPK > 200 UL, n- (%)		11 (91.6)		11 (91.6)	0
<b>Perfil función renal</b>					
Ácido úrico (mg/dl)	5.2	4.92 – 5.85	5.45	3.07 – 6.05	0.25 (-8.2)
Ácido úrico > 7.0 mg/dl, n (%)		2 (16.6)		1 (8.4)	8.2
Nitrógeno ureico (mg/dl)	13	11.12 – 16.25	19.0	13.2 – 24.0	6.05
Creatinina (mg/dl)	0.45	0.25 – 0.6	0.5	0.37 – 0.66	0.06
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	107	95.5 – 152.5	106.9	84.2 – 109.5	-1.9 (-8.4)

RIC: rango intercuartil, Q25: percentil 25, Q75: percentil 75, mg: miligramos, dl: decilitros, U: unidades, L: litro, g: gramos, ml: mililitros, min: minutos, m<sup>2</sup>: metros cuadrados, GGT: gama glutamil transpeptidasa, CPK: creatina quinasa, AST: aspartato-aminotransferasa, ALT: alanino-amittransferasa, TFG: tasa de filtración glomerular, <sup>†</sup>: valor  $p < 0.01$

Gráfico. 5. Porcentaje de cambio global en el control metabólico en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional.



También se hizo una estimación global de los cambios observados en el control metabólico, donde el porcentaje de cambio para ALT, AST, glucosa y CPK fue menor del 50%, mientras que para ácido úrico la disminución global observada fue menor al 10%. Gráfico 5.

En relación a la evaluación por paciente para los cambios en ALT se observaron incrementos en 9 pacientes, con el mayor incremento de 203 U/L y el menor cambio fue de 22 U/L. La disminución de ALT se observó en 3 pacientes con el mayor cambio registrado de -672 U/L el menor de -14 U/L. Gráfico 5.1

Para niveles de AST, 5 pacientes tuvieron disminución en los niveles séricos en relación a la visita basal, en donde el mayor cambio observado fue de -565 U/L, mientras que el menor fue de -13 U/L. En los 7 pacientes que presentaron incrementos el mayor cambio observado fue de 226 U/L, mientras que el menor fue de 15 U/L. Gráfico 5.2

En la evaluación de glucosa se observaron incrementos en 10 pacientes, el mayor incremento observado fue de 69 mg/dl, el menor cambio fue de 4 mg/dl de diferencia respecto a la visita basal, 1 paciente presentó un cambio de -19 mg/dl, a pesar de la disminución el paciente continuó con niveles dentro de parámetros normales. Gráfico 5.3

Al observar los niveles de ácido úrico hubo disminución en 6 pacientes, con un cambio máximo de -2.7 mg/dl y el menor de -0.6 mg/dl. Incrementos en los niveles séricos se observaron en 6 pacientes, el mayor cambio fue de 2.5 mg/dl y el menor observado de 0.3 mg/dl. Gráfico 5.4

Los niveles de CPK por paciente, se observó incremento en 10 pacientes, con el mayor cambio observado de 1606 U/L y el menor de 3 U/L de diferencia respecto a la visita basal, 2 pacientes que presentaron disminución tuvieron cambios de -21 U/L y -14 U/L. Gráfico 5.5

Gráfico 5.1 Cambios por paciente en los niveles de ALT en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional.

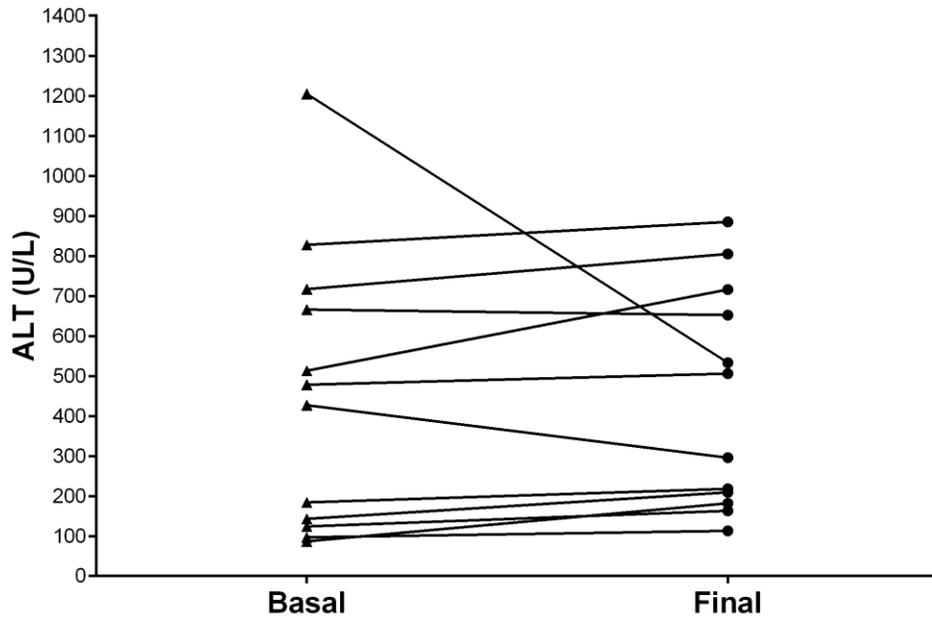


Gráfico 5.2 Cambios por paciente en los niveles de AST en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional.

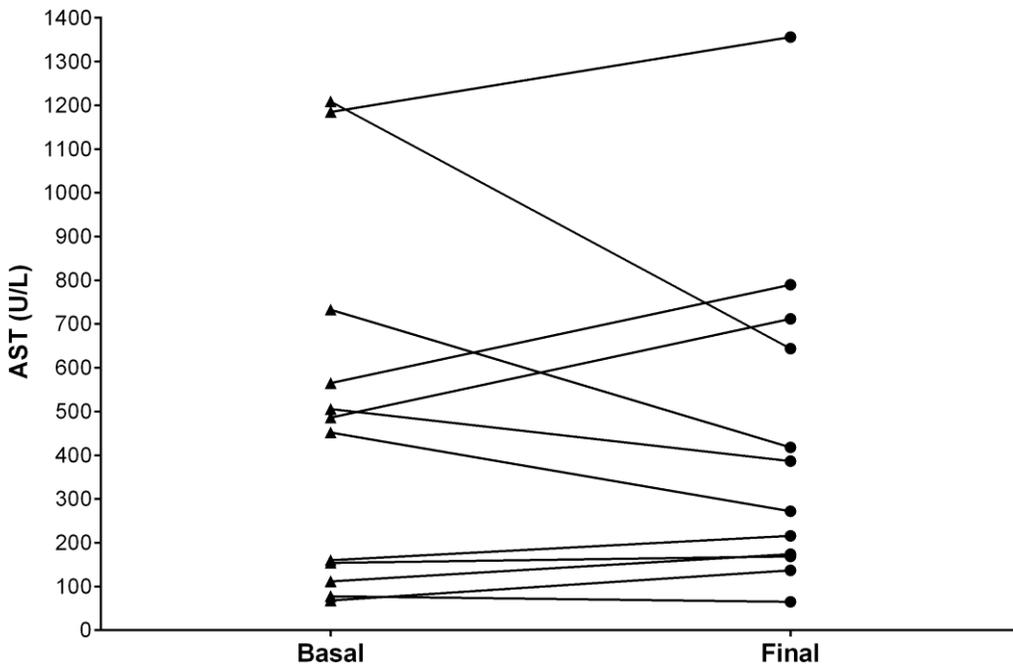


Gráfico 5.3 Cambios por paciente en los niveles de glucosa en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional

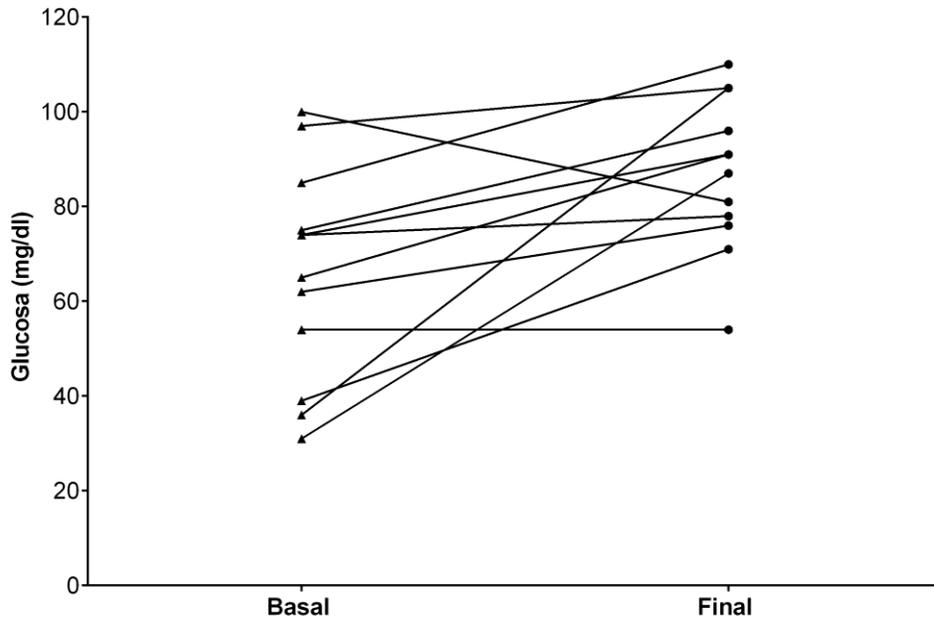


Gráfico 5.4 Cambios por paciente en los niveles de ácido úrico en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional

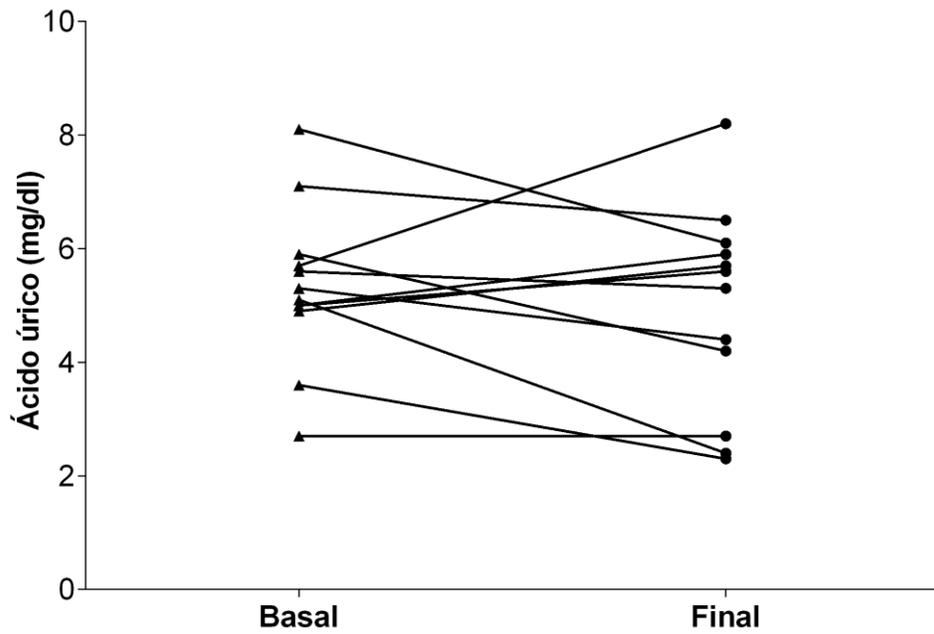
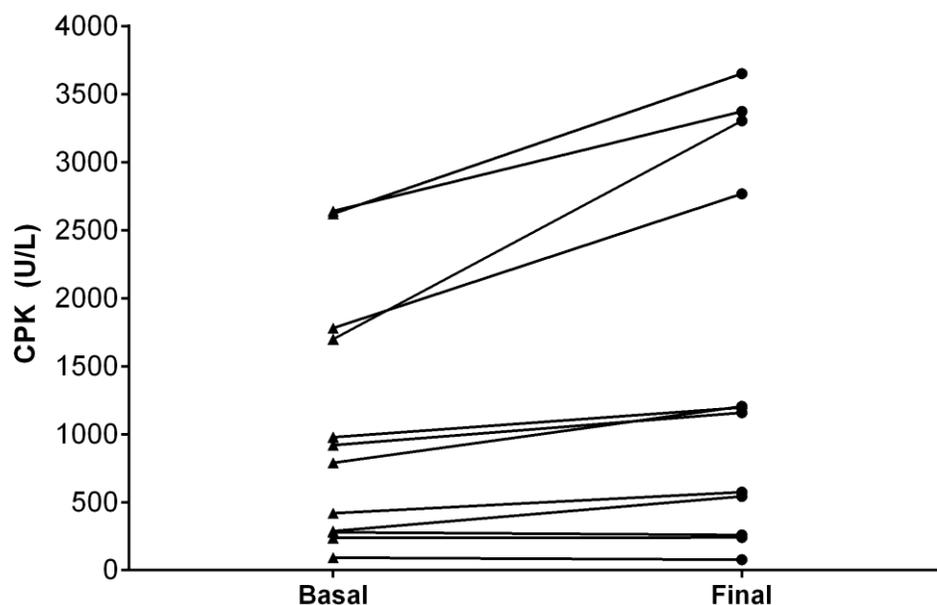


Gráfico 5.5 Cambios por paciente en los niveles de CPK en los pacientes pediátricos con GSD III posterior a la intervención nutricional



**Tablas 2.4 Comparación de las diferencias en la dieta antes y después de la intervención nutricional en los pacientes pediátricos con GSD III.**

	Previa N (12) mediana	q25-q75	Posterior N (12) mediana	q25-q75	Diferencia
Energía total ingerida(kcal)	1500	1407-1791.3	1895	1329 -2268.1	395
Hidratos de carbono (%) VET	53.5	49.8-61.7	48.5	38.1-53	- 5 <sup>†</sup>
Proteínas (%) VET	14.3	10.5-17.8	29.8	15.3-35.5	15.5 <sup>†</sup>
Grasas (%) VET	31.3	27.7-32.9	28.9	24.4-30	-2.4
Hidratos de carbono totales (g)	211.3	174.1-235.4	188.7	162-255.6	- 22.6
Almidón de maíz indicado (%)		8 (66.6)		12 (100)	4 (33.4) <sup>†</sup>
Número de tomas de almidón de maíz	1	0-1.7	4	4-6	3
Dosis de almidón de maíz (g/kg/dosis)	0.7	0.1-1.3	1.0	0.8-1.2	0.3
Horas de ayuno máximo	6	6-8	6	4-8	0
Proteínas totales (g)	46.3	35.7-71.6	150	51-168.8	103.7 <sup>†</sup>
Proteínas g/kg/día	1.9	1.4-2.3	4.0	3.3 – 4.2	2.1 <sup>†</sup>
Grasa total ingerida (g)	52.7	40.5-57.4	50.7	42.1-70.5	- 2

q25: percentil 25, q75: percentil 75, kcal kilocalorías, kg: kilogramos, VET: valor energético total, g: gramos,

<sup>†</sup>: valor p. < 0.01

Posterior a la intervención, se observó una diferencia en la mediana de -5% en la distribución del VET de hidratos de carbono, una diferencia significativa con un valor p < 0.01, para grasas, la mediana se modificó -2.4 %, sin cambios significativos y para proteína se observó una diferencia de 15.5% del VET con respecto a la visita basal, una diferencia

significativa con un valor  $p < 0.01$ . Para los valores totales de consumo, la mediana de ingesta de hidratos de carbono tuvo una diferencia en la mediana de -22.6 g. Para proteínas totales la mediana incrementó 103.7 g y se observó una diferencia significativa, valor  $p < 0.01$ , mientras que para grasa el cambio observado fue de -2 g en la mediana.

Al final del estudio todos los pacientes tenían indicación de uso almidón de maíz, con una dosis de 1.0 g/kg/día, sin diferencias significativas. Para el número de tomas de almidón se observaron diferencias significativas con un valor  $p < 0.01$ . Para proteínas, la mediana de ingesta final quedó en 4.0 g/kg, con un incremento de 2.1, se observó una diferencia con un valor  $p < 0.01$ . La mediana de ayuno máximo no se modificó respecto a la visita basal. Los datos presentados, así como los q25 y q75 se encuentran resumidos en la tabla 2.4.

	N12 mediana	q25-q75
Adherencia a calorías indicadas	103.2	90.1 – 110.3
± 10% de la indicación, n (%)		7 (58.3)
Adherencia a hidratos de carbono totales	98.6	97.3 - 107.7
± 10% de la indicación, n (%)		9 (75)
Adherencia a almidón de maíz	100	90.1 – 100
± 10% de la indicación, n (%)		10 (83.3)
Adherencia a hidratos de carbono alimentos	102.5	94.3 – 163.9
± 10% de la indicación, n (%)		5 (41.6)
Adherencia a proteína total	95.5	62.2 – 104.7
± 10% de la indicación, n (%)		5 (41.6)
Adherencia a suplemento de proteína	100	67.7 – 100
± 10% de la indicación, n (%)		6 (50)
Adherencia a proteína alimentos	100	65.3 – 181.6
± 10% de la indicación, n (%)		4 (33.3)
Adherencia a grasa total	133.9	90.9 – 110.7
± 10% de la indicación, n (%)		2 (16.6)

% de adherencia estimado de acuerdo a la indicación establecida en la visita previa.

Al evaluar la adherencia a la dieta en la visita final, las medianas de consumo estuvieron entre el 95.5 y 133.9 % de los estimado en la visita previa, 7 pacientes tuvieron adherencia de ± 10%, 9 pacientes cumplieron con la indicación para hidratos de carbono totales, para la evaluación de almidón de maíz 10 pacientes siguieron la indicación, mientras que la indicación de hidratos de carbono de los alimentos fue seguida por 5 pacientes. En relación a la proteína total 5 pacientes respetaron la indicación, mientras que 6 pacientes cumplieron con el suplemento de proteína, 4 pacientes cubrieron ± 10% la ingesta de proteína de los alimentos, la grasa total tuvo la adherencia con 2 pacientes cumpliendo la indicación.

## Discusión de resultados

El presente estudio es el primero en México en evaluar el comportamiento clínico y bioquímico de los pacientes pediátricos con GSD III con tratamiento nutricional específico, como parte del planteamiento del problema hay una falta importante de evidencia en esta población, principalmente de respuesta en pacientes sin complicaciones añadidas. A pesar de que el tamaño de muestra no fue suficiente para mostrar significancia estadística del objetivo principal, este estudio evidencia que es posible reducir el tamaño del hígado en más del 50% de los casos con la intervención nutricional que se aplicó.

Dado que en los pacientes pediátricos con GSD III la manifestación primaria es hepatomegalia, el objetivo principal del estudio fue dirigido a observar los cambios en el tamaño del hígado con una dieta alta en proteína en conjunto con almidón de maíz crudo y restricción de azúcares. *D. Gremse y colaboradores [18]* realizaron la primera descripción de cambios en pacientes con GSD III, encontrando una reducción de 27.3% en el hígado en un periodo de 16 meses con el uso de almidón de maíz en intervalos de tiempo de 6 horas, a pesar de que la intervención nutricional era parte del trabajo los datos de la distribución de almidón de maíz y otros componentes de la dieta no fueron referidos en el estudio. Cabe recalcar que actualmente el único tratamiento disponible para este grupo de pacientes es dietético, este trabajo se fortaleció con la descripción puntual de la dieta en conjunto con la evaluación de adherencia.

En pediatría los estudios en relación a los cambios en el tamaño del hígado de los pacientes con GSD III son escasos, este estudio provee información del comportamiento de los pacientes y los cambios que presentaron con la dieta, además se realizó una descripción detallada de la intervención en un periodo de 12 meses, describiendo porcentajes de macronutrientes, dosis de almidón de maíz e ingesta de proteínas, haciendo este estudio el primero mostrar esta información en pacientes pediátricos.

Si bien el tratamiento nutricional es el único disponible para los pacientes con GSD III, como cualquier tratamiento, la respuesta exitosa está condicionada a la adherencia al mismo, por lo que también los resultados de este estudio, ya que no se observó que todos los pacientes cumplieran el tratamiento de forma estricta, esto es de suma importancia dado que se mostró que la ingesta elevada de hidratos de carbono por medio de la dieta está asociada con el acumulo de glucógeno tanto en hígado como en músculo, este mecanismo podría explicar porque algunos pacientes no presentaron disminución en el tamaño del hígado. Los resultados del estudio de *E. Hershkovitz y colaboradores [31]* sugieren que el tratamiento nutricional puede ayudar a la prevención de la hipoglucemia y mejorar la hepatomegalia, no obstante este estudio tampoco presenta datos detallados de la intervención que recibieron, en relación a cantidades de hidratos de carbono de la dieta o el detalle de la intervención lo que hace este estudio único en su tipo.

El estudio reciente de *A. Halaby y colaboradores [32]* sugiere que las complicaciones hepáticas como, adenomas, cirrosis y hepatocarcinoma son subestimadas tanto en inicio como en progresión, de igual forma aún no queda claro el papel de la dieta y el control metabólico en las complicaciones hepáticas, por lo que generar información sobre el comportamiento del hígado ayuda a entender los mecanismos de respuesta de la intervención nutricional en el progreso de la enfermedad en los pacientes pediátricos con GSD III.

El control metabólico en los pacientes con GSD III incluye niveles adecuados de glucosa para evitar la estimulación de la gluconeogénesis, agravar el daño muscular y prevenir daños neurológicos asociados, en este estudio se demostró, de manera significativa, que con la intervención nutricional se puede mantener la homeostasis de glucosa, lo cual tiene un significado clínico fundamental en la edad pediátrica debido a que las consecuencias de hipoglucemias de repetición afectan directamente el desarrollo neurológico del paciente. [12]

En conjunto con los niveles de glucosa, las modificaciones en las aminotransferasas también son parte del control metabólico de los pacientes con GSD III. Actualmente no existe evidencia contundente del comportamiento de las aminotransferasas con las intervenciones nutricionales, en los estudios disponibles se muestran resultados contradictorios e independientes a la ingesta de hidratos de carbono o proteína, mientras que en estudios en modelos caninos, se ha observado que la disminución de aminotransferasas se puede ver a mayor edad, no obstante, esto también podría ser sugestivo de la progresión de la fibrosis, lo cual coincide con lo reportado por *A. Halaby y colaboradores* [32] en donde el 88% de sus pacientes con GSD III presentaron algún grado de fibrosis, sin embargo, los autores no describen las intervenciones nutricionales de forma precisa, ni en cantidad ni frecuencia, a pesar de haber realizado recordatorios dietéticos, que si bien no es parte del objetivo de ese estudio, la información al respecto permitiría incrementar la evidencia en relación a las intervenciones nutricionales.

En este trabajo se observó disminución en el nivel de aminotransferasas sin llegar a normalizarse en ningún paciente, lo cual es consistente a lo que se observa en los estudios de seguimiento disponibles. [8, 31] En particular, el estudio de *A. Halaby y colaboradores* [32] refieren que estos marcadores séricos no llegan a normalizarse, incluso en edad adulta, este estudio es el primero en evaluar en un grupo de pacientes pediátricos las modificaciones de aminotransferasas con aparente control glucémico. La evolución de las aminotransferasas permite evaluar el daño hepatocelular, no obstante, en el presente estudio, los cambios observados no fueron consistentes con la disminución en el tamaño del hígado. En otros estudios dónde se observa disminución en el tamaño del hígado, la movilización de aminotransferasas tampoco fue consistente con la reducción del tamaño del hígado, ya que los cambios que se observaron en las aminotransferasas fueron disminuciones entre el 30 y 70% menos respecto a la visita basal y las modificaciones en el hígado fueron menores al 30%. [18]. En otro estudio, las aminotransferasas no mostraron cambios significativos, mientras que el tamaño del hígado disminuyó un 27% en promedio respecto a la visita basal. [22]

No es posible demostrar que los cambios en los niveles de aminotransferasas son estrictamente por causas hepáticas, dado que en los pacientes con GSD III se presenta afección muscular se debe tomar en cuenta que las modificaciones, principalmente de AST, ya que están involucradas con el músculo. En este estudio se observó que la mayoría de los pacientes tuvieron una respuesta favorable a la tolerancia al ejercicio, permitiendo incrementar, en algunos casos, la intensidad de actividad física. Esto podría explicar el comportamiento de las aminotransferasas, ya que también se observó, de manera significativa, incremento en los niveles de CPK en la mayoría de los pacientes, actualmente este marcador se relaciona con incremento en actividad física o con progresión de daño muscular.

Por último, el control metabólico de los pacientes con GSD III también involucra el perfil de lípidos, de acuerdo al estudio de *A. Gremse, [18]* la restricción de azúcares simples puede disminuir el nivel de triglicéridos hasta en un 40%, en este estudio se observó un incremento en la mediana y de forma global posterior a la intervención. Los cambios que se presentan en los triglicéridos responden adecuadamente a los intervalos de ayuno, mientras más corto sea, menor lipólisis secundaria habrá y se disminuye el uso de ácidos grasos mitocondriales que se producen por activación de gluconeogénesis y la proteólisis secundaria del tejido muscular [12], bajo este mecanismo, se podría explicar el comportamiento de los triglicéridos, ya que el periodo máximo de ayuno no se modificó.

Debido a que en este estudio se consideró la tolerancia al ayuno como el tiempo necesario para que el paciente presentará hipoglucemia, sin evaluar los procesos metabólicos secundarios como la gluconeogénesis, se podría considerar que, para llegar al control metabólico del paciente con GSD III no solo se debe tomar en cuenta los niveles de glucosa, idealmente esta decisión debe ser tomada en conjunto con evaluación de cuerpos cetónicos en sangre para identificar lipólisis por activación de gluconeogénesis, sin embargo, en el presente estudio no se consideró esta medición.

Los niveles de colesterol de los pacientes con GSD comparten la misma fisiología que los incrementos de triglicéridos, ya que existen diversas adaptaciones metabólicas que pueden incrementar la posibilidad de presentar hiperlipidemia, entre los que se encuentran, además de la activación de la gluconeogénesis que conduce a un aumento en el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, también el hiperinsulinismo postprandial, dado que el aumento en la concentración de insulina puede contribuir a la sobreproducción de triglicéridos y colesterol. [33] En respuesta a eso y considerando la poca adherencia a los hidratos de carbono de los alimentos, es posible explicar la respuesta de los niveles de colesterol, ya que, al tener ingestas altas de hidratos de carbono por medio de alimentos, es posible una respuesta hiperinsulinémica. No se cuentan con estudios disponibles de evaluación del comportamiento de colesterol con una intervención nutricional específica. Este estudio es el primero en pacientes pediátricos con GSD III que describe los cambios en el perfil de lípidos posterior a una intervención.

En relación a los cambios antropométricos, el 50 % de los pacientes en el estudio tuvo mejoría en la velocidad de crecimiento, que, si bien no fue suficiente para normalizar la z score de talla respecto a la visita basal, es uno de los cambios a destacar. Hasta el momento, la evidencia disponible del comportamiento en la velocidad de crecimiento solo se ha relacionado con el uso de almidón de maíz [22], algunos expertos consideran que asegurar la ingesta de proteína puede ayudar a mejorar la talla en los pacientes pediátricos con GSD III, pero no hay evidencia disponible, bajo esta premisa y considerando que no todos los pacientes tuvieron buena adherencia al suplemento de proteína, pero si cumplieron la meta establecida mediante productos de origen animal, se podría sugerir que los requerimientos de proteína para los pacientes con GSD III se deben cumplir por medio de un suplemento, lo anterior podría explicar los cambios en la talla de algunos pacientes. En este estudio no se encontraron cambios en la función renal de los pacientes posterior al incremento de proteína de la dieta, lo cual apoya el mecanismo de que en los pacientes con GSD III la ingesta de proteína sirve de combustible para la gluconeogénesis.

Este estudio es el primero en proveer información del comportamiento de los pacientes pediátricos con una descripción detallada de la dieta, y permite hacer suposiciones sobre

el papel de la proteína en el progreso del daño muscular, se observó una mejoría en la tolerancia al ejercicio en más del 40 % de los pacientes, en lo cual el incremento de la ingesta proteínica pudo tener un papel crucial; en este sentido, también es posible que los cambios en la CPK también puedan ser explicados por los cambios en la actividad física. Sin embargo, es importante considerar que en las estimaciones de proteína no se consideró un aporte extra para actividad física, lo que sugiere que los pacientes con GSD III que realicen actividad física pueden requerir más de la recomendación actual para proteger o prevenir la progresión del daño muscular.

A pesar de que el presente estudio no tiene la muestra suficiente para mostrar cambios estadísticamente significativos de todas sus variables, representa un parteaguas en manejo de los pacientes con GSD III, ya que la intervención nutricional que se llevó a cabo cumple con el objetivo de evitar el almacenamiento de glucógeno, lo cual se vio reflejado en una tendencia a la disminución en el tamaño del hígado.

Dentro de las líneas más importantes a destacar para continuar la investigación en estos pacientes, es el comportamiento de las enzimas hepáticas y su relación con los niveles de CPK y actividad física, así como otros marcadores permitan evaluar el progreso de la fibrosis de forma oportuna y no invasiva, ya que en este y en conjunto con los estudios mencionados en la discusión de resultados, no queda muy claro el papel de las aminotransferasas y la evolución de la enfermedad hepática en GSD III. En suma, una evaluación rutinaria, objetiva y completa de la función muscular podría secundar los hallazgos en relación a la progresión de la enfermedad.

En relación a la intervención nutricional, queda claro el papel de la proteína en la función muscular, pero, es necesaria una valoración global de composición corporal para determinar el impacto real, ya que los marcadores séricos por sí solos no dan información concluyente. Igualmente, el cambio de hidratos de carbono simple por complejos también parece tener un impacto favorable en la disminución del tamaño del hígado, así como el papel del almidón de maíz crudo en intervalos.

### **Limitaciones del estudio**

Los diseños cuasi-experimentales de antes y después se consideran intrasujeto, por lo cual consta de un grupo sobre el que se ha realizado una observación antes y otra después en relación con una intervención dada, debido a la falta del grupo control se limita el establecer evidencias de asociación respecto al tratamiento en evaluación. Los cuasiexperimentos a menudo son una buena alternativa para generar evidencia causal fuerte, cuando los ensayos clínicos no son posibles. [34] Una de las desventajas de los estudios cuasi-experimentales es que es difícil establecer el efecto real de la intervención ya que no existe grupo de comparación, así como el efecto Hawthorne y el efecto de no control de la evolución natural de la enfermedad. [35]

A pesar de las desventajas de los estudios cuasi-experimentales, el tipo de entidad clínica que se observa en el presente estudio, tiene la necesidad de generar evidencia nueva que permita que explicar la respuesta al tratamiento en los pacientes pediátricos con GSD III para establecer guías de manejo que ayuden tanto a la disminución en el tamaño del hígado como el control metabólico y el progreso de la enfermedad ya que actualmente el tratamiento nutricional es el único disponible. [6]

Dada la naturaleza de la enfermedad, no fue posible alcanzar el tamaño de muestra, lo cual es la principal debilidad de este estudio. No se consideraron evaluaciones cuantitativas en relación a actividad física o composición corporal, ni fuerza muscular, así como una evaluación de la progresión de la fibrosis hepática mediante un método objetivo, que permitiera evaluar adecuadamente la progresión de la enfermedad en conjunto con los datos de laboratorio. Sería importante realizar un seguimiento de los pacientes con marcadores que pudieran ofrecer información específica tanto de la función muscular como de la progresión de la fibrosis hepática, ya que parecen ser las variables que pueden generar mayor confusión a la presentación de los resultados. [32]

Otro de las debilidades que se identificaron en el estudio fue el control metabólico, que se estableció a distintos marcadores bioquímicos, los cambios en el perfil de lípidos se pudieron explicar con una medición de cuerpos cetónicos en sangre en conjunto con los niveles séricos de glucosa, evidenciar la lipólisis secundaria ayuda a explicar el comportamiento de los lípidos en los pacientes con GSD III.

En relación a la intervención nutricional, la adherencia no fue alta como se esperaba, a pesar de que los pacientes acudían a consultas cada 4 meses, el proceso de adaptación de horarios y cantidades fue lento debido a la complejidad de las indicaciones, es posible que sea necesario trabajar en adaptar materiales educativos tanto para el paciente y todos sus cuidadores, de esta forma facilitar el entendimiento de la dieta y al mismo tiempo mejorar la adherencia. Otra debilidad en el estudio, que si bien no se mostró en los resultados, pero se observó en las visitas intermedias del paciente, fue el ingreso económico, debido a los costos del suplemento de proteína, que representa más de 10 salarios mínimos al mes dependiendo del peso del paciente, lo cual, para el nivel económico de la población del estudio, representa más del 50% del ingreso para el sustento de toda la familia, lo que hace casi imposible cubrir los costos al 100 % para que el tratamiento se lleve a cabo de forma óptima y puede comprometer la respuesta al mismo, esto también puede explicar la poca adherencia que se observó en el consumo del suplemento de proteína.

## **Conclusiones**

La intervención nutricional alta en proteína con un suplemento de proteína de proteína sin azúcares en combinación con una restricción de fructosa, sacarosa y lactosa con almidón de maíz en los pacientes con GSD III puede beneficiar a los pacientes en diversos aspectos: incrementa los niveles séricos de glucosa, lo cuál es el objetivo principal del tratamiento, mejora la fuerza muscular y nivel de actividad física, mantiene la velocidad de crecimiento, ayuda a disminuir el atesoramiento de glucógeno en el hígado, lo cual se traduce en una reducción su tamaño.

## Referencias

1. Mundy, H. and P.J. Lee, *The Glycogen Storage Diseases*. Current Pediatrics, 2004. **14**(5): p. 407-413.
2. Ross, K.M., et al., *Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies*. Advances in Nutrition, 2019. **00**: p. 1-8.
3. Murray, R.K., et al., *Harper Bioquímica Ilustrada* 2004, México: Editorial El Manual Moderno. 752.
4. Bhattacharya, K., J. Pontin, and S. Thompson, *Dietary Management of the Ketogenic Glycogen Storage Diseases*. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening, 2016. **4**: p. 1-6.
5. Parker, P.H., M. Ballew, and H.L. Greene, *Nutritional Management of Glycogen Storage Disease* Annual Reviews 1993. **13**(2): p. 83-109.
6. Kishnani, P.S., et al., *Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines*. Genetics in Medicine, 2010. **12**(7).
7. Lee, P., *Glycogen Storage Disease* Current Paediatrics, 1997. **7**: p. 6.
8. Sentner, C.P., et al., *Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2016. **39**(5): p. 697-704.
9. Brooks, E.D., et al., *Natural Progression of Canine Glycogen Storage Disease Type IIIa*. Comparative Medicine, 2016. **66**(1): p. 41-51.
10. Geberhiwot, T., et al., *Serum lipid and lipoprotein profile of patients with glycogen storage disease types I, III and IX*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2007. **30**:406: p. 1-5.
11. Derks, T.G. and M. van Rijn, *Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2015. **38**(3): p. 537-543.
12. Derks, T.G.J. and G.P.A. Smit, *Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence?* Journal of Inherited Metabolic Disease, 2015. **38**(3): p. 545-550.
13. Dagli, A.I., et al., *Reversal of glycogen storage disease type IIIa - related cardiomyopathy with modification of diet*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2009. **32**(1): p. 103-106.
14. Ben Chehida, A., et al., *Neuromuscular Involvement in Glycogen Storage Disease Type III in Fifty Tunisian Patients: Phenotype and Natural History in Young Patients*. Neuropediatrics, 2019. **50**(01): p. 022-030.
15. Dunger Db Fau - Holder, A.T., et al., *Growth and endocrine changes in the hepatic glycogenoses*. European Journal of Pediatrics, 1982. **138**(3): p. 226 - 230.
16. Fernandes, J. and J.H. van de Kamer, *Hexose and Protein Tolerance Tests in Children with Liver Glycogenosis Caused by a Deficiency of the Debranching Enzyme System* Pediatrics, 1968. **41**(5): p. 935-944.
17. Triomphe, T.J., *Glycogen Storage Disease: A Basic Understanding and Guide to Nursing Care*. Journal of Pediatric Nursing, 1997. **12**(4): p. 238-249.
18. Gremse, D.A., J.C. Bucuvalas, and W.F. Balistreri, *Efficacy of Cornstarch Therapy in Type III Glycogen Storage Disease*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1990. **52**: p. 671-674.
19. Mayorandan, S., et al., *Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy*. Orphanet Journal Of Rare Diseases, 2014. **9**(196): p. 1-6.
20. Valayannopoulos, V., et al., *Successful Treatment of Severe Cardiomyopathy in Glycogen Storage Disease Type III With D,L-3-Hydroxybutyrate, Ketogenic and High-Protein Diet*. Pediatric Research, 2011. **70**(6): p. 638-641.

21. Slonim, A.E., et al., *Amino Acid Disturbances in Type III Glycogenosis: Differences From Type I Glycogenosis Metabolism*, 1983. **32**(1): p. 70-74.
22. El-Karakasy, H., et al., *The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2015. **28**(1): p. 195-200.
23. Brambilla, A., et al., *Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2014. **17**: p. 91-95.
24. Sentner, C.P., et al., *Heart Failure Due to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy Reversed by Low Calorie, High Protein Dietary Adjustments in a Glycogen Storage Disease Type IIIa Patient*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2011. **5**: p. 13-16.
25. Anwar, S., et al., *Glycogen Storage Disease Type III-Cori's Disease: A case Report and Review Literature*. Bangladesh Journal of Child Health, 2015. **39**(3): p. 161-163.
26. Özdikici, M., *Normal values of liver size by ultrasonography in children in the Eastern Anatolia region*. Revista Argentina de Anatomía Online, 2017. **8**(1): p. 19-22.
27. Organización Mundial de la Salud and Organización Panamericana de la Salud, *Nuevos patrones de crecimiento de la OMS*. 2007.
28. Zimmet, P., et al., *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. Pediatric diabetes, 2007. **8**(5): p. 299-306.
29. Helen K Hughes, L.K., *Manual Harriet Lane de Pediatría*. 21 ed. Vol. 1. 2018: Elsevier. 1244.
30. Schwartz, G.J., et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2009. **20**(3): p. 629-637.
31. Hershkovitz, E., et al., *Glycogen storage disease type III in Israel: presentation and long-term outcome*. Pediatric endocrinology reviews : PER, 2014. **11**(3): p. 318-323.
32. Halaby, C.A., et al., *Liver fibrosis during clinical ascertainment of glycogen storage disease type III: a need for improved and systematic monitoring*. Genetics in Medicine, 2019: p. 1-9.
33. Hershkovitz, E., et al., *Blood lipids and endothelial function in glycogen storage disease type III*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 1999. **22**(8): p. 891-898.
34. Bärnighausen, T., et al., *Quasi-experimental study designs series-paper 4: uses and value*. Journal of Clinical Epidemiology, 2017. **89**: p. 21-29.
35. Krass, I., *Quasi experimental designs in pharmacist intervention research*. International Journal Of Clinical Pharmacy, 2016. **38**(3): p. 647-654.