

FOLLETOS

Enfermedades metabólicas. Material de apoyo para Bioquímica

Metabolic diseases. Supporting content for Biochemistry.

Dra. María de Jesús Sánchez Bouza ⁽¹⁾, Dra. Maricel Castellanos ⁽²⁾, Dr. Pedro Sánchez Frenes ⁽³⁾.

¹ Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Auxiliar. ² Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado" de Cienfuegos. ³ Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Profesor Asistente. Banco de Sangre Provincial.

INTRODUCCIÓN

Los medios de enseñanza, son parte importante e imprescindible en todo proceso de enseñanza, pues interactúan con los restantes componentes curriculares (objetivos, contenidos, estrategias, actividades, etc.), condicionando y modulando la prefiguración de los mismos, y viceversa. Por ello, no se concibe, en los momentos actuales, que un profesor desarrolle la docencia, empleando exclusivamente la palabra oral y sus gestos; incluso en las clases que pudiéramos considerar como más tradicionales, la pizarra y los libros son parte integrante y necesaria de las mismas.

El empleo en clases, de un libro o un vídeo, bien sobre la Edad Media, o bien sobre la fauna africana, propicia que los alumnos accedan a realidades que desde su marco vital, no pueden conocer. Es decir, los medios permiten obtener conocimiento, a través de experiencias de aprendizaje mediadas figurativa o simbólicamente; esto se incrementa las posibilidades de adquisición del conocimiento, más allá de la mera experiencia contingente o directa sobre la

realidad circundante.

Actualmente, el material de estudio para nuestros educandos, es insuficiente, lo que desfavorece el correcto desenvolvimiento del proceso docente y exige la aplicación de variantes para resolver en alguna medida estas dificultades. En tal sentido, surge el interés por la realización de este folleto, el cual contiene información sobre las enfermedades metabólicas, estudiadas en la asignatura Metabolismo Intermediario y su Regulación que se imparten en el segundo semestre de primer año de la carrera de Medicina, como parte de la disciplina Bioquímica. Para su realización se realizó una búsqueda documental, mediante la técnica de revisión del contenido, en informaciones encontradas en Internet y en el fondo referativo de la biblioteca.

A través de este material de apoyo, se pretende de manera general, favorecer el desarrollo del proceso docente educativo, así como contar con un instrumento eficaz, para la preparación de los facilitadores en la aplicación del nuevo modelo pedagógico que actualmente se aplica.

Recibido: 15 de junio de 2007

Aprobado: 23 de julio de 2007

Correspondencia:

Dra. María de Jesús Sánchez Bouza.
Dpto. de Ciencias Fisiológicas,
Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado"
Cienfuegos, Cuba.

PARTE I: ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS GLÚCIDOS

1.1 Glucogenosis tipo I

La glucogenosis tipo Ia, también conocida como enfermedad de Von Gierke, déficit de glucosa-6-fosfatasa, glucogenosis hepatorenal y depósito de glucógeno Ia, es una enfermedad metabólica rara, y de carácter hereditario, incluida dentro de los errores innatos del metabolismo. Perteneció al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito, o acumulación de glucógeno (sustancia que se forma en el organismo, para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono). Está causada por un déficit congénito de la enzima glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón e intestino. Afecta la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones, o estructuras anormales del mismo.

El glucógeno es un polisacárido formado por moléculas de glucosa, unidas entre sí de una forma especial, que confiere a la molécula una estructura arbórea, que permite acumular millones de moléculas de glucosa. Se sintetiza y almacena en los tejidos hepático y muscular, y sus niveles pueden variar notablemente en ambos tejidos, como consecuencia de la alimentación y de los estímulos hormonales. En el hígado, su función es mantener la glucemia y alcanza una concentración de 70 mg/g de tejido, superior a la del músculo, 15 mg/g de tejido, donde se utiliza para la obtención de energía, durante la contracción muscular.

El glucógeno se sintetiza en el tejido hepático, fundamentalmente a partir de la glucosa. Una vez dentro de los tejidos, la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas, luego, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato, a través de otra enzima: la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente, mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante. La fosforilasa libera glucosa-1-fosfato. La enzima desramifi-

cante es una proteína bifuncional; su actuación incluye dos pasos: en el primero, deja un único resto de glucosa unido a la cadena central, en el segundo paso la degrada a glucosa libre. Esta degradación del glucógeno, se traduce en la formación de glucosa libre en un 8-10 % y de glucosa-1-fosfato en un 90 %. La glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa. Para poder ser liberada al torrente sanguíneo y de este modo mantener la glucemia, la glucosa-6-fosfato debe ser desfosfatada a glucosa mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa.

En el músculo, la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato, entran en la glucólisis para la obtención de adenosín trifosfato (ATP) durante la contracción muscular. La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado, se produce a través de la concentración de glucosa extracelular; el hígado puede dar o recibir glucosa, para mantener la glucemia, dependiendo de los niveles de glucosa extracelulares. En este mecanismo de regulación, las enzimas fosforilasa y sintetasa son las más importantes.

Hormonas como el glucagón, activan la glucogénesis a través de una serie de reacciones en cascada, que utilizan el adenosin monofosfato (AMPc) para la activación de la fosforilasa y la inhibición de la sintetasa; por su parte, la insulina activa la síntesis de glucógeno.

Las glucogenosis pueden clasificarse en diferentes categorías, en función de su mecanismo fisiopatológico o de producción, según los defectos enzimáticos identificados y en función de características clínicas diferenciadas:

1. Glucogenosis de fisiopatología hepática hipoglucémica: incluye las glucogenosis tipo Ia, Ib, III y VI.
2. Glucogenosis de fisiopatología muscular: incluye las glucogenosis tipo V, VII y los defectos de la glucólisis que no causan acumulación de glucógeno.
3. Glucogenosis de fisiopatología peculiar: como las glucogenosis tipo II y IV.

En cuanto a la nomenclatura, suelen nombrarse indistintamente siguiendo la numeración romana, con el nombre del defecto enzimático, o utilizando el nombre propio.

En conjunto, la prevalencia de las glucogenosis es de 1 por cada 20 000-25 000 nacidos vivos, con mayor frecuencia para los tipos I, II, III y

IV. Todas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo, con excepción de la deficiencia de fosforilasa-b-cinasa, que está asociada al cromosoma X.

Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Simón Van Creveld y por Edgar Von Gierke, a principios de los años treinta, con una frecuencia de 1/100 000- 400 000 habitantes. El primer caso diagnosticado de glucogenosis tipo I, es el publicado por Van Crefeld en 1928, y estudiado histológicamente por Von Gierke en 1929.

Como se planteó anteriormente, la glucogenosis la es una enfermedad que se hereda en forma autosómica recesiva, lo que significa que para transmitirla al hijo, tienen que ser portadores de esa información genética, tanto el padre como la madre. Por tanto, en estos casos las probabilidades de tener un hijo sano serían de un 25 %, las de tener un hijo portador de la enfermedad pero que no la desarrolle de un 50 % y las de tener un hijo enfermo 25 %. Existen casos de padres con tres hijos, de los cuales los dos primeros son sanos y el tercero padece esta enfermedad, pero también son frecuentes los casos en los que dos o tres hijos han desarrollado la enfermedad. En la actualidad, se han localizado las mutaciones genéticas que originan esta enfermedad, lo cual ha favorecido el estudio pre y posnatal y disminuye la recurrencia a técnicas invasivas como la biopsia hepática para la diagnosis enzimática.

Brody et al. identificaron en 1995, el gen de la glucosa-6-fosfatasa en el cromosoma 17q21, cuya reproducción reciente y la identificación de varias mutaciones causantes de la enfermedad, han mostrado una heterogeneidad molecular étnica, es decir, las mutaciones genéticas más frecuentes en los asiáticos o los chinos, no son las mismas que las encontradas por ejemplo, en los hispanos. Un estudio de Lei et al. en el mismo año, mostró que R83C y Q347X, eran las mutaciones más frecuentes en los caucásianos, R83C y 130X eran las más frecuentes en hispanos y R83H la más frecuente en chinos.

La actividad de la enzima glucosa-6-fosfatasa, puede conservarse en un pequeño porcentaje, o estar anulada, lo que depende de las mutaciones que provoquen su deficiencia. En un estudio realizado en el Centro Médico de Soroka (Israel), se observó que la mutación E110Q conservaba un 17 % de la actividad enzimática

de la glucosa-6-fosfatasa, mientras que la D38V la anulaba.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente se manifiesta a partir del primer año de vida y se caracteriza por aumento del tamaño del hígado y los riñones, cara redondeada ("de muñeca"), detención del crecimiento, desarrollo mental normal y ocasionalmente por hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) leve. Además, puede existir una tendencia a la hipoglucemia (niveles bajos de glucosa en sangre) que se tolera bien, aunque sea muy severa, neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre), hiperlipemia (aumento de los lípidos en sangre, en general aumento del colesterol y triglicéridos) con producción de xantomas (tumores cutáneos que contienen ésteres de colesterol), hiperacidemia (aumento de ácidos sanguíneos) úrica con gota y hemorragias frecuentes por deterioro secundario de la función plaquetaria.

Se produce acidosis láctica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya la ha padecido hace algún tiempo), que puede ser grave y poner en peligro la vida del paciente.

En niños pequeños, puede verse una gran hepatomegalia (hígado anormalmente grande), que puede ser poco llamativa en la vida adulta, en la que aparece una esplenomegalia discreta, y son los riñones los que se agrandan, moderada pero constantemente. Los recién nacidos con esta enfermedad, suelen presentar hepatomegalia (barriga hinchada por agrandamiento del hígado, que a veces se confunde en esta temprana edad con problemas de gases), y en ocasiones, convulsiones por hipoglucemias. Gradualmente, van apareciendo otros síntomas, como vómitos frecuentes, somnolencia, poca actividad, inapetencia e infecciones respiratorias y del intestino (gastroenteritis). En algunos casos de crisis convulsiva prolongada, es probable la ocurrencia de apnea (el cerebro se queda sin oxígeno y el cuerpo adquiere rigidez y un color morado) e incluso pueden llegar al estado de coma. En estos casos, es muy importante evitar una bronco aspiración con su propia lengua y acudir inmediatamente a un hospital.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante determinación de los niveles de la enzima glucosa-6-fosfato-fosfatasa y por la presencia de agregados de glucógeno en el tejido hepático.

Es necesario tener la precaución, de no efectuar pruebas de tolerancia con galactosa o fructosa, ya que no se convierten en glucosa, lo que puede desencadenar una acidosis muy grave. Está indicado realizar una prueba del glucagón en ayunas, cuando se sospeche esta enfermedad, pero sin que existan evidencias de hipoglucemia y de acidosis láctica.

El diagnóstico diferencial debe hacerse, obligatoriamente, con la glucogenosis Ib, en la cual la enzima deficitaria es la translocasa microsomal y la forma de presentación es similar, pero más grave (con neutropenia severa e infecciones recurrentes).

No es posible en la actualidad el diagnóstico prenatal.

Pronóstico

Puede ser regular o bueno, ya que a medida que el paciente crece, sus problemas metabólicos van siendo menos graves y más fácilmente controlables. La hiperuricemia, como consecuencia del aumento del metabolismo de las purinas y de la insuficiencia renal, adquiere más relevancia a partir de la adolescencia. Pueden desarrollarse adenomas (tumor benigno de estructura semejante a una glándula) hepáticos, que en algunos casos pueden tornarse malignos; aparecen diarreas por la deficiente absorción intestinal de la glucosa y osteoporosis por efecto crónico de las acidemias y la insuficiencia renal.

Cuando la enfermedad ha alcanzado su pleno desarrollo, se presenta una marcada hepatomegalia, niveles altos de triglicéridos, colesterol, ácido láctico y también es frecuente la elevación del ácido úrico y la aparición de hemorragias y xantomas.

Tratamiento

En 1974, se descubrió que si se mantenían los niveles normales de glucosa durante el día y la noche, la mejoría era considerable. Durante el día, la glucosa se mantenía a través de alimentaciones frecuentes y de noche, mediante la infusión continua de una solución concentrada

de glucosa en el estómago.

Chen et al. en 1984, experimentaron con la dieta de maicena como sustituto de las infusiones continuas durante la noche, para evitar las hipoglucemias. Esta terapia resultó ineficaz en niños con niveles bajos de la actividad pancreática, no así en otros casos, en los que la frecuente administración oral de maicena cruda, al igual que una nutrición parenteral total, o bien, infusión nasogástrica nocturna de glucosa, invirtieron todas las muestras físicas y bioquímicas de la enfermedad.

Lee et al. en 1996, probaron que el uso de maicena cruda, mantenía una glucemia adecuada durante una media de 4,25 horas (rango entre 2,5 y 6 horas).

La maicena es difícil de absorber, por lo que durante su digestión, pequeñas cantidades de glucosa van pasando a la sangre y se mantiene por más tiempo la glucemia.

Estos pacientes necesitan aportes de vitaminas y calcio; sin embargo, el aporte de proteínas debe de manejarse cuidadosamente, cuyo exceso puede elevar el ácido úrico.

El tratamiento de elección para evitar la hipoglucemia y la acidosis láctica, es la ingestión de glúcidos cada 3 ó 4 horas, que en los niños debe administrarse por sonda nasogástrica durante la noche.

La dieta de los pacientes con esta enfermedad, debe contener un 60 % de hidratos de carbono, exentos de galactosa o fructosa. Se añaden restricciones dietéticas para controlar otras alteraciones metabólicas, solo cuando se hace necesario. En algunos pacientes también se está utilizando fécula de mandioca para mantener su glucemia.

En los casos en que los niveles de ácido úrico son altos, se indica el tratamiento con alopurinol. En Estados Unidos de América, algunos pacientes con hiperactividad y síndrome de deficiencia de atención, se han tratado con ritalin (es una droga: methylphenidate), que cuenta con buen número de detractores; en consecuencia, se han presentado últimamente como sustitutos para mejorar estos problemas, complejos que proporcionan las dosis adecuadas de aminoácidos, minerales y vitaminas para el organismo.

La cirugía consistente en una derivación portocava, para prevenir la acidosis láctica, es clínica-

mente desalentadora. El trasplante hepático puede considerarse en los casos graves, en los que han fracasado todas las otras posibilidades terapéuticas y para evitar las complicaciones de malignización.

1.2. Galactosemia

La galactosemia es la incapacidad del organismo para utilizar (metabolizar) el azúcar simple o galactosa (que causa la acumulación de galactosa 1 fosfato), que alcanza altos niveles en el organismo y causa lesiones al hígado, el sistema nervioso central y otros sistemas corporales. Recibe otras denominaciones: deficiencia de galactosa-1-fosfatouridil transferasa, deficiencia de galactocinasa y deficiencia de galactosa-6-fosfato epimerasa. La galactosemia clásica es una enfermedad grave, con un inicio temprano de los síntomas. Es una enfermedad hereditaria, transmitida como un rasgo autosómico recesivo y cuya ocurrencia es aproximadamente de 1 por cada 60 000 nacimientos.

El recién nacido recibe normalmente, hasta un 20 % de su consumo calórico en forma de lactosa, formada por glucosa y galactosa. Sin las enzimas transferasa, el lactante no es capaz de metabolizar la galactosa 1 fosfato, cuya acumulación ocasiona una lesión de las células parenquimatosas del riñón, el hígado y el cerebro. Esta lesión puede iniciarse prenatalmente, como consecuencia de la galactosa que le llega transplacentariamente, procedente de la dieta de la madre (heterocigótica), capaz de metabolizar la galactosa aunque con una eficacia reducida.

Las personas con galactosemia son incapaces de descomponer completamente el azúcar simple galactosa, que compone la mitad de la lactosa, el azúcar que se encuentra en la leche. La lactosa es un disacárido, lo que significa que está compuesto por dos azúcares enlazados: galactosa y glucosa.

Si a un bebé con galactosemia se le da leche, los derivados de la galactosa se acumulan en su sistema, causando daño al hígado, al cerebro, a los riñones y a los ojos. Los individuos con galactosemia no toleran ninguna forma de leche (humana o animal) y deben vigilar cuidadosamente la ingestión de otros alimentos que contengan galactosa. La exposición a los productos lácteos, puede ocasionar daño hepático, retardo mental, formación de cataratas e insuficiencia renal.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente puede manifestarse mediante ictericia, hepatomegalia, vómitos, hipoglucemia, convulsiones, letargia, irritabilidad, dificultades en la alimentación, escaso aumento de peso, aminoaciduria, cataratas que se deben al aumento del galactitol, cirrosis hepática, ascitis, esplenomegalia o retraso mental.

Los pacientes con galactosemia presentan un mayor riesgo de sepsis neonatal por *Escherichia coli*, cuya aparición precede, a menudo, al diagnóstico de galactosemia. Cuando el diagnóstico no se realiza al nacer, tanto la lesión hepática (cirrosis) como la cerebral (retraso mental), van adquiriendo mayor gravedad hasta llegar a ser irreversibles. (Figura 3)²

Síntomas

Debe considerarse la posibilidad de una galactosemia, ante un recién nacido o lactante que no se desarrolle normalmente o que presente síntomas tales como: ictericia (coloración amarillenta de la piel y de la esclerótica), vómitos, alimentación deficiente (el bebé se niega a beber fórmula que contenga leche), poco aumento de peso, letargo, irritabilidad y convulsiones.

Diagnóstico

El diagnóstico preliminar de la galactosemia, se realiza demostrando la presencia de una sustancia reductora, en varias muestras de orina, recogida mientras el paciente es alimentado con leche materna, leche de vaca o leche artificial que contenga lactosa. La sustancia reductora hallada en la orina, puede identificarse mediante cromatografía, o con una prueba enzimática específica para la galactosa.

Pronóstico

El niño puede vivir una vida normal, si se hace un diagnóstico temprano y se evitan estrictamente los productos lácteos.

Complicaciones

Las complicaciones pueden ser diversas: cataratas, cirrosis, infección grave por bacterias (sepsis por *Escherichia coli*), retraso en el desarrollo del lenguaje, retardo mental severo, ciclos menstruales irregulares, disminución de la función de los ovarios que conduce a insuficiencia ovárica, e incluso la muerte.

Tratamiento

Algunos lactantes con galactosemia, son capa-

ces de tolerar cantidades elevadas de alimento con contenido de lactosa, pero ello es muy poco frecuente.

Generalmente, es preciso excluir la galactosa de su dieta, en una fase temprana de la vida.

Una vez que se ha diagnosticado la enfermedad, se realiza un tratamiento que consiste en la abstinencia estricta del consumo de todos los tipos de leche y los productos lácteos. El niño puede ser alimentado con fórmulas basadas en soja, carne o nutramigen (una fórmula procesada a base de proteína hidrolizada). La galactosemia es una condición de por vida, por lo que el paciente debe evitar el consumo de estos productos durante toda su existencia.

Prevención

El conocimiento de la historia familiar es muy importante. Si existen antecedentes familiares de galactosemia, la asesoría genética puede ayudar a los futuros padres a tomar una decisión sobre el embarazo y las pruebas prenatales. Una vez que se hace el diagnóstico de galactosemia, se recomienda la asesoría genética para otros miembros de la familia.

Muchos estados establecen un examen obligatorio para detectar la galactosemia en recién nacidos, que de resultar positivo, los padres deben suspender inmediatamente los productos lácteos y hacerse un examen de sangre para galactosemia, por medio de su médico.

1.3. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

El déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), se debe a la herencia de cualquiera de un gran número de alelos anormales, del gen que codifica su síntesis. Se han encontrado más de cien variantes de G-6-PD, asociadas con un amplio espectro de enfermedades hemolíticas. La síntesis de la enzima del eritrocito, está codificada por un gen localizado en el cromosoma X y por esta razón la enfermedad es más común en los varones.

En el tipo de deficiencia más frecuente, la hemólisis se hace evidente entre las 48-96 horas posteriores a la ingestión de alguna sustancia con propiedades oxidantes, entre ellas determinados fármacos como antipiréticos, antiplúdicos, sulfamidas, etc. El grado de hemólisis varía de acuerdo con el agente, la cantidad ingerida y el grado de deficiencia enzimática.

La función más importante de la vía de las pen-

tosas, en el eritrocito, consiste en la producción del cofactor NADPH, que se utiliza en la reducción del glutatión. Esto es esencial para la inactivación de compuestos oxidantes. Si alguno de los componentes del sistema falla, y disminuye la concentración del glutatión, la hemoglobina puede precipitar y provocar alteraciones en la membrana del hematíe. Esta distorsión estimula la eliminación de los eritrocitos por el bazo, lo que puede dar lugar a un proceso hemolítico agudo. (Figura 4)³

La deficiencia de G-6-PD es un defecto hereditario recesivo ligado al cromosoma X, cuyo efecto primario consiste en la disminución de la producción de la enzima G-6-PD en los glóbulos rojos. Esto produce hemólisis y anemia de tipo hemolítica aguda, o esferocítica crónica.

En los Estados Unidos, la incidencia de este trastorno es mucho más alta entre la población de raza negra, con una frecuencia heterocigótica (estado de portador, en la que un gen es normal y el otro gen es anormal) del 24 %. Aproximadamente entre el 10 y el 14 % de esa población, se ve afectada por este trastorno, que además incide con mayor severidad en los hombres que en las mujeres (en dependencia de su herencia genética). Las personas que sufren esta enfermedad, normalmente no son anémicas y son asintomáticas hasta el momento en que sus glóbulos rojos, son expuestos a una sustancia oxidante o al estrés. Entre los medicamentos que pueden precipitar la reacción, pueden citarse los siguientes: agentes antimaláricos, sulfonamidas (antibióticos), aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), nitrofurantoina, quinidina, quinina y otros. También puede originarse debido a la exposición a ciertas sustancias químicas, como las presentes en las bolas de naftalín. La anemia esferocítica crónica no es afectada por estos medicamentos.

La búsqueda de antecedentes de anemias hemolíticas o esferocitosis, en la historia familiar, puede disminuir el riesgo de sufrir una crisis hemolítica; aunque también puede realizarse un examen para descartar esas condiciones médicas, antes de suministrar alguno de los medicamentos vistos anteriormente.

Los episodios generalmente son cortos, ya que los glóbulos rojos nuevos (jóvenes) tienen una actividad normal de la G-6-PD.

Los factores de riesgo para desarrollar esta en-

fermedad, son: ser de raza negra, del sexo masculino y tener antecedentes familiares de deficiencia de G-6-PD. Un tipo diferente de deficiencia de G-6-PD se presenta en personas de raza blanca con orígenes en la zona geográfica de la cuenca mediterránea, el cual también se asocia con episodios agudos de hemólisis, pero de mayor duración y severidad.

Síntomas

Pueden aparecer como síntomas: fatiga, palidez, dificultad respiratoria, frecuencia cardíaca rápida (taquicardia), coloración amarilla de la piel (ictericia), orina de color oscuro y agrandamiento del bazo.

Signos y exámenes

Los signos que pueden remitir a esta enfermedad, son la anemia, la hemólisis, la reducción de la actividad de la G-6-PD y la reticulocitosis después de una crisis hemolítica; mientras que en los exámenes de laboratorio se buscarán alteraciones como, bilirrubina elevada, haptoglobina sérica disminuida, hemoglobina en la orina (hemoglobinuria), conteo absoluto de reticulocitos elevado, conteo disminuido de glóbulos rojos y de hemoglobina y presencia de cuerpos de Heinz en el extendido de sangre periférica al usar tinciones especiales. También se realiza el examen del azul de metileno y el de la reducción de la metahemoglobina.

Tratamiento

Se debe tratar la causa que ha precipitado, o causado la crisis. Es decir, si la causa es una infección, esta debe ser tratada; si es un medicamento, este debe ser suspendido. Es posible que las personas con la forma mediterránea de la enfermedad, o en general aquellos que presentan una crisis hemolítica, requieran transfusiones.

Pronóstico

Lo normal es la resolución espontánea de los síntomas de la crisis hemolítica, o sea, sin necesidad de tratamiento.

Complicaciones

En raras ocasiones se produce la muerte, a causa de un evento hemolítico severo.

Prevención

Las personas que padecen la deficiencia de G-6-PD, deben evitar estrictamente la exposición a los factores que pueden precipitar un episodio

de agudización, especialmente a aquellos medicamentos que se sabe producen reacciones de oxidación.

PARTE II: ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

2.1. Obesidad

La obesidad es un problema crónico caracterizado por un exceso de grasa corporal, de elevada prevalencia y de demanda asistencial creciente. La obesidad puede definirse, como un exceso de grasa que condiciona la salud de la persona. Cuando la cantidad de energía que se ingiere con los alimentos, es superior a la que se gasta, el exceso de energías es transformado en grasas. La definición de obesidad es arbitraria, pero parece confirmado que los riesgos para la salud son significativos, cuando el sobrepeso alcanza el 20 o el 25 %.

La medida más fácilmente realizable y mejor correlacionada con la grasa corporal total es el Índice de Masa Corporal (IMC), o Índice de Quetelet: peso/ talla². Aunque hay autores que sitúan el límite en 27,8 para los varones y 27,3 para las mujeres, la mayoría de los consensos definen la obesidad a partir de un IMC de 30. El IMC no es buen indicador en la niñez, la adolescencia, ni en ancianos, o en personas muy musculosas; aún así, es la medida más útil para hacer el seguimiento de la pérdida de peso y determinar la eficacia de un tratamiento. Igualmente, resulta más acertada la clasificación de la obesidad basada en el IMC. (Cuadro 1)

Grado	IMC
Sobrepeso	25-29,9
Clase I	30-34,9
Clase II	35-39,9
Clase III	³ 4

Cuadro No. 1. Determinación del IMC*

Para valorar la obesidad se necesita de indicadores objetivos, tales como:

- Porcentaje del peso actual con respecto al peso ideal. Clásicamente se utilizan las tablas

peso y talla realizadas por la *Metropolitan Life Insurance Company*.

- Índice de masa corporal (IMC), calculado por medio de la fórmula: $IMC = \text{Peso (Kg)} / [\text{Talla (m)}]^2$.

Medición de los pliegues subcutáneos. El que mejor valora el exceso de grasa, es el pliegue tricípital (pliegue formado a nivel del músculo tríceps).

La obesidad es una enfermedad con repercusiones sistémicas, pues implica riesgos considerables para la salud tales como: disminución de la esperanza de vida como factor de riesgo independiente del riesgo cardiovascular (en discusión), factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, accidentes vasculares encefálicos (AVE), hipertensión arterial, hiperlipemia y cáncer (colon, recto y próstata en el varón; vesícula, ovario, mama, cervix y endometrio en la mujer). También determina una mayor probabilidad para complicaciones como la litiasis biliar, la esteatosis hepática, las irregularidades menstruales, la gota, la artrosis, las várices, las tromboembolias y la hernia de hiato. Se pueden diferenciar dos tipos de obesidad: obesidad primaria o de causa no delimitada y obesidad secundaria o de causa conocida. Una persona puede desarrollar un cuadro de obesidad por:

- Disminución del gasto energético (descenso en la energía que se consume).
- La presencia conjunta de los dos hechos mencionados.
- Aumento de la ingesta de energía.

El gasto energético que tiene una persona, depende de:

- Gasto energético basal: cantidad de energía que requiere el cuerpo
- Ayuno de 12 horas en estado de reposo y condiciones ambientales neutras.
- Termogénesis: gasto energético debido a los diferentes estímulos ambientales (calor, frío, etc.).
- Gasto energético que condiciona la actividad física: consumo de energía causado por las actividades diarias y el ejercicio que realiza el individuo.

Según la distribución de la grasa, se puede hablar de:

- Obesidad androide: También conocida como obesidad abdominal, se presenta en un mayor número de casos en varones, que en mujeres. Se caracteriza por la acumulación de grasas, por encima de la cintura. Es un factor predisponente para enfermedades como: hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, colelitiasis, hiperinsulinismo y diabetes mellitus.
- Obesidad ginecoide: Es más frecuente en mujeres que en varones. Se caracteriza por la acumulación de grasa en el bajo vientre, caderas y muslos.

Causas

Las causas de obesidad son múltiples y poco conocidas en la actualidad, lo que explica su alta incidencia; pueden señalarse las siguientes:

- Aporte energético de la dieta. En los animales de experimentación, se ha demostrado que la hiperfagia (comer mucho) es una causa de obesidad, aunque actualmente, se discute si este hecho es causa o efecto.
- Neuroendocrinología. Siempre se pensó que la obesidad era una enfermedad endocrinológica. Actualmente se conoce que sólo el 3 % de los casos de obesidad, responden a este tipo de alteraciones. Entre las alteraciones endocrinológicas, que generalmente se asocian a la obesidad, están las hipotalámicas, las hipofisarias, las suprarrenales, el hipotiroidismo grave y el síndrome de ovario poliquístico.
- Factores genéticos y ambientales. Incluyen los genes compartidos, la misma dieta y el mismo nivel cultural, así como otros factores relativos al estilo de vida

En ciertos casos, la obesidad se debe a alguna causa identificable, como el uso de determinados fármacos (antidepresivos, fenotiazinas, esteroides, antidiabéticos orales: sulfonilureas y meglitinidas), o el padecimiento de enfermedades específicas (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, insulinoma y poliquistosis ovárica); es por esto, que se buscarán estas causas, ante una persona con un $IMC \geq 30$, para determinar si la obesidad es de causa secundaria.

Signos y síntomas

Los signos y síntomas más comunes, son el exceso de peso y el incremento de la grasa corporal; mientras que otros como la vida sedentaria y los problemas psicológicos (depresión, baja autoestima, etc.), derivan de otras afecciones asociadas a la obesidad.

Diagnóstico

Se investigarán las circunstancias de comienzo de la obesidad, incidiendo sobre todo en la fecha aproximada y en la concurrencia de factores como: embarazo, lactancia, matrimonio, desajuste afectivo, sedentarismo, cambios vitales importantes, etc. En general, las obesidades de larga evolución, en mujeres, con ganancia progresiva desde la adolescencia, tienen más riesgo. Una ganancia rápida en el último año, obliga a investigar cambios dietéticos recientes, secundarismo, o adversidades psíquicas.

De forma rutinaria, debe evaluarse el riesgo cardiovascular global, bien mediante cuantificación con tablas, o bien identificando los factores de riesgo cardiovascular asociados (diabetes, hiperlipemia, tabaquismo, hipertensión arterial). También se realizarán las pruebas adecuadas, si se sospecha secundarismo, o enfermedades relacionadas con la obesidad (función hepática, ácido úrico).

Tratamiento

El tratamiento puede ser dietético (dieta hipocalórica), quirúrgico, farmacológico o bien encaminado a cambios en el estilo de vida; este último requiere de atención psicoterapéutica, junto a cambios en el hábito alimenticio y la práctica de ejercicios.

Prevención

La prevención de la obesidad exige, principalmente, un estilo de vida adecuado que incluye no solo la ingestión de una dieta balanceada, capaz de aportar todos los requerimientos del organismo y en la que el aporte de energía se corresponda con el consumo, sino también la realización sistemática de ejercicios físicos.

2.2. Aterosclerosis

La aterosclerosis se caracteriza por depósitos de grasa y engrosamiento de la túnica íntima, con rotura de la media, en las arterias mayores y media. Es una combinación variable de cambios en la íntima, que incluye acumulación focal de moléculas-lípidos complejos, proteínas y car-

bohidratos, sangre con todos sus constituyentes y proliferación celular, acompañada por formación de tejido fibroso, calcificación y cambios asociados en la media, con deposición significativa de lípidos en la pared arterial, lo que reduce la elasticidad de las arterias y contribuye a la oclusión. (Figura 3)

El término aterosclerosis generalmente designa varias enfermedades, en las que se produce engrosamiento y pérdida de elasticidad de la pared arterial. En esta enfermedad, la acumulación de la materia grasa debajo del revestimiento interno de la pared arterial, afecta a las arterias del cerebro, el corazón, los riñones, otros órganos vitales, así como los brazos y las piernas. Cuando la aterosclerosis se desarrolla en las arterias que alimentan el cerebro (arterias carótidas), se puede producir un ictus; cuando se desarrolla en las arterias que alimentan el corazón (arterias coronarias), se puede producir un infarto de miocardio. En la mayoría de los países occidentales, la aterosclerosis es la enfermedad más frecuente y la causa principal de muerte, y representa el doble de las muertes por cáncer y diez veces más que por accidentes. A pesar de los significativos avances médicos, la enfermedad de las arterias coronarias y el ictus aterosclerótico, son responsables de más fallecimientos que las demás causas en su totalidad. Es además una afección multifactorial, que tiene como factores de riesgo la edad, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo y los rasgos de la personalidad.

Causas

La aterosclerosis se inicia cuando unos glóbulos blancos llamados monocitos, emigran desde el flujo sanguíneo hacia el interior de la pared arterial y se transforman en células que acumulan materias grasas. Con el tiempo, estos monocitos cargados de grasa, se acumulan y producen engrosamientos irregularmente repartidos por el revestimiento interno de la arteria. Cada zona de engrosamiento (llamada placa aterosclerótica o ateroma), se llena de una sustancia blanda parecida al queso, formada por diversas materias grasas, principalmente colesterol, células musculares lisas y células del tejido conjuntivo. Los ateromas pueden localizarse en cualquier arteria de tamaño grande o mediano, pero, por lo general, se forman donde las arterias se ra-

mifican (presumiblemente por la turbulencia constante de estas zonas, que lesiona la pared arterial).

Las arterias afectadas por la aterosclerosis pierden su elasticidad y, a medida que los ateromas crecen, se hacen más estrechas. Además, con el tiempo los ateromas acumulan depósitos de calcio, que pueden volverse frágiles y romperse. Por esta razón, la sangre puede entrar en un ateroma roto, aumentando su tamaño y disminuyendo aún más la luz arterial. Puede suceder también, que un ateroma roto derrame su contenido graso, lo que desencadena la formación de un coágulo sanguíneo (trombo), el cual provoca mayor estrechez de la arteria, e incluso puede ocluirla, o bien puede desprenderse y pasar a la sangre, hasta llegar a una arteria más pequeña, donde causará igualmente, una oclusión (embolia).

Análisis del componente celular

Uno de los primeros eventos en la génesis de la aterosclerosis, es la adhesión de monocitos circulantes a la superficie intacta de las células endoteliales.

Esto va precedido de la expresión de moléculas de adhesión a la célula vascular (VCAM: del inglés, vascular cell adhesión molecule), en determinadas partes del sistema circulatorio, como consecuencia de la inducción, por colesterol y otros lípidos, del gen de la VCAM. Las fuerzas de cizallamiento se producen por el paso de los elementos formes de la sangre, principalmente el eritrocito, a través de los vasos. Cuando ocurren fuerzas de cizallamiento anormales sobre la superficie de las células endoteliales, como suele suceder en la bifurcación de las arterias coronarias, pueden ser inducidos los genes cuyos productos contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis. La célula endotelial funciona como un sensor, su superficie es capaz de detectar las alteraciones en el flujo sanguíneo y transmitir estas alteraciones al núcleo.

El monocito penetra hasta la íntima, donde es transformado en macrófago, el cual fagocita lípidos modificados. Dentro de los lisosomas secundarios de los macrófagos, se forman capas trilaminares que impiden el intercambio hacia el centro, por lo que el colesterol queda incomunicado y se cristaliza. Una vez formados los cristales de colesterol, desaparece la capa trilaminar, pero el macrófago ya se ha transformado irreversiblemente en célula espumosa,

uno de los constituyentes primarios de la placa de grasa. Mientras ocurre este proceso, células del músculo liso migran desde la media, hasta la íntima, donde al dividirse producen colágeno y otras moléculas de la matriz también se cargan de lípidos, por lo que contribuyen al volumen de la lesión.

Algunos autores plantean la teoría monoclonal, para explicar la proliferación de las células musculares lisas, pues en un individuo todas son del mismo tipo, lo que sugiere que deriven de una sola célula, que fue la que inicialmente migró.

También están involucradas las células T, que son linfocitos especializados activados al reconocer determinados antígenos, en la superficie de células potencialmente patogénicas y propician la destrucción de estas últimas al activar a los macrófagos.

Análisis de los factores moleculares

Entre los principales factores moleculares, se encuentran los factores de crecimiento, los eicosanoides, las citokinas y el óxido nítrico.

Los factores de crecimiento son aquellos que atraen a las células y promueven la división celular. Los eicosanoides, al estimular la hidrólisis de los ésteres de colesterol, producen colesterol libre. Las citokinas tienen varios efectos metabólicos, incluyendo la manifestación de factores que regulan la formación del coágulo sanguíneo. Por su parte, el óxido nítrico actúa dilatando los vasos sanguíneos.

La migración de las células del músculo liso, la proliferación, la síntesis de moléculas de la matriz y el secuestro de lípidos, están influidos por los factores de crecimiento y las citokinas producidas por los macrófagos, las células T y las células endoteliales.

Las células endoteliales y las plaquetas, producen el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que atrae a las células musculares lisas hacia la íntima y activan su proliferación.

Los macrófagos liberan citokinas y factores de crecimiento, que afectan la distribución de colesterol en el organismo y pueden incidir en la proliferación de las células del músculo liso. Las citokinas liberadas por los macrófagos, estimulan a las células endoteliales a expresar el factor de activación plaquetario, el factor histico y el inhibidor del activador del plasminógeno; participan en la transformación de la superficie de la célula endotelial, de forma tal que favorecen la

circulación sanguínea. Al mismo tiempo, la célula endotelial activa la liberación de un número de sustancias como la prostaciclina y el óxido nítrico, que impiden la formación del coágulo sanguíneo previniendo la agregación plaquetaria; pero además, provocan que las células del músculo de la arteria se relajen y que como respuesta a las fuerzas de cizallamiento, las células endoteliales promuevan la producción de citokinas y ciertos factores de crecimiento con actividad aterogénica.

Como ya se ha dicho, la aterosclerosis comienza cuando los monocitos que se hallan en la circulación sanguínea, entran en la pared arterial y se transforman en células que acumulan materias grasas, lo que provoca un engrosamiento en algunas zonas (placas) del revestimiento interno de la pared arterial. (Cuadro 2)

Colesterol y enfermedad coronaria

Existe una elevada incidencia de enfermedades coronarias en pacientes con elevados niveles de LDLc y colesterol total, cuya disminución se obtiene si se cumple con la dieta y se insertan los cambios necesarios en el estilo de vida; en ocasiones, es necesario adicionar el uso de hipolipemiantes.

En general, una disminución de 100 mg en el colesterol de los alimentos causa una reducción aproximada de 0,13 mmol.L en el suero.

Se considera que una reducción del 1 % en las cifras de colesterol total, puede conducir al 2 % de reducción del riesgo coronario.

Síntomas

Por lo general, la aterosclerosis no produce síntomas hasta que no estrecha gravemente la arteria, o causa una obstrucción súbita. Los síntomas dependen del lugar donde se desarrolla la aterosclerosis: el corazón, el cerebro, las piernas, o casi en cualquier parte del organismo.

El primer síntoma del estrechamiento de una arteria, puede ser un dolor o un calambre en los momentos en que el flujo de sangre es insuficiente para satisfacer las necesidades de oxígeno; por ejemplo: durante el ejercicio, una persona puede sentir dolor de pecho (angina), debido a la falta de oxígeno en el corazón; o mientras camina, pueden aparecer calambres en las piernas (claudicación intermitente), debido a la falta de oxígeno en las extremidades. Estos síntomas se desarrollan gradualmente, a

medida que el ateroma constriñe la arteria. Sin embargo, cuando se produce una obstrucción súbita, los síntomas aparecen inmediatamente; por ejemplo: cuando un coágulo sanguíneo se enclava en una arteria.

Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar aterosclerosis aumenta con la hipertensión arterial, los altos valores de colesterol, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, la falta de ejercicio y la edad avanzada. Tener un pariente cercano que ya ha desarrollado aterosclerosis a una edad temprana, también aumenta el riesgo. Los varones tienen un riesgo mayor de padecer esta enfermedad que las mujeres, aunque después de la menopausia, el riesgo aumenta en las mujeres y finalmente se iguala al de los varones.

Las personas con homocistinuria, una enfermedad hereditaria, desarrollan ateromas con gran facilidad, sobre todo en edad juvenil.

La enfermedad afecta a muchas arterias, pero no a las arterias coronarias que alimentan el corazón. Por el contrario, en la hipercolesterolemia familiar hereditaria, los valores extremadamente elevados de colesterol en la sangre, provocan la formación de ateromas en las arterias coronarias, mucho más que en las otras arterias.

Prevención

Para prevenir la aterosclerosis, se deben eliminar los factores de riesgo controlables, como los valores elevados de colesterol en la sangre, la presión arterial alta, el consumo de tabaco, la obesidad y la falta de ejercicio.

El hábito de fumar es particularmente peligroso para las personas que ya tienen un riesgo elevado de sufrir enfermedades cardíacas. Fumar cigarrillos disminuye la concentración del colesterol "bueno", o colesterol con lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta la concentración del colesterol "malo", o colesterol con lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, aumenta la tendencia de la sangre a coagularse, lo que incrementa el riesgo de enfermedad arterial periférica, enfermedad de las arterias coronarias, ictus y obstrucción de un injerto arterial tras una intervención quirúrgica.

El riesgo que tiene un fumador de desarrollar una enfermedad de las arterias coronarias, está directamente relacionado con la cantidad de cigarrillos que fuma a diario. Las personas que

dejan de fumar, tienen la mitad del riesgo de los que siguen fumando (con independencia de cuánto hayan fumado antes de abandonar el hábito). Dejar de fumar también disminuye el riesgo de muerte tras una cirugía de revascularización coronaria o de un infarto. También disminuye la incidencia de enfermedades en general, así como el riesgo de muerte en pacientes con aterosclerosis en arterias que no alimentan el corazón y el cerebro.

Tratamiento

El mejor tratamiento para la aterosclerosis es la prevención. Cuando la aterosclerosis se vuelve lo suficientemente grave como para causar complicaciones, se deben tratar las complicaciones mismas (angina de pecho, infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, ictus u obstrucción de las arterias periféricas). En el caso de los pacientes hipercolesteronémicos, la dieta hipolipemiente es el pilar de la terapia, al cual se adiciona el control del peso, la realización de actividad física regular y la eliminación del tabaquismo, que se resumen en la práctica de un estilo de vida adecuado.

La dieta hipocolesteromiente tiene como objetivos:

1. Reducir la grasa total a menos del 30 % del consumo total de energía.
2. Reducir las grasas saturadas a menos del 10 % del consumo total de energía.
3. Incrementar moderadamente el uso de aceites y grasas monoinsaturadas entre 10 y 15 % del consumo de energía total y poliinsaturadas entre 7 y 10 %.
4. Reducir el consumo de colesterol a menos de 300 mg/día.
5. Incrementar el consumo de carbohidratos complejos y fibra.
6. Seleccionar fuentes de proteína que a la vez sean bajas en grasas saturadas. Las proteínas deben representar aproximadamente un 15 % del consumo total de energía.

Para lograr los dos primeros, es importante evitar la ingestión de mantequilla, leche entera, crema de leche, helados, queso, carne de cerdo, embutidos y aceite de coco. Para lo tercero, habría que utilizar aceite para cocinar, en lugar de grasa animal. Para el cuarto objetivo, es favorable limitar el consumo de huevos (menos de tres por semana) y vísceras (solo una vez a

la semana) y no consumir alimentos con chocolate. En cuanto al consumo de los carbohidratos complejos y fibra, ayuda el consumo de frutas y vegetales, excepto aguacate los granos secos y los cereales. En el caso de las proteínas, las más factibles serían pescado, pollo o pavo, desprovistos de piel, así como carnero. Además, se reduce el riesgo global si se regulan el consumo diario de sodio (menos de 2 400 mg/día) y de alcohol (menos de 30 g/día).

2.3. Enfermedad de Tay Sachs

Se produce por depósito en los lisosomas y afecta fundamentalmente al sistema nervioso central, por lo que no se aprecian signos de depósito periférico manifiesto en la exploración física. Esta enfermedad es la más devastadora de todas las de su tipo y se da con frecuencia en los individuos de origen judío asquenazí.

Etiología

El defecto básico es un déficit de la enzima lisosómica termolábil beta hexosaminidasa A y B, que son responsables de la actividad total. Son necesarias dos cadenas polipeptídicas alfa y beta, para la formación de la beta hexosaminidasa A y B. Un defecto en la cadena beta afecta a la actividad de las dos isoenzimas A y B, y da lugar por tanto, a un déficit de la actividad total de la beta hexosaminidasa, la cual requiere para su actividad hidrolítica, un activador que se une a la enzima y al sustrato natural: el gangliósido GM2.

Manifestaciones clínicas

Los recién nacidos afectados, presentan un desarrollo normal hasta los cinco meses de edad aproximadamente. Por lo general, se observa primero una reducción del contacto ocular y del enfoque visual, junto con una respuesta de alarma excesiva a los ruidos (hiperacusia). Al final del primer año de vida, el niño con una enfermedad de este tipo presenta una hipotonía grave. La exploración física muestra, a menudo, hipotonía intensa, ceguera e hiperacusia. El examen del fondo de ojo puede poner de manifiesto una mancha de color rojo cereza en la mácula. Estos niños adoptan una postura de rana y tienen una interacción muy limitada con su entorno. El tamaño craneal puede aumentar en más de un 50 %, pero este agrandamiento no se asocia con una hidrocefalia. Pueden aparecer complicaciones como crisis convulsivas, en el segundo año de vida y generalmente fallecen

entre los dos y los cuatro años.

Diagnóstico

La enfermedad de Tay Sachs se sospecha generalmente en niños pequeños, con retraso grave, con una mancha color rojo cereza en la mácula y con carencia de depósito visceral. Varias es-fingolipidosis se asocian con una mancha de color rojo cereza, pero es posible distinguir entre una y otra porque los pacientes con la enfermedad de Tay Sachs, carecen de hepatoesple-nomegalia. En edades juveniles, se sospecha en un niño en el que la ataxia y la disartria adquie-ren un carácter progresivo.

El ensayo de beta hexosaminidasa A es dia-gnóstico y puede efectuarse en plasma, fibro-blastos cutáneos en cultivo, o leucocitos hemá-ticos. Los portadores de la enfermedad de Tay Sachs, pueden detectarse mediante un ensayo de la actividad específica de la hexosamina.

Tratamiento

No existe tratamiento alguno para ninguna de las formas de enfermedad de Tay Sachs.

PARTE III: ALTERACIONES DEL METABO-LISMO DE LOS COMPUESTOS NITROGE-NADOS

3.1. Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. Fenilcetonuria

La fenilcetonuria es también conocida como déficit de fenilalanín hidroxilasa, fenilalaninemia, oligofrenia fenilpirúvica, Síndrome de Fölling, e hiperfenilalaninemia. Las hiperfenilalaninemias (HPA) constituyen un grupo de alteraciones en el metabolismo de la fenilalanina (FA), que presentan heterogeneidad genética, clínica y bio-química, definidos como la elevación de FA en plasma por encima de 120 mmol/L (2 mg/dL).

Las primeras evidencias en relación con estas alteraciones, derivan de los estudios del científico noruego Asbjorn Fölling, que en 1934 reportó un grupo de pacientes retrasados mentales que excretaban fenilpiruvato en la orina, con olor característico, y encontró que estos mos-traban además, altos niveles de FA en sangre. El defecto metabólico fue descubierto por Jer-vis, en 1947, quien planteó que el bloqueo esta-ba en la hidroxilación de la FA (conversión de la FA en tirosina), aunque se conocía muy poco del sistema enzimático responsable de ello. El primer avance se produjo cuando se estableció que, como mínimo, dos proteínas intervenían en

la hidroxilación. En 1957, Mitoma y Wallace re-portaron que en el hígado de pacientes con fe-nilcetonuria (FCU) sólo estaba ausente la fenila-lanina hidroxilasa (FAH) lábil, mientras que la estable, dihidrobiopterina reductasa (DHBR), estaba presente. Actualmente, se sabe que esta vía metabólica es un sistema complejo.

Una de las formas clínicas de HPA descrita es la benigna, con una mayor actividad enzimática, y la FA plasmática entre 240 y 600 $\mu\text{mol/L}$ (4 a 10 mg/dL), que no requiere tratamiento dietético. Estas concentraciones no originan la excreción urinaria de ácido fenilpirúvico; para que esto ocurra la fenilalanina en plasma debe sobrepasar los 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL). Estos individuos conservan cierta actividad enzimática residual, con cifras obtenidas que oscilan entre 10 y 35 % de lo normal, a diferencia de lo que ocurre en la FCU clásica, donde se observa una ausencia completa de la actividad de dicha enzima. Desde que se puso en práctica en Cuba el Pro-grama de Detección Precoz de la FCU, se han hallado 56 niños con HPA benigna, a los que no se les ha realizado un seguimiento estrecho de la fenilalanina en plasma, ni de la presencia o no de signos y/o síntomas que puedan tener repercusión en su coeficiente de inteligencia (CI).

Las hiperfenilalaninemias (HFA) se producen por mutaciones en el gen que codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa, que actúa sobre la conversión de fenilalanina a tirosina; como consecuencia se acumula la fenilalanina en el organismo y se produce, como signo clínico principal, retardo mental, cuyo grado va a estar de acuerdo con la mutación, que es la que define que la enzima tenga más o menos actividad.

Cuando los casos son más severos se conocen como fenilcetonuria. Se pueden diagnosticar mediante pruebas que detecten la presencia de fenilalanina en la sangre, como el método mi-crobiológico de Guthrie, que consiste en la toma de sangre capilar de los niños al nacer, para compararla el nivel de crecimiento inducido por la muestra con los niveles estándar, en una cepa de la bacteria *bacillus subtilis* que requiere fenilalanina para su crecimiento. El pesquisaje neonatal es considerado el mejor método para la detección temprana de las HFA.

En Cuba, a partir de 1984, como parte del pro-grama de diagnóstico y prevención de enferme-dades hereditarias, comienza a realizarse el

pesquisaje de FCU, lo que ha permitido que todos los casos detectados se encuentren bajo tratamiento dietético. En muchos países desarrollados, el tratamiento se realiza de forma más individualizada: a través de la mutación al nivel del gen, se correlacionan genotipo y fenotipo, para tratar de manera más exacta la mutación que presenten los pacientes.

La fenilalanina es un aminoácido esencial; la de origen dietético, que no se utiliza para sintetizar proteínas, se degrada normalmente siguiendo la vía de la tirosina. El déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, o de su cofactor, la tetrahidrobiopterina, conduce a la acumulación de fenilalanina en los líquidos corporales. Estas sustancias son tóxicas para el sistema nervioso central y ocasionan daño cerebral.

Durante sus primeros meses de vida, los niños nacidos con FCU aparentan estar sanos; pero si no reciben tratamiento alguno, entre los tres y seis meses comienzan a perder interés por el entorno, y al llegar a la edad de un año, es evidente que padecen un retraso en el desarrollo.

La FCU se hereda cuando ambos padres tienen el gen de la FCU y lo transmiten a su bebé. Cuando uno de los padres tiene el gen de la FCU, pero no padece la enfermedad, se dice que es "portador". Un portador tiene un gen normal y un gen con FCU en cada célula; su salud no sufre efecto alguno por la presencia de este gen. Cuando ambos padres son portadores, la probabilidad de que ambos transfieran el gen de la FCU a su bebé, y de que este nazca con la enfermedad, es de una entre cuatro (25 %). Dos de cada cuatro bebés heredan el gen de la FCU de uno de sus padres y el gen normal del otro, lo que los convierte en portadores, al igual que sus padres. También hay una probabilidad de una entre cuatro, de que cada uno de ellos le transfiera un gen normal y de que el niño no tenga la enfermedad ni sea portador. Estas probabilidades son iguales durante todos los embarazos.

La fenilcetonuria es una enfermedad que se puede tratar y detectar fácilmente a través de un examen de sangre simple. La mayoría de los estados exigen un examen de tamizaje para todos los recién nacidos, que generalmente se hace con una punción en el talón poco tiempo después del nacimiento.

Debido a que la fenilalanina está comprometida de forma indirecta en la producción de la mela-

nina, el pigmento responsable del color de la piel y del cabello, los niños con fenilcetonuria usualmente tienen un cutis más claro que el de los hermanos no afectados. Estos niños también pueden tener un olor similar al del ratón, que resulta de la acumulación de ácido fenilacético y se puede sentir en el aliento, en la piel y en la orina si la condición no ha sido tratada de inmediato desde el nacimiento, o cuando consumen alimentos que contienen fenilalanina.

Últimamente se han experimentado algunos tratamientos químicos a base de aminoácidos, basados en el efecto ya descrito de que la fenilalanina impide que las neuronas asimilen otros aminoácidos. Se ensayó con complejos de leucina, isoleucina y valina, también con tirosina y triptófano. El resultado fue que su efectividad parece ser útil solo para relajar un poco la dieta durante un corto período de tiempo.

El futuro del tratamiento se proyecta hacia la posibilidad, de que el organismo del niño fabrique una enzima funcionante, lo que ya avanza, gracias a los adelantos en la replicación del ADN. Ya se han obtenido éxitos en varios experimentos con ratas y en el diagnóstico prenatal.

Manifestaciones clínicas

- Erupción cutánea (eccema)
- Microcefalia
- Temblores
- Movimientos espasmódicos de brazos y piernas (espasticidad)
- Postura inusual de las manos
- Convulsiones
- Hiperactividad
- Retardo de las habilidades mentales y sociales
- Fuerte olor en la orina y el sudor (olor a "ratón")
- Coloración pálida

El lactante afectado es normal al nacer. El retraso mental puede aparecer lentamente, sin apreciarse durante unos meses. Se calcula que un lactante no tratado, pierde alrededor de 50 puntos de cociente intelectual al cumplir el primer año de edad. El retraso mental suele ser grave y la mayoría de los pacientes deben ser atendidos en centros hospitalarios especiales. Los vómitos, a veces, son lo suficientemente intensos como para diagnosticar erróneamente

una estenosis pilórica. Los niños mayores no tratados presentan hiperactividad con movimientos sin finalidad, oscilaciones rítmicas y atetosis. En la exploración física, los lactantes son más rubios que sus hermanos no afectados, tienen la piel blanca y los ojos azules. Algunos presentan una erupción cutánea seborreica o eccematosa, que suele ser leve y que desaparece a medida que el niño se hace mayor. Estos niños tienen un olor desagradable a ácido fenilacético, que se ha comparado al del moho de los ratones. Los hallazgos de la exploración neurológica son inconstantes. Sin embargo, la mayoría de los niños presentan hipertonia y reflejos tendinosos exaltados. Alrededor de un 25 % presenta convulsiones, y más del 50 % muestra alteraciones electroencefalográficas. Otros hallazgos frecuentes en los niños no tratados son: microcefalia, mandíbula saliente con dientes muy separados, hipoplasia del esmalte y retraso del crecimiento. Las manifestaciones clínicas de la FCU clásica, se observan rara vez en los países en los que se efectúan campañas de detección selectiva de la enfermedad en recién nacidos.

Diagnóstico

Algunos de los exámenes que se realizan son:

- Análisis enzimático para detectar el estado de portador (en los padres).
- Prueba de las vellosidades coriónicas para detectar fenilcetonuria fetal (diagnóstico prenatal).
- Tamizaje para fenilcetonuria (muestra de sangre del talón del bebé).

Los análisis de orina para investigar la presencia de ácido fenilpirúvico pueden ser negativos en los primeros días de vida, en los que, clínicamente, el niño es normal; por ello el diagnóstico depende de la determinación de los niveles de fenilalanina en sangre. La técnica de Guthrie de inhibición bacteriana, se utiliza mucho en el período neonatal como análisis de detección selectiva. Esta prueba requiere unas gotas de sangre capilar, que se colocan en un papel de filtro y se envían al laboratorio para su análisis. La fenilalanina en sangre de los niños afectados, puede alcanzar los niveles necesarios para que esta prueba se vuelva positiva, incluso a las cuatro horas de nacer, si el niño no tomó todavía proteínas de ningún tipo. Sin embargo, se aconseja que la sangre para realizar el análisis se extraiga

pasadas las primeras 48 a 72 horas de vida y preferentemente después de haber tomado proteínas, con el fin de reducir la posibilidad de obtener resultados negativos falsos. Cuando esta prueba indica que existe un nivel elevado de fenilalanina, deben medirse en el plasma las concentraciones de fenilalanina y tirosina.

Los criterios para el diagnóstico son:

1. Una cifra de fenilalanina en plasma superior a 20 mg-/dl (1,2 mM).
2. Un nivel de tiroxina en plasma normal.
3. Un aumento de excreción urinaria de los metabolitos de la fenilalanina (ácidos fenilpirúvico y O-hidroxifenilacético).
4. Una concentración normal del cofactor tetrahidrobiopterina.

Se estima que existen unas 3000 mujeres jóvenes sanas en edad fecunda, que han sido tratadas exitosamente de FCU, en los Estados Unidos de América. La mayoría de ellas abandonó sus dietas especiales durante la niñez, porque en esa época la mayoría de los médicos creía que hacerlo no conllevaba riesgos.

Cuando estas jóvenes quedan embarazadas, mientras comen una dieta normal, la concentración de fenilalanina en su sangre es considerable. Los niveles elevados de fenilalanina en la sangre materna durante el embarazo, son muy nocivos para el feto; los bebés. sufren retraso mental y/o nacen con una cabeza de tamaño reducido (microcefalia), hasta en el 90 % de los casos. Muchos de ellos también nacen con defectos cardíacos, bajo peso y facciones características. Dado que la mayoría de estos bebés no hereda la FCU, sino que su daño cerebral se debe íntegramente a los elevados niveles de fenilalanina de la madre durante el embarazo, no se benefician de la dieta para FCU.

Afortunadamente, sí hay una manera de ayudar a prevenir el retraso mental y otros problemas que ocurren en los bebés de mujeres con FCU. Actualmente, se ha comprobado que estas mujeres jóvenes deben reanudar sus dietas especiales tres meses antes del embarazo y continuarlas durante el mismo. De esta manera, pueden controlar los niveles de fenilalanina en la sangre para poder tener un bebé sano. Necesitan realizarse análisis de sangre por lo menos una vez a la semana, durante todo el embarazo, para asegurarse de que los niveles de fenilalanina en la sangre no sean muy elevados.

Algunas mujeres tienen FCU no diagnosticada, lo cual puede representar un riesgo para su bebé. En estas mujeres, que por lo general no fueron sometidas a estudios al nacer, la afección suele ser moderada y sólo puede diagnosticarse después del nacimiento de un bebé con defectos relacionados con la FCU. Para prevenir estos defectos congénitos, algunos médicos recomiendan a las mujeres que pueden tener riesgo de FCU, como aquellas con antecedentes familiares de este mal, la realización de estudios para poder iniciar la dieta especial antes del embarazo.

Tratamiento

El tratamiento comprende una dieta muy baja en fenilalanina, especialmente cuando el niño está creciendo y es necesario cumplir estrictamente con dicha dieta, para prevenir o minimizar el retardo mental. Esto requiere la supervisión exhaustiva por parte del médico o del dietista certificado y la cooperación de los padres y del niño.

La fenilalanina se encuentra en cantidades significativas en alimentos como la leche, los huevos y otros alimentos comunes. Además, se encuentra en el edulcorante Nutrasweet (aspartamo), razón por la cual los productos que contengan aspartamo se deben evitar en las dietas de los niños con esta enfermedad. Lofenalac es una leche en polvo infantil especial para niños con fenilcetonuria, que se puede usar durante toda la vida como fuente de proteína, con un contenido extremadamente bajo en fenilalanina y balanceado para los aminoácidos esenciales restantes.

Las mujeres adultas portadoras de fenilcetonuria, que tienen planes de quedar embarazadas, deben seguir una dieta estricta baja en fenilalanina, que debe iniciarse antes de quedar embarazada y continuarse durante el embarazo.

La finalidad del tratamiento es reducir la fenilalanina y sus metabolitos en los líquidos orgánicos, con el fin de impedir o reducir al mínimo la lesión cerebral. Esto puede lograrse prescribiendo una dieta pobre en fenilalanina, la cual exige una minuciosa vigilancia sobre los alimentos y determinaciones frecuentes de los valores séricos de fenilalanina. El nivel sérico óptimo que conviene mantener, probablemente se encuentra entre 0,18 mM y 0,9 mM. La reducción excesiva de la fenilalanina, especialmente en los lactantes que crecen rápidamente, puede cau-

sar una carencia de fenilalanina que se manifiesta por letargia, anorexia, anemia, erupciones, diarrea e incluso la muerte. También que garantizar un aporte suficiente de tirosina, que se convierte en este proceso en un aminoácido esencial.

El tratamiento dietético debe iniciarse lo antes posible después de nacer el niño, y de diagnosticada la enfermedad. La dieta debe proporcionar la cantidad adecuada de calorías, nutrientes y vitaminas. No hay unanimidad en cuanto a su duración; aunque la dieta muy estricta puede relajarse cumplidos los seis años de edad, puede precisarse alguna forma de restricción dietética indefinida de la fenilalanina. Es casi inevitable que el tratamiento dietético se complique con problemas afectivos derivados de este y de los hábitos de comidas anormales que hay que imponer al niño y a la familia, lo que puede atenuarse con un trato comprensivo y habilidosos para cada situación que se presente.

Pronóstico

El resultado esperado es muy alentador, si el tratamiento dietético se inicia inmediatamente después del nacimiento y se sigue estrictamente; pero si se comienza después de los tres años o no se hace, el daño cerebral es inevitable.

Prevención

Se recomienda la asesoría genética para los futuros padres con antecedentes familiares de fenilcetonuria. El estado portador para la fenilcetonuria clásica se puede detectar por medio de pruebas enzimáticas y además, se puede hacer un diagnóstico prenatal.

Las madres gestantes, portadoras de fenilcetonuria, deben ingerir una dieta especial baja en fenilalanina, ya que la acumulación de este compuesto afectará al neonato, aun sin que haya heredado la enfermedad.

3.2. Alteraciones en el metabolismo del amoníaco.

Encefalopatía hepática

Los pacientes con una afección hepática aguda o crónica, pueden presentar encefalopatía metabólica caracterizada por trastornos variables de la conciencia, alteraciones psíquicas, temblor con hiperreflexia, aumento el tono muscular y un mal aliento típico.

Los trastornos neurosiquiátricos de la encefalo-

patía hepática, no son específicos. Las alteraciones del conocimiento varían del letargo leve al coma profundo, son notables los cambios de la personalidad, que pueden transitar por estados de depresión, euforia, irritabilidad, ansiedad y rasgos paranoides, además de la pérdida del interés por las personas y las cosas. La función intelectual puede o no trastornarse, lo que se comprueba por el deterioro de la memoria, la incapacidad de concentración y la pérdida de la capacidad para el pensamiento abstracto.

El hedor hepático es un olor del aliento característico, dulce, mohoso y atribuido a la excreción de mercaptanos, particularmente dimetilsulfuro. El signo neurológico más constante en la encefalopatía, es un temblor aleteante de las manos que se denomina asterixis. El aleteo es máximo si se coloca al paciente con las manos bien alejadas del cuerpo, con las muñecas en hiperextensión y los dedos separados. La evolución varía según la causa. La encefalopatía crónica, como la que se desarrolla en la cirrosis hepática suele mejorar con el tratamiento, pero puede progresar hasta síndromes neuropsiquiátricos permanentes.

Mecanismo de toxicidad del amoníaco

Existen dos hipótesis en cuanto a que el amoníaco afecta la función superior. Una asociada a su influencia general en el metabolismo oxidativo del cerebro, y la otra relacionada específicamente con la bioquímica especial del tejido nervioso, pues tiene que ver con la producción de sustancias neurotransmisoras.

Influencia del amoníaco en el metabolismo oxidativo cerebral

El cerebro tiene una gran velocidad de metabolismo. Su sustrato oxidativo predominante es la glucosa, aunque el ácido glutámico ocupa también un lugar importante.

En la conversión del glutámico en ácido alfa cetoglutárico, existe un medio para controlar el metabolismo oxidativo a través del ciclo de Krebs. Está claro que esto puede influir a su vez, en la utilización de la glucosa. El encéfalo es el único tejido que posee una actividad significativa de glutámico descarboxilasa, la enzima que cataliza la formación de gamma aminobutírico a partir del ácido glutámico; es un neurotransmisor en el sistema nervioso central y actúa como inhibidor de la transmisión sináptica. Por otra parte, la glutamina se sintetiza en el

cerebro a partir del ácido glutámico y el amoníaco por acción de la enzima glutamina sintetasa. Se ha planteado que en el metabolismo encefálico, durante la encefalopatía hepática, el exceso de amoníaco resultante de la incapacidad del hígado para ejercer su función desintoxicante, se utiliza en el cerebro para la síntesis de glutamina. En ese estado, la cantidad de glutamina en la sangre venosa yugular se incrementa de manera acentuada, lo que puede constituir un escape importante del ácido glutámico para el encéfalo. Cantidades adicionales del aminoácido se obtienen por la acción catalítica de la L glutámico deshidrogenasa, a partir del ácido alfa cetoglutárico y el amoníaco, lo que podría limitar el metabolismo oxidativo del órgano. El ciclo de Krebs decaería, y con él la respiración celular, entonces podría sobrevenir el coma, en este caso por la misma razón que el coma por hipoglucemia o hipoxia. Sin embargo, no parece que este mecanismo pueda explicar todos los hechos observados y sobre todo, carece de base el significado decisivo que se le da al ácido glutámico para el metabolismo oxidativo del encéfalo.

Toxicidad el amoníaco y desbalance entre los aminoácidos de cadena ramificada y los aromáticos

La entrada de los aminoácidos al encéfalo depende de varios sistemas transportadores, cada uno para un grupo de aminoácidos diferentes. Los aminoácidos aromáticos (AAA) (triptófano, tirosina y fenilalanina) y los de cadena ramificada (ACR) (leucina, isoleucina y valina), utilizan el mismo transportador. La salida de las grandes cantidades de glutamina que se producen como consecuencia de la hiperamonemia, estaría acoplada a la entrada en el encéfalo de algunos de los aminoácidos mencionados, pues ella utiliza el mismo transportador. En el enfermo con daño hepático grave, suele haber niveles aumentados de insulina en sangre, debido a que el compromiso de la función de este órgano trae consigo una disminución en el catabolismo de la hormona, cuya mayor parte se realiza en el hígado; por su parte, la insulina estimula la entrada y el catabolismo de los ACR en el músculo. Los AAA se degradan en el hígado y por tanto, sus niveles sanguíneos tienden a aumentar durante la insuficiencia hepática.

En el enfermo hepático, los AAA están elevados en la sangre y los ACR disminuidos, lo cual con-

lleva a un decrecimiento de la relación AAA/ACR del plasma. En algunos estudios se ha puesto de manifiesto que la disminución en este valor (relación normal ACR/AAA plasmático=4), refleja con bastante fidelidad el grado de intensidad de la enfermedad hepática.

Por todo lo anterior y como consecuencia del aumento en la síntesis de glutamina por el encéfalo y su necesaria salida ulterior hacia la circulación, entran a este órgano cantidades elevadas de los AAA y se trastorna el balance de los neurotransmisores centrales.

En la encefalopatía establecida como resultado de esta alteración del transporte de aminoácidos al encéfalo, con la desmesurada entrada de AAA se observa un incremento de la serotonina, de la octopamina y de la feniletalonamina (neurotransmisores falsos producidos localmente en el cerebro), que reemplazan a la noradrenalina y la dopamina.

Por consiguiente, la encefalopatía resulta de un cambio en las disponibilidades relativas de un grupo de neurotransmisores, el cual incluye un descenso de noradrenalina y dopamina, un aumento de indolaminas y neurotransmisores no fisiológicos y una disminución del ácido gamma amino butírico (GABA).

3.3 Alteraciones en el metabolismo de la bilirrubina

Íctero

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del anillo porfirínico de la hemoglobina y otras hemoproteínas. Cuando la bilirrubina se produce en cantidades excesivas, o cuando los mecanismos excretores se hallan defectuosos, su concentración plasmática se eleva. La ictericia o íctero, es la acumulación de este pigmento amarillo en la esclerótica, las membranas mucosas y la piel, en cantidades suficientes como para ser visualizado.

Para su estudio, es absolutamente imprescindible el dominio del origen y metabolismo de la bilirrubina. Debe tenerse presente la connotación de los términos bilirrubina directa e indirecta, los cuales se refieren a la mayor o menor prontitud con que la bilirrubina puede formar un compuesto coloreado, cuando es tratada con ácido sulfanílico diazotizado.

La bilirrubina directa que es el glucurónido de bilirrubina, reacciona con rapidez por su mayor solubilidad, mientras que la bilirrubina indirecta

que es la forma no conjugada al ácido glucurónico, es mucho menos soluble y reacciona más lentamente.

Se conoce que la ictericia se asocia tanto a desórdenes del eritrocito, como a trastornos hepáticos. Aunque la producción elevada de bilirrubina es el único mecanismo hematológico que causa ictericia, las anomalías hepáticas que pueden originarla son numerosas. El metabolismo de la bilirrubina podemos separarlo en etapas.

1. Formación de la bilirrubina por catabolismo del hemo en las células reticuloendoteliales.
2. Transportación en la sangre unida a la albúmina del plasma.
3. Captación por el hepatocito.
4. Conjugación en el retículo endoplásmico del hepatocito.
5. Secreción hacia los canaliculos biliares.
6. Excreción con la bilis al duodeno.

Existen dos clases de íctero, si atendemos al tipo de bilirrubina que ha aumentado predominantemente: con bilirrubina no conjugada elevada y con bilirrubina conjugada elevada. En ambas pueden aparecer aumentos de las dos formas de bilirrubina, pero la alteración pura original suele afectar a una sola de ellas, de acuerdo con la etapa del metabolismo de la bilirrubina en que se encuentra la falla.

Ictericias con bilirrubina no conjugada elevada

En este íctero el trastorno puede estar localizado en cualesquiera de las cuatro primeras etapas del metabolismo de las bilirrubinas, enumeradas con anterioridad, aunque la más frecuente se origina en la primera etapa.

En esta ictericia no hay presencia de bilirrubina en la orina (bilirrubinemia), pues la bilirrubina no conjugada circula en la sangre unida a la albúmina, por lo que en el riñón normal la albúmina no aparece en el filtrado glomerular.

Las causas más frecuentes son la hiperproducción de bilirrubina, los problemas en su captación y retención por el hepatocito y las deficiencias en la reacción de conjugación. Finalmente, la bilirrubina producida no llega a conjugarse en su totalidad.

- Íctero hemolítico

Relacionados con la primera etapa del metabo-

lismo de la bilirrubina, existen trastornos de los eritrocitos que acortan su vida media de 120 días y con ello se incrementa la producción del pigmento.

Las causas más frecuentes son la drepanocitosis, la microesferocitosis hereditaria y las anemias hemolíticas adquiridas. En las anemias megaloblásticas, la talasemia, la intoxicación por plomo y otras, suele ocurrir la afectación en estadios precoces, de modo que la destrucción de los reticulocitos y los eritrocitos defectuosos, tiene lugar en la médula ósea, el hígado o el bazo. De cualquier forma el resultado es el mismo.

Raramente en este íctero la bilirrubina sobrepasa los 68 UmL^{-1} (normal=hasta 17 UmL^{-1}). El aumento en su producción provoca una mayor captación, conjugación y eliminación por el hígado. Como consecuencia se notará un aumento de la excreción de urobilinógeno por las heces fecales, por su coloración más oscura (pleyocromía fecal).

- Disminución de la captación y del almacenamiento hepático

Los contrastes iodados y algunos antibióticos de uso restringido, como la rifampicina, pueden competir con el sistema de transporte de la bilirrubina al interior del hepatocito y causar este tipo de íctero; sin embargo, los más frecuentes obedecen a diversos trastornos congénitos. En el síndrome de Gilbert está afectada la captación por el hepatocito (Tipo III), o la capacidad de almacenamiento (Tipo II).

En ambos casos, muchas veces la hiperbilirrubinemia no es detectable clínicamente porque no sobrepasa las cifras de 60 a 70 UmL^{-1} , en las que la coloración amarilla es visible.

El síndrome de Gilbert consta de múltiples variantes. El tipo III corresponde al 20 % de los pacientes, otro 20 % corresponde al tipo II y el resto presenta el tipo I, donde hay una disminución de la capacidad para la conjugación de la bilirrubina, la cual se hace manifiesta debido a que se presenta un defecto asociado que consiste en la hiperproducción de bilirrubina.

- Dificultad en la conjugación de la bilirrubina

La mayoría de las alteraciones de la conjugación de la bilirrubina, son de causa hereditaria. En las afecciones crónicas y agudas del hígado, se ha encontrado a pesar del mayor o menor com-

promiso de la función hepática, que la actividad de la reacción de conjugación es normal.

En el síndrome de Gilbert tipo I hay disminución de la actividad de la bilirrubina UDP glucuronil transferasa. Como en los otros tipos de este síndrome, la ictericia es leve.

Una forma grave de hiperbilirrubinemia indirecta, es el síndrome de Crigler Najjar, en el cual no se detecta ninguna actividad de la bilirrubina UDP glucuronil transferasa hepática. Desde los primeros tres días de vida aparece la ictericia con cifras superiores a los 340 UmL^{-1} . Es inevitable el querníctero, una encefalopatía producida por los niveles exageradamente elevados de bilirrubina no conjugada en sangre, que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, cuando sus concentraciones superan la capacidad de saturación de la albúmina ($1,5 \text{ UmL}^{-1}$). Los pacientes no sobrepasan las fases iniciales que tienen lugar en la infancia.

Ictericias con bilirrubina conjugada elevada

Estos ícteros pueden tener su origen en dificultades al nivel de las dos últimas etapas del metabolismo de la bilirrubina. En este caso están el íctero hepatocelular y el íctero obstructivo. Dado su carácter soluble, la bilirrubina conjugada atraviesa el filtro glomerular y en estos ícteros puede haber bilirrubinemia, la cual proporciona un tono más oscuro al color de la orina, signo clínico denominado coluria.

- Íctero hepatocelular

Los más frecuentes son los de la hepatitis viral y las cirrosis consecutivas a esta, así como las causadas por drogas, alcohol y otros tóxicos. Existen además, alteraciones congénitas en las cuales se compromete la secreción de la bilirrubina a los canalículos biliares, tales son los casos de los síndromes de Dubin Jonson y de Rotor.

La hepatitis viral puede ser causada por varios tipos de virus, de los cuales el A y el B son los más comunes. El primero es un virus de ARN que se transmite por la vía fecal oral.

El período de incubación se extiende entre dos y seis semanas. Los primeros síntomas se acompañan de alteraciones de la actividad en el plasma de determinadas enzimas. La enfermedad es leve y a veces asintomática.

El virus de la hepatitis B es de ADN y tiene forma hexagonal, en su centro se localiza una poli-

merasa de ADN y un tipo de antígeno. El virus está recubierto por una capa proteínica externa, donde se halla el antígeno de superficie. El período de incubación oscila entre seis y doce semanas. La forma principal de transmisión es la vía parenteral por transfusiones, hemodiálisis y también por pinchazos accidentales del personal médico con agujas contaminadas.

El virus de la hepatitis B no aparece en las heces ni en la orina de los enfermos, sin embargo, el antígeno de superficie se ha localizado en la saliva, el semen, las secreciones vaginales, la leche materna y las lágrimas, por lo que además de la vía parenteral puede propagarse por vía sexual.

Los virus C, D, E, F y G, son menos comunes; con excepción del E que se transmite por la vía fecal-oral, los demás lo hacen por la vía parenteral.

La cifra de bilirrubina total en la hepatitis no complicada, no es mayor que 170 U mL^{-1} , sobre todo, a expensas de la bilirrubina directa.

La mayoría de los enfermos se recupera en uno o dos meses. Un bajo por ciento de casos especialmente de hepatitis B, puede ver retardada su recuperación hasta seis meses o un año, y otro grupo menor evoluciona hacia un tipo de hepatitis crónica progresiva. En este último grupo la supervivencia es de unos cinco años, la muerte sobreviene por una intensa insuficiencia hepática, la evolución gradual de la cirrosis y sus complicaciones.

La alteración en estos ícteros se establece en la etapa seis del metabolismo del de la bilirrubina. Cualquier obstáculo al libre flujo de la bilis entre los canalículos biliares y la desembocadura del árbol biliar en el duodeno, produce colestasis.

Las heces pueden tornarse pálidas (hipocolia o acolia) de acuerdo con el grado de obstrucción que impida la llegada de los pigmentos al intestino. Se observa un aumento de los ácidos biliares y del colesterol en sangre, los cuales tampoco pueden eliminarse por las vías biliares.

Si la lesión tiene lugar en los canalículos, la obstrucción es intrahepática, lo que puede estar dado por la acción de las drogas, hormonas esteroides y también como resultado de la hepatitis aguda. Las lesiones radican en las membranas canaliculares y en las uniones estrechas pericanaliculares.

Un problema en el transporte de aniones orgánicos de bajo peso molecular hacia el canalículo, es la alteración presente en el síndrome de Dubin-Johnson. Los enfermos presentan además de la elevación discreta de la bilirrubina directa en sangre, el aumento de la relación coproporfirina I-coproporfirina III en la orina, debido a que el isómero III tiene mayores dificultades en su transporte a la bilis que el isómero I.

El hígado, a simple vista, aparece oscurecido y al microscopio muestra depósitos de pigmentos similares a la melanina en las células del parénquima. Estudios experimentales orientan que el pigmento puede ser un producto de oxidación del glucurónido de metanefrina, metabolito de la adrenalina que se excreta normalmente por la bilis, pero que los pacientes con este síndrome eliminan con dificultad.

Probablemente como una variante del anterior, en el síndrome de Rotor, no se observa la deposición pigmentaria en el hígado y la afectación parece radicar en la capacidad del hepatocito para retener la bilirrubina conjugada, antes de ser excretada por la bilis.

- Íctero obstructivo

Cuando el obstáculo está localizado fuera del hígado, en los conductos biliares más gruesos se produce el íctero obstructivo. La más relevante de las alteraciones en las enzimas del plasma, es el aumento de la fosfatasa alcalina. La ictericia suele ser intensa y aunque predomina la bilirrubina conjugada, también se eleva la fracción indirecta, pues las beta glucuronidasas hísticas tienen una mayor cantidad de sustrato y producen bilirrubina no conjugada.

Entre las causas más frecuentes de íctero obstructivo, se hallan el cálculo del colédoco, el cáncer de la cabeza del páncreas y la colecistitis aguda. La solución del íctero es generalmente quirúrgica.

3.4 Alteraciones en el metabolismo de las porfirinas

Porfirias

Las porfirias son trastornos hereditarios y adquiridos, en los que existe un déficit parcial o casi completo, de los procesos enzimáticos de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Como consecuencia de ello, se producen concentraciones anormalmente elevadas de porfirinas, de sus precursores, o de ambos, que se acumulan en

los tejidos y se excretan por la orina y por las heces.

El grupo hemo como grupo central en las hemoproteínas (hemoglobina, mioglobina, citocromos mitocondriales y microsómicos, catalasa, peroxidasa y triptófano pirrolasa), es una molécula esencial para la vida. Está formado por hierro ferroso y protoporfirina IX. Los pacientes con porfirias presentan una fotosensibilidad cutánea, originada por la acumulación de porfirias en la piel, alteraciones neurológicas producidas por la acumulación de los precursores, o ambas cosas a la vez.

Las porfirias se clasifican como hepáticas o eritropoyéticas, según la localización principal de la expresión del defecto enzimático específico. También pueden clasificarse como porfirias agudas hepáticas o cutáneas. Las porfirias agudas hepáticas se caracterizan clínicamente por la aparición de alteraciones neurológicas y bioquímicamente por una sobreproducción de precursores de porfirina, mientras que las porfirias cutáneas se caracterizan clínicamente por fotosensibilidad cutánea y bioquímicamente por una sobreproducción de porfirinas.

Su trascendencia clínica en el ámbito de la Medicina Intensiva, se debe sobre todo, a las crisis de las porfirias agudas, con cifras elevadas de morbilidad y mortalidad, por los efectos directos de la propia enfermedad, o por complicaciones asociadas como la hiponatremia.

Clasificación, prevalencia y fisiopatología

Las porfirias se han clasificado según diversos criterios: la localización del déficit enzimático en la cadena de síntesis del hemo, la localización preferente del déficit en el hígado, o en el tejido eritroide, el fenotipo y la sintomatología más característica; siguiendo estos criterios podemos hablar de porfirias cutáneas, agudas y mixtas.

En general, la fisiopatología de estas enfermedades es la siguiente: la alteración genética de base ocasiona el déficit de una enzima concreta en la cadena de biosíntesis del hemo (cualquiera excepto la que cataliza el primer paso y que actúa de enzima limitante: la sintetasa de ácido delta-aminolevulínico. La persona se mantiene, en general, como portador asintomático, hasta que en determinadas circunstancias (presencia de fármacos o tóxicos, déficit del producto final [hemo] que actúa como mecanismo de retroalimentación), la ALA sintetasa

se estimula y acelera la cadena bioquímica, con lo que se produce un aumento de precursores (porfirinas) antes del paso alterado y un déficit de las siguientes a ese paso. Las porfirinas acumuladas se eliminan en proporciones anómalas, por orina y/o heces lo que permite el diagnóstico bioquímico.

- **Porfiria aguda intermitente**

Se debe a un déficit parcial de la uroporfirinógeno I sintetasa. Afecta fundamentalmente al hígado y los pacientes excretan por la orina grandes cantidades de porfobilinógeno y ácido delta amino levulínico. El gen se localiza en el cromosoma 11q23. Estos compuestos al oxidarse por contacto con el aire, dan a la orina una coloración oscura.

La enfermedad no puede manifestarse hasta la adultez y transcurre con episodios de dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y alteraciones psiquiátricas. Las crisis pueden ser precipitadas por los medicamentos y sustancias que inducen a la delta amino levulínico sintetasa. No se ha aclarado adecuadamente el mecanismo de producción de las manifestaciones clínicas. La porfiria aguda intermitente nunca afecta a la piel. Los problemas cutáneos aparecen en algunos pacientes adultos que han heredado el gen de porfiria variegata, o de la coproporfiria hereditaria; a menudo, son el único sintoma que presentan. Las zonas de la piel expuestas a la luz del sol, especialmente el reverso de las manos, la cara y las piernas se vuelven más frágiles, se erosionan con facilidad y se forman ampollas. Las áreas erosionadas pueden infectarse, curar con lentitud y dejar pequeñas cicatrices

- **Porfiria eritropoyética congénita**

La causa molecular de esta enfermedad no está definitivamente aclarada. Se conoce que se encuentra afectada la función que de forma coordinada realizan la uroporfirinógeno I sintetasa y la uroporfirinógeno III cosintasa. El resultado de la alteración es tal, que si bien se integra un tetrapirrol cerrado, existe un marcado predominio (de 100 a 1) de los isómeros y no hay inversión del anillo D. Afecta fundamentalmente el tejido eritropoyético y se excretan por la orina considerables cantidades de los isómeros anormales uroporfirinógeno I y coproporfirinógeno I, que poseen una coloración rojiza y son fluorescentes, lo cual puede ser útil en su detección.

Al existir una deficiencia de grupos hemo en la

porfiria eritropoyética congénita, la enzima delta levulinico sintetasa se mantiene inducida, lo que lugar a una sobreproducción y excreción concomitante de ácido delta amino levulinico y porfobilinógeno.

En esta enfermedad se observan las mismas manifestaciones que en la porfiria aguda intermitente, pero a ellas se añade la hemólisis y una marcada fotosensibilidad cutánea.

- Porfiria cutánea tardía

Este tipo de porfiria se atribuye a un déficit parcial de uroporfirinógeno descarboxilasa. Está considerada como una de las porfirias más frecuentes; generalmente no se manifiesta si no existe algún tipo de lesión hepática.

El hígado es el órgano más afectado y presenta, incluso, fluorescencia, debido a la acumulación de intermediarios. Los compuestos acumulados son el uroporfirinógeno y el coproporfirinógeno, los cuales se excretan por la orina en forma de las correspondientes uroporfirinas y coproporfirinas, de los isómeros III y I. No es común la excreción de ácido delta amino levulinico o porfobilinógeno.

La manifestación fundamental de la enfermedad es la fotosensibilidad cutánea, aunque no existen los episodios agudos de la porfiria aguda intermitente.

- Coproporfiria hereditaria

En esta porfiria el defecto enzimático radica en un déficit parcial de coproporfirinógeno oxidasa, lo que bloquea parcialmente la conversión del coproporfirinógeno III en protoporfirinógeno IX. Debido a ello, este se acumula y es excretado por las heces y la orina, su oxidación por el aire y la luz confiere a éstos un color rojizo.

Como está disminuida la síntesis del hemo, la delta amino levulinico sintasa permanece activa, lo que puede conducir a la producción excesiva de ácido levulinico y porfobilinógeno.

La enfermedad afecta, sobre todo, al hígado y sus síntomas son similares a los de la porfiria aguda intermitente, además de la fotosensibilidad cutánea discreta.

- Porfiria variegata

Los pacientes afectados por esta enfermedad tienen disminuida la actividad de porfirinógeno oxidasa a la mitad de los valores normales. Todos los intermediarios de la vía, hasta el punto de bloqueo, se encuentran aumentados y se excretan por la orina y las heces. Esta situación

metabólica puede transcurrir de forma asintomática y manifestarse sólo en determinadas circunstancias, como las situaciones de estrés. Se produce una fotosensibilidad cutánea similar a la de la porfiria cutánea tardía.

- Porfiria por déficit de ALAD (sintetasa de ácido delta-aminolevulinico)
- Es un trastorno autosómico recesivo, provocado por un déficit homocigótico de ALAD (sintetasa de ácido delta-aminolevulinico).

Es la forma más rara de las porfirias, hasta la fecha sólo se han descrito cuatro casos. Los síntomas son similares a los de la porfiria aguda intermitente.

Fisiopatología

- Biosíntesis del hemo

El objetivo de la porfirinogénesis reside en la formación del hemo como producto final. El hemo actúa también como cofactor en la oxidación de prostaglandinas e indolamina y en la producción de guanosín monofosfato (GMPc).

Aunque la biosíntesis del hemo se realiza en casi todas las células del organismo, la médula ósea y el hígado son los lugares en los que la porfirinogénesis es especialmente activa. Un adulto normal sintetiza unos 7 $\mu\text{mol/kg/ día}$ de hemo, de los cuales al menos el 80 % se destina a la formación de hemoglobina, para lo que se requiere un gasto de unos 300 mg/día de ácido deltaminolevulinico (ALA) en la médula ósea. El hígado consume unos 50 mg/día de ALA, para sintetizar el 15 % del hemo total y aproximadamente dos tercios de dicha cantidad se utilizan para la formación del citocromo microsómico P450.

Manifestaciones clínicas

Existen dos manifestaciones principales: las dermatológicas, propias de las porfirias cutáneas y mixtas y las crisis porfirinas agudas, propias de las porfirias agudas y mixtas. La segunda es de mayor interés desde el punto de vista de la Medicina Intensiva; en ellas es importante no solo el tratamiento etiológico y de soporte, evitando los fármacos que pueden exacerbar el cuadro, sino también vigilar estrechamente complicaciones como la hiponatremia, que pueden llegar a ocasionar lesiones neurológicas muy graves.

La fotosensibilidad es la manifestación cutánea que aparece fundamentalmente, que puede ser aguda y pruriginosa, o más comúnmente crónica, caracterizada por lesiones ampollosas indo-

loras que posteriormente cicatrizan. También es frecuente la hipertricosis e hiperpigmentación.

La crisis porfírica incluye una serie de síntomas, que se describen como crisis abdominopsico-neurológicas; pero de forma general, todas sus manifestaciones se conciben como una alteración global del sistema nervioso.

El caso más típico de la porfiria aguda intermitente, se manifiesta en mujeres jóvenes o de edad media; comienza con dolor abdominal, vómitos y estreñimiento, sin peritonismo evidente; puede haber dilatación de asas y leucocitosis, o ascenso discreto de las transaminasas y de la bilirrubina indirecta. Acompañando a este cuadro, suele haber manifestaciones psíquicas (que inicialmente son de irritabilidad, pero que pueden llegar a psicosis o alucinaciones) y neurológicas (que aunque pueden ser previas, o simultáneas al comienzo del dolor, generalmente aparecen después), del tipo de debilidad progresiva y simétrica (electromiográficamente neuropatía axonal), con parestesias, pero con predominio del déficit motor sobre el sensitivo, lo que puede ocasionar disfonía e hipoventilación, con necesidad de ventilación mecánica. En el 20 % de los casos puede haber convulsiones.

Es importante resaltar que durante la crisis, la excreción aumentada de porfirinas por la orina, confieren a esta una coloración pseudocolúrica que se oscurece aún más cuando se acidifica ligeramente y se expone a la luz solar durante unas horas.

En el 30 % de las crisis de la porfiria aguda intermitente, se produce un síndrome de secreción inadecuada de aldosterona (ADH), que puede producir hiponatremia severa, y agravarse por una sueroterapia pobre en sodio (enfocada sólo al aporte de glucosa).

Diagnóstico

Clínicamente, se debe valorar el diagnóstico de crisis porfírica en pacientes con dolor abdominal, manifestaciones neurológicas y orina oscuras; sin embargo, el diagnóstico diferencial puede ser amplísimo, desde cuadros mucho más frecuentes como la patología abdominal quirúrgica, o los síndromes de abstinencia, hasta otros diagnósticos también infrecuentes como la intoxicación por plomo. Por ello, es imprescindible contar con pruebas de laboratorio.

En las crisis porfíricas se eleva la excreción de precursores en orina: ALA y PBG (porfobilinógeno) entre otros; la presencia de

cantidades patológicas de PBG en orina, es patognomónica de porfiria hepática aguda.

Existe una prueba cualitativa (prueba de Hoesch) que permite hacer el diagnóstico en minutos, a través de una solución de reactivo de Ehrlich (2 g de

p-dimetilaminobenzaldehído en 100 mL de HCL (6 M), cuya estabilidad permite su almacenamiento en nevera durante meses. La prueba consiste en añadir una o dos gotas de orina recién emitida, a 1 mL de la solución reactiva y agitarla; si existe PBG en concentraciones altas, aparece de forma inmediata una coloración rosada. Estos hallazgos pueden confirmarse cuantificando las porfirinas en orina y la actividad de las enzimas de la cadena de biosíntesis del hemo en los hematíes.

El diagnóstico bioquímico de la porfiria hepatocutánea tardía, requiere un diagnóstico diferencial más amplio, con hepatopatías que se acompañan de colestasis (en las que se altera la excreción de porfirinas), la hepatopatía alcohólica o la hemocromatosis. Aunque es la porfiria más frecuente en nuestro medio, se le presta menos interés al no estar acompañada de crisis porfíricas.

Tratamiento

El tratamiento básico de la crisis porfírica es la administración de hematina, con la que se pretende reponer los depósitos hepáticos de hemo libre regulador del ciclo y cortar la retroalimentación positiva que ocasiona su déficit; si bien es una medida de uso generalizado, no se han realizado estudios controlados que demuestren su eficacia en una enfermedad que se caracteriza por remisiones espontáneas y rápidas. La hematina se administra por vía intravenosa, como arginato de hematina en dosis de 2-3 mg/kg/día, disuelto en suero fisiológico, por una vía central en unos 15-20 minutos, durante cuatro días consecutivos. En la misma línea de tratamiento (evitar el déficit de hemo), se recomienda la transfusión en casos en los que exista anemia. Otra medida que se recomienda específicamente en estas crisis, es evitar el ayuno y administrar una dieta rica en hidratos de carbono (mínimo 400 g de glucosa al día). El resto del tratamiento es de soporte, vigilando especialmente el sodio y teniendo la precaución de seleccionar los fármacos adecuados. Como analgésicos se pueden usar aspirina, paracetamol u opiáceos; como sedantes, muchas benzo-

diacepinas se consideran peligrosas, con mayor o menor grado de certeza, el haloperidol es seguro. Otros fármacos que se pueden utilizar son el propofol, la ketamina, la succinilcolina y el suxametonio, mientras que el etomidato y los barbitúricos son inseguros. El óxido nitroso se ha utilizado como anestésico inhalatorio. Los beta-bloqueantes, las penicilinas y los aminoglucósidos se consideran seguros y las cefalosporinas inseguras.

3.5 Alteraciones del metabolismo de los nucleótidos

Gota

El dato característico de la gota es la elevación de la concentración sérica de ácido úrico. Esta enfermedad afecta, fundamentalmente, a los adultos y de manera excepcional a los niños, excepto los que presentan una enfermedad de depósito de glucógeno de tipo I en los que se produce habitualmente una hiperuricemia y se observa una artritis gotosa y la aparición de tofos en la adolescencia. Cuando la hiperuricemia y la gota se dan en la infancia, casi siempre son secundarias a otros trastornos. Las elevaciones de la concentración sérica de ácido úrico pueden deberse a diversas alteraciones metabólicas. Algunos pacientes presentan una producción de novo anormalmente activa de ácido úrico, otros presentan una reducción de la eliminación renal de esta sustancia y otros una combinación de ambos.

Al menos un 95 % de los casos de artritis gotosa, se dan en varones que exceden la edad de la pubertad. En un grupo muy reducido de pacientes, la actividad de la enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa, está reducida con respecto a su actividad normal (una carencia total da lugar al síndrome de Lesch Nyhan). En otro grupo de pacientes, la sobreproducción de ácido úrico y la hiperuricemia, pueden atribuirse a una actividad anormalmente elevada de la enzima fosforribosil pirofosfato sintetasa. En ambas situaciones el aumento de la disponibilidad de fosforribosil pirofosfato (PRPP), es el mecanismo que da lugar también a la hiperuricemia en la enfermedad de depósito de glucógeno de tipo I. Parte de la reducción de la eliminación de ácido úrico que se produce en la enfermedad de depósito de glucógeno de tipo I,

puede deberse también a una hiperacidemia láctica, que reduce la eliminación renal de ácido úrico. El que un paciente con unas cifras elevadas de ácido úrico en suero, presente o no una artritis gotosa, depende en gran parte de la intensidad y duración de la hiperuricemia.

Es una enfermedad metabólica persistente, que produce un aumento del ácido úrico circulante, el cual se deposita en las articulaciones produciendo inflamación y dolor, sobre todo en los pies y las piernas. Este problema suele asociarse también a la diabetes, obesidad y enfermedades renales.

Causas

La gota se origina por un exceso de ácido úrico en el cuerpo, ya sea por la falta de su eliminación por el riñón, por causas desconocidas, o por un aumento en su producción, asociado a la ingestión de alimentos ricos en purinas (vísceras de animales, mariscos y legumbres) que son metabolizadas por el organismo a ácido úrico. También las bebidas alcohólicas pueden incrementar significativamente los niveles sanguíneos de ácido úrico. En condiciones normales, 1/3 del ácido úrico del organismo procede de los alimentos, y 2/3 del metabolismo.

Con el transcurso del tiempo, los niveles elevados de ácido úrico en sangre (hiperuricemia), pueden ocasionar la formación de cristales de ácido úrico en forma de aguja, cuyo depósito en las articulaciones, sobre todo de las partes inferiores del cuerpo (pies y piernas), produce una inflamación de las articulaciones con un dolor intenso que se llama ataque de gota agudo; cuando se depositan en los tejidos por debajo de la piel, originan los tofos y pueden hacerlo también en la vía urinaria formando cálculos.

Si los ataques de gota son persistentes se producen lesiones deformantes en las articulaciones, formando los tofos gotosos que producen las lesiones de la artritis gotosa crónica.

Se estima que la gota afecta a tres de cada 1000 personas. La gota y sus complicaciones son más comunes en adultos jóvenes de sexo masculino. Tanto la hiperuricemia como la gota están íntimamente relacionados con la obesidad, hipertensión, hiperlipemia y diabetes; por ello, la gota se asocia con un exceso de tendencia a enfermar y a la mortalidad por accidentes vasculares cerebrales y ataques cardíacos.

Diagnóstico

Se realiza por la clínica de artritis aguda con dolor e impotencia funcional en una persona joven y se confirma con un análisis del ácido úrico en la sangre. Cuando la artritis es más persistente se realiza un análisis del líquido sinovial (se extrae con una aguja de la articulación) para comprobar la existencia de ácido úrico. En una artritis crónica, pueden observarse en la articulación los tofos gotosos mediante una prueba de rayos X.

Tratamiento

Con un tratamiento correcto, la gota puede controlarse en la mayoría de los casos. Desde el siglo XIX, la colchicina es el medicamento de referencia para tratar los ataques agudos de gota. Aunque es muy efectiva, a menudo produce náuseas, vómitos y diarrea. A causa de estos desagradables efectos colaterales, los antiinflamatorios no esteroideos constituyen, en la actualidad, el tratamiento de elección en la mayoría de los ataques agudos de gota.

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos también pueden ocasionar considerable toxicidad, su uso por períodos cortos de tiempo, en general, es bien tolerado; de ellos el más ampliamente usado para tratar la gota aguda, es la indometacina. Tanto la aspirina como los productos que la contienen, deben evitarse en los pacientes gotosos durante los ataques agudos.

En los pacientes con ataques recurrentes de gota, tofos o cálculos renales, el tratamiento debe estar dirigido a normalizar los niveles de ácido úrico; para ello se dispone de medicamentos uricosúricos que incrementan su eliminación por vía renal, así como de drogas que bloquean la producción de ácido úrico por el organismo (alopurinol). La elección entre uno de estos dos tratamientos dependerá de los niveles de ácido úrico en orina.

Hay otros tipos de artritis que pueden ocasionar ataques parecidos a los de la gota; en estos casos, un diagnóstico apropiado de la enfermedad es esencial para un correcto tratamiento, pues el de la gota es bien específico.

El diagnóstico definitivo depende de la existencia de cristales de ácido úrico en el líquido que puede extraerse de las articulaciones, durante los ataques agudos de gota; no obstante, los niveles séricos de ácido úrico pueden ser normales e incluso bajos, en el momento de la crisis y por otra parte, pueden encontrarse eleva-

dos en sujetos sin gota.

Síndrome de Lesch Nyhan

Definición

Es un trastorno hereditario que afecta el metabolismo de las purinas. Esto repercute en la forma en que el organismo utiliza el ARN y el ADN, que son las proteínas que conforman la información genética y determinan cuáles se producen para ser utilizadas en los procesos celulares.

El síndrome de Lesch-Nyhan se hereda como un rasgo ligado al cromosoma X, por lo que solo se observa en los hombres. Se caracteriza por un incremento en los niveles de ácido úrico en la orina y en la sangre, y por la ausencia de la enzima hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HGP).

Los hombres afectados presentan un retraso en el desarrollo motor, seguido de extraños movimientos sinuosos y un incremento en los reflejos de los tendones profundos.

Los niños con este síndrome suelen ser normales al nacer. La primera anomalía que siempre se observa es un retraso del desarrollo motor en los primeros meses de vida. Posteriormente, aparecen movimientos coreoatetósicos extrapiramidales, hiperreflexia, clonus del tobillo y espasticidad de las piernas. La anomalía clínica más notable es una extraordinaria conducta autodestructiva; los niños mayores empiezan a morderse los dedos y la mucosa bucal, produciéndose mutilaciones. Ello no se debe a que no perciban dolor, sino a una tendencia compulsiva que parece ser tan irresistible, que es preciso limitar sus movimientos.

En ocasiones, se observan tofos gotosos y artritis gotosa, en los niños mayores con este síndrome. Los tofos se deben a la acumulación de cristales de urato sódico en los tejidos subcutáneos y de otro tipo, y aparecen en las superficies extensoras de los codos, rodillas y dedos de las manos y de los pies.

En el síndrome de Lesch Nyhan las concentraciones séricas de ácido úrico se sitúan, con frecuencia, en el intervalo de valores propio del adulto con gota. Se producen aumentos notables de la producción de ácido úrico y de la excreción urinaria de este. Hay una ausencia casi total de la actividad de hipoxantina guanina fosforibosil transferasa en muchos tejidos, incluidos los eritrocitos y los fibroblastos. Esta

enzima es importante en la vía de salvación de las purinas, a través de la cual la hipoxantina y la xantina pueden ser convertidas en nucleótidos, ácido inosínico y ácido guanílico. Cuando esta vía enzimática no es operativa, la actividad de PRPP sintetasa aumenta y se acumula en el interior de la célula, dando lugar a una producción acelerada de purina de novo y a excesos de ácido úrico. La vía de salvación puede ser importante en la síntesis de los nucleótidos en el cerebro, pues su inactividad puede conducir a que el cerebro no sea capaz de sintetizar los nucleótidos necesarios.

Los niveles excesivos de ácido úrico, provocan en los niños una inflamación similar a la de la gota en algunas de las articulaciones. En algunos casos, se desarrolla una disfunción renal debido a este mismo exceso.

Este síndrome se transmite en forma de trastorno ligado al cromosoma X. Los fibroblastos en cultivo, procedentes de biopsias cutáneas de las madres de pacientes con el síndrome de Lesch Nyhan, presentan dos poblaciones celulares, una normal y otra con un déficit de la enzima crucial, lo cual respalda la hipótesis de Lyon. El gen de la HGP se encuentra en el cromosoma X, en la región q26-q27 y está formado por nueve exones y ocho intrones, con un total de 57 kd. Se han descrito muchas mutaciones diferentes en toda la región de codificación. Dado que se ha demostrado una pérdida de neuronas dopaminérgicas centrales, se ha propuesto que los antagonistas de dopamina D1 pueden ser la causa de la conducta autodestructiva. Actualmente, se está considerando, como tratamiento experimental que podría resultar curativo, la introducción de este gen en pacientes con el síndrome de Lesch Nyhan.

Síntomas

- Antecedentes familiares del síndrome de Lesch-Nyhan
- Niño con retrasos en el desarrollo motor
- Trastorno del movimiento
- Mordidas destructivas de dedos y labios (comportamiento autodestructivo)

Signos y exámenes

La realización de los distintos tipos de exáme-

nes, se dirige a la búsqueda de los signos siguientes:

- Hiperreflexia
- Espasticidad
- Movimientos coreoatetoides
- Comportamiento autodestructivo compulsivo
- Incremento del ácido úrico sérico
- Incremento en la excreción del ácido úrico en la orina
- Disminución de los niveles de HGP en los cultivos de fibroblastos

Pueden realizarse los siguientes exámenes de laboratorio:

- Ácido úrico en la química sérica
- Ácido úrico en la química de la orina
- Cultivo de tejido (fibroblastos) de biopsia de la piel

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para el síndrome de Lesch-Nyhan. Se han hecho intentos con alopurinol, pero aunque disminuyen las concentraciones de ácido úrico, no produce mejoras en los resultados neurológicos.

Los avances recientes en las técnicas de ADN recombinado, han permitido que los genes responsables de la producción de HGP sean clonados. Existen proyectos futuros encaminados a introducir estos genes en el material genético del paciente, para determinar si estos corrigen el defecto metabólico.

Pronóstico

Los resultados tienden a ser negativos, aún con los intentos de tratamiento de la enfermedad.

Complicaciones

Es probable que surja una debilidad progresiva severa.

Prevención

Se recomienda la asesoría genética de los futuros padres con antecedentes familiares del síndrome de Lesch-Nyhan. El estado de portador de la madre se puede determinar mediante un cultivo de fibroblastos de la piel, de los cuales la mitad puede tener niveles normales de la enzima HGP, mientras que el resto presenta una deficiencia, o ausencia de dicha enzima.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S et al. Bioquímica Médica. Tomo IV. Capítulo 76. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999. p 1303-1316.
2. Rezvani I. Introducción a los errores congénitos del metabolismo. En: Behrman RC, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría.Vol I. 15 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1996. p. 411-413.
3. Rezvani I, Matalon RK. Defectos del metabolismo de los aminoácidos. En: Behrman RC, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría.Vol I. 15 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1996. p. 413-445.
4. Stanley CA, Moser HW, Matalon RK, Tershakovec AM, Coates PM, Cortner JA. Defectos del metabolismo de los lípidos. En: Behrman RC, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría.Vol I. 15 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1996. p. 448-470.
5. Kliegman RM. Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono. En: Behrman RC, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría.Vol I. 15 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1996. p. 481-497.
6. Cornejo V, Raimann E. Glucogenosis tipo I. Rev Chil Nutr [serie en Internet]. 2004 [citado: 12 de enero de 2005]; 33 (2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scholar.google.com/scholar%3fq%rt>.
7. Becerra D, Calabi A, Rivera J. La glucogenosis de tipo I. [monografía en Internet] Buenos Aires: Sinexi S.A.; 1997 [citado: 31 de enero de 2005]. Disponible en: www.monografias.com/trabajos12/gluco/gluco2.shtml.
8. Rose AH. Fenilcetonuria.[monografía en Internet]. Nueva York: NOAH; 1999. [citado: 12 de mayo de 2005]. Disponible en: www.noah-health.org/search/results.php.
9. Nanda R. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. [monografía en Internet]. Chicago: University of Chicago Medical; 2002. [citado: 19 de febrero de 2004]. Disponible en: www.noah-health.org/es/blood/anemia/types/g6pd.html.
10. Pulsomed S.A. [página web en Internet]. Vizcaya: Pulsomed S.A.; c pulsomed s.a.[Fecha de actualización: febrero de 2004; citado: 15 de mayo de 2004]. Disponible en: www.tuotromedico.com/temas/obesidad.htm.
11. Barranco Ruiz F. Porfirias. Crisis porfirica [monografía en Internet]. España: Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva Urgencias y Coronarias; 2005. [citado: 22 de febrero del 2005]. Disponible en: www.uninet.edu/tratado/c050704.html